

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON SINTOMAS RESPIRATORIOS, HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL Y ATOPIA

A. Pereira Vega, J.A. Maldonado Pérez, J.L. Sánchez Ramos, M. Gómez Entrena, J.Grávalos Guzmán y E. Pujol de la Llave.

Sección de Neumología. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria Juan Ramón Jimenez. Huelva.

RESUMEN

El objetivo del estudio ha sido analizar, de forma independiente, la influencia que tienen diversos factores de riesgo (FR) sobre síntomas respiratorios (SR), hiperreactividad bronquial (HB) y atopia (A). Para ello se ha estudiado a 557 niños (de 11 a 15 años) de nuestra ciudad, elegidos aleatoriamente, a los que se les ha realizado un cuestionario amplio sobre síntomas respiratorios y factores de riesgo relacionados y, por otra parte, determinadas pruebas objetivas: test de metacolina (MT) a 464 y test cutáneos (TC) a 482. Los FR se referían a tabaquismo de los padres, infecciones o asistencia escolar en edad inferior a 5 años, antecedentes familiares de atopia, aspectos de la vivienda, contaminación interior y la presencia de animales domésticos en casa, entre otros. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

Los resultados indican que los antecedentes familiares de asma o atopia, infecciones respiratorias en edad inferior a 5 años y el tener animales domésticos en la primera infancia se relacionaron con SR y A. Otros FR relacionados con diversos SR, además de los referidos previamente, fueron el tabaquismo pasivo actual, asistir a la escuela en edades tempranas, poseer calefacción central, doble cristal en el dormitorio y el hacinamiento doméstico. El poseer una vivienda unifamiliar aislada se asoció con A pero no con SR. La HB, medida según la pendiente de la curva dosis-respuesta se asoció con el tabaquismo pasivo actual.

Concluimos que los diversos FR estudiados inciden de diferente forma sobre los tres aspectos analizados: SR, HByA.

Palabras clave:

- Hiperreactividad bronquial.
- Test de metacolina.
- Jóvenes.

SUMMARY

The objective was analyze independently, the influences that diverse risk factors have about respiratory symptoms, bronchial hyperreactivity and atopy. Five hundred and fifty-seven young (11 to 15 years-old) randomly chosen from our city were studied. All subjects filled a form about respiratory symptoms and risk factors related. We perform in 464 young methacholine test and in 482 skin test. The risk factors were parents with smoke history, respiratory infections or school assistance below 5 year-old, familial atopic history and many questions about the house: interior contamination and the presence of a pet. The statistical package SPSS was used to analyze the data.

The results show that the familial asthma or atopic history, respiratory infections below 5 years-old and to have a pet in the first infancy were related with respiratory symptoms and atopy. Other risk factors related with respiratory symptoms were: To be now passive-smokers, go to the school in early ages, to have central heating, to have double

crystal in the bedroom and the domestic heaping. To have a single house was associated with atopy but not with respiratory symptoms. The bronchial hyperreactivity evaluated as the measure of methacholine dose-response slope was associated with now passive smokers.

We conclude that the several risk factors fall differently about the three aspects analyzed: respiratory symptoms, bronchial hyperreactivity and atopy.

Key words:

- Airway responsiveness.
- Methacholine test.
- Young people.

INTRODUCCION

Aunque existe una evidente asociación entre síntomas respiratorios (SR), hiperreactividad bronquial (HB) y atopia⁽¹⁻³⁾ estas 3 situaciones no son sinónimas ya que, como señalan Burney et al⁽⁴⁾, existen sujetos con síntomas respiratorios y sin HB, o hiperreactivos asintomáticos. De igual forma, Peat et al⁽⁵⁾ señalan que un 2% de no atópicos, sujetos con test cutáneos (TC) negativos, tienen síntomas recientes e HB positiva y 1/3 de los atópicos no tienen síntomas. Todo ello nos induce a pensar que, aunque relacionados, estamos hablando de tres hechos diferentes^(4,7). Por otra parte, y como consecuencia del incremento detectado en la prevalencia del asma^(8,9), se están realizando múltiples estudios que intentan analizar posibles factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales, implicados en su desarrollo. Diversas situaciones se han considerado como factores de riesgo de asma bronquial, definiendo a dicha enfermedad como la presencia de sibilancias⁽¹⁰⁾, sibilancias más HB⁽¹¹⁾ o diagnóstico previo de asma realizado por un médico⁽¹²⁾, entre otras. Esta ausencia de una definición consensuada del asma puede inducir a encontrar diferentes prevalencias de la misma según el método empleado y, posiblemente, podría variar el estudio de los factores de riesgo (FR) implicados en los diferentes aspectos de esta apasionante enfermedad.

Nuestra hipótesis es que éstos FR podrían tener diferentes implicaciones en la producción de los distintos síntomas respiratorios, HB o atopia y por ello se ha intentado estudiar la influencia de éstos factores sobre cada uno de ellos.

MATERIAL Y METODO

Hemos estudiado en Junio de 1993 y durante el año escolar 93/94 a 557 escolares de 6º, 7º y 8º de EGB (11 a 15 años) de nuestra ciudad, elegidos de forma aleatoria entre todos los niños escolarizados en estos cursos. Previamente se habían obtenido para la población total escolarizada en estos cursos información sobre síntomas respiratorios mediante un cuestionario de screening⁽¹³⁾. Los 557 niños suponen el 80% de respuesta entre los designados mediante muestreo aleatorio simple.

En estos niños se ha realizado un amplio cuestionario, basado en una modificación del utilizado en el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), sobre síntomas respiratorios y factores de riesgo relacionados. El cuestionario era cumplimentado por los niños con ayuda de sus padres en su domicilio, respondiéndose a las posibles dudas por nuestro grupo de trabajo cuando se realizaban las pruebas objetivas. Los síntomas estudiados han sido: sibilancias, episodios de opresión torácica nocturna, ataques de asma, disnea al ejercicio, tos frecuente y la existencia de rinitis, todos ellos tanto en los últimos 12 meses como en cualquier momento antes. Los factores de riesgo analizados han sido:

- 1- Tabaquismo (materno o paterno durante la infancia o embarazo y tabaquismo pasivo actual);
- 2- Antecedentes familiares de asma o atopia;
- 3- Condiciones de la vivienda (compartir la habitación durante la infancia o en la actualidad, años de la vivienda, tipo de vivienda, uso de calefacción central, calefacción por aire o aire acondicionado, utilización de gas o electricidad para cocinar, uso del extractor, presencia de alfombras, doble cristal, cortinas o muebles tapizados en el dormitorio, humedad medida ésta como problemas en el agua o existencia de moho, y hacinamiento domiciliario medido como el nº de hermanos dividido por el nº de habitaciones);
- 4- Prematuridad;
- 5- Asistencia a la escuela o infección respiratoria en edad inferior a 5 años;
- 6- Años de estancia en Huelva; y
- 7- Animales domésticos (gato, perro, caballo, pájaros, hárnster o conejos) actualmente o en la infancia.

Se ha realizado a 464 niños una prueba de provocación bronquial con metacolina (MT) con dosis crecientes entre 0,000195 mgrs y 12,5 mgrs de MT llegando a una dosis inhalada acumulativa máxima de 1 mgr, en los sujetos que presentaban espirometría basal normal. Se aumentaba la dosis de MT de forma creciente hasta llegar a la dosis máxima acumulada, ano ser que previamente se objetivara un descenso igual o superior al 20% del FEV₁ obtenido tras la inhalación de un diluyente de suero fisiológico tamponado. En tal caso se interrumpía la prueba y se daban 2 inhalaciones de salbutamol. Como medida de respuesta bronquial se utilizó la PD₂₀ y la pendiente de la curva dosis respuesta (Pte) calculada según el método de O'Coonor⁽¹⁴⁾. Los test cutáneos se realizaron a 482 niños frente a 11 neuroalergenos habituales en nuestro medio: dermatofagoides pteronissinus, gramíneas, olivo, ambrosía, abedul, gato, perro, alternaria, cladosporium, parietaria y plántago. Se han considerado positivas a las induraciones cuya media de sus diámetros fuera mayor o igual a 3 mm⁽¹⁵⁾. Se ha definido atopia como la positividad a uno o más neuroalergenos.

Las asociaciones entre los diferentes SR, la HB y la atopia se realizaron mediante comparación de medias (t-Student, test no paramétricos) y test de Chi-cuadrado con el paquete estadístico SPSS/PC. Se ha realizado un análisis de regresión logística múltiple para evaluar el papel independiente de cada uno de los factores de riesgo estudiados.

RESULTADOS

La prevalencia de los SR y pruebas objetivas realizadas, prueba de metacolina y test cutáneos, se expresan en la Figura 1.

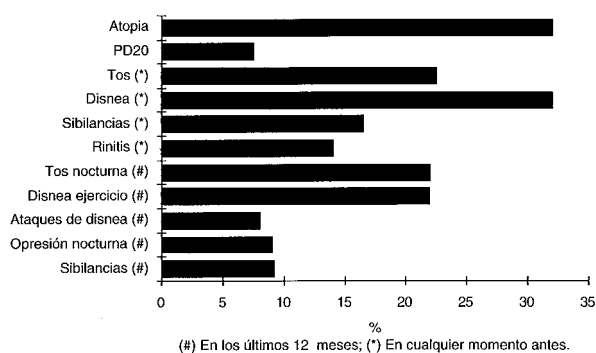


Fig. 1. Prevalencia de síntomas respiratorios, PD20 y atopia.

En la Tabla 1 se muestran las relaciones, en un análisis crudo, entre los factores de riesgo relacionados con la vivienda y los distintos SR estudiados. Encontramos asociación ($p<0.05$) entre diversos síntomas y el poseer calefacción central, poseer doble cristal en la habitación, mayor hacinamiento doméstico y el tener animales domésticos en la primera infancia. En contraposición, no encontramos asociación con el hecho de compartir la habitación durante la infancia o en la actualidad, el tipo de vivienda (chalet, adosada o edificio), uso de aire acondicionado, combustible usado en la cocina (gas, electricidad o caldera de gas), combustible usado para calentar el agua (gas o electricidad), uso del extractor en la cocina, presencia de cortinas, alfombras o muebles tapizados en el dormitorio ni humedad. Mediante regresión logística múltiple, hemos podido comprobar que tras el ajuste por los demás FR, la calefacción central incrementa el riesgo de presentar disnea nocturna o en reposo y disnea tras ejercicio en 2,78 y 2,15 veces respectivamente.

TABLA 1
RELACION ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DE LA VIVIENDA, CON LOS DIFERENTES SINTOMAS

	Ultimos 12 meses					Cualquier momento antes			
	Sibilancias	Opresión noctur.	Disnea	Disnea ejerc.	Tos	Rinitis	Sibilancias	Disnea	Tos
Calefacción central	--	--	$p<0,01^I$	$p<0,02^{II}$	$p<0,03$	$p<0,04$	--	--	$p<0,01$
Doble cristal	--	--	--	--	$p<0,01$	--	--	--	$p<0,04$
Hacinamiento	--	--	--	--	--	--	$p<0,02$	--	$p<0,05$
Gatos	‡	--	--	$p<0,05$	‡	‡	--	--	‡
Perros	‡	--	--	$p<0,01$	$p<0,01$	--	--	‡	$p<0,02$
Caballos	--	--	--	--	$p<0,03$	--	--	--	--
Pájaros	--	--	--	$p<0,02$	‡	--	--	--	$p<0,04$
Hamsters	--	--	--	$p<0,01$	‡	--	--	‡	‡

^I = OR 2,78; ^{II} = OR 2,15;

‡ = cercano a la significación estadística.

TABLA 2
RELACION ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DE LA FAMILIA, CON LOS DIFERENTES SINTOMAS

	Ultimos 12 meses					Cualquier momento antes			
	Sibilancias	Opresión noctur.	Disnea	Disnea ejerc.	Tos	Rinitis	Sibilancias	Disnea	Tos
Tabaq. pasivo actual	$p<0,01^I$	--	$p<0,01$	$p<0,01$	$p<0,05$	--	--	--	--
Antecedentes asma	$p<0,01^{II}$	$p<0,05$	--	$p<0,05$	$p<0,04$	$p<0,01$	$p<0,01$	--	--
Antecedentes atopia	‡	‡	--	--	--	$p<0,01$	$p<0,02$	--	--
Infección resp. < 5 años	$p<0,01^{III}$	$p<0,01^{IV}$	$p<0,01^V$	$p<0,02^{VI}$	$p<0,02$	$p<0,01$	$p<0,01^{VII}$	$p<0,01$	--
Escuela < 5 años	--	--	--	--	$p<0,04$	$p<0,04$	--	--	--

^I = OR 2,02; ^{II} = OR 2,41; ^{III} = OR 3,45; ^{IV} = OR 2,63; ^V = OR 3,25; ^{VI} = OR 1,85; ^{VII} = OR 5,6;

‡ = cercano a la significación estadística.

En la Tabla 2 se relacionan los FR en conexión con la familia y otros. El tabaquismo pasivo actual, los antecedentes de asma o atopia, la asistencia a la escuela o el haber tenido infecciones respiratorias severas a edades tempranas se relacionaron con diversos SR; mientras que el tabaquismo materno o paterno durante la infancia, prematuridad y años de estancia en Huelva no se relacionaron. Tras el análisis de regresión logística, el tabaquismo pasivo actual y los antecedentes familiares de asma duplican el riesgo de padecer sibilancias y el haber tenido infecciones respiratorias en edad inferior a 5 años supone un incremento del riesgo en la mayoría de los síntomas estudiados.

Las Figuras 2 y 3 muestran las relaciones entre FR y medida de la HB o atopía. El tabaquismo pasivo actual se relacionó con la HB medida como Pte.

Por otra parte, los antecedentes familiares de asma o atopía, el habitar en una vivienda unifamiliar aislada, el

haber tenido infección respiratoria severa en edad inferior a 5 años y el poseer animales domésticos (gato) en la primera infancia se relacionaron con atopía.

Por último, en la Tabla 3 se comparan la influencia de los FR sobre los tres aspectos analizados: SR, HB o atopía.

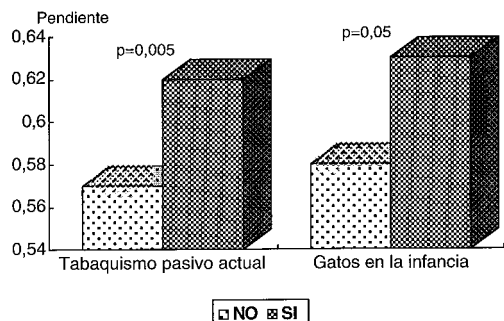


Fig. 2. Factores de riesgo y metacolina.

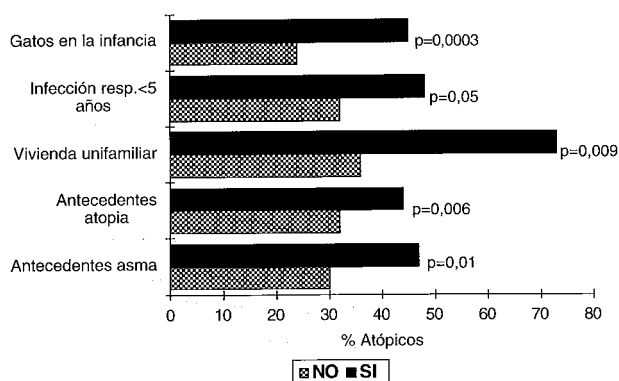


Fig. 3. Factores de riesgo y atopía.

TABLA 3

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO

	Síntomas	Metacolina	Atopia
Tabaquismo pasivo actual	++	++	--
Antecedentes asma	++	--	++ ^I
Antecedentes atopía	+	--	++
Calefacción central	+	--	--
Escuela < 5 años	+	--	--
Infección resp. < 5 años	++	--	++ ^{II}
Animales actualmente	--	--	--
Animales en infancia	+	++	--
Hacinamiento	+	--	++

^I = OR 1,89; ^{II} = OR 1,78.
 (++)=relación significativa; (+)=tiende a la relación significativa; (--)=no significativa.

DISCUSION

En los estudios epidemiológicos sobre el asma bronquial se realizan tanto análisis de cuestionario sobre SR como medidas objetivas de HB y test cutáneos.

En el presente estudio se ha obtenido una prevalencia de síntomas respiratorios similar a otros trabajos realizados en Europa⁽¹⁶⁾ y España⁽¹⁷⁾, cifras que son inferiores a las referidas en Australia⁽¹⁸⁾ y superiores a las de los países del tercer mundo⁽¹⁹⁾. Respecto a la HB, la prevalencia obtenida en la presente serie, mediante PD₂₀, ha sido del 7,3 % cifra que, aún con la salvedad de la mayor sensibilidad de la MT respecto al test de esfuerzo, es similar a la obtenida en series previas como la de Bardagi et al⁽²⁰⁾ en una población de escolares de Mataró utilizando el test de esfuerzo mediante carrera libre. Por último, reseñar que en relación con la atopía la prevalencia obtenida es similar a la encontrada por Clifford et al⁽²¹⁾ en niños de 11 años.

Aunque existe una evidente asociación entre SR, HB y A, éstas tres situaciones no son sinónimas^(1,7).

Diversas situaciones se han considerado como factores de riesgo de asma bronquial aunque sin analizar claramente de forma independiente la influencia de los mismos sobre los SR, HB ó A, siendo esto último el objetivo de nuestro trabajo.

En este estudio se ha encontrado que los FR relacionados con los diversos SR analizados fueron el tabaquismo pasivo actual, antecedentes familiares de asma o atopia, tener calefacción central, doble cristal en el dormitorio, el hacinamiento doméstico, asistencia a la escuela o haber tenido infección respiratoria en edad inferior a 5 años y haber tenido animales domésticos durante la edad infantil.

Aunque diversos autores^(22,23) consideran al tabaquismo materno, fundamentalmente durante el embarazo, ópaterno⁽²⁴⁾, un claro FR para SR, en la presente serie no se ha encontrado asociación entre tabaquismo materno o paterno en la primera infancia y SR. Por otra parte, lo que se aprecia en el estudio, al igual que Flynn et al.⁽²⁵⁾ es que prácticamente todos los síntomas respiratorios son más comunes en sujetos expuestos al tabaquismo pasivo actual. Este hecho nos induce a pensar que la influencia del tabaquismo pasivo actual en estas edades podría ser incluso mayor que el experimentado en la primera infancia.

El antecedente familiar de asma se reconoce como otro factor implicado en el posterior desarrollo de sibilancias, episodios de opresión torácica-disnea, tos ó el desarrollo de rinitis⁽²⁶⁾ y nuestros resultados concuerdan con estos datos, aunque estudios de indígenas e inmigrantes Tokeluanos⁽²⁷⁾, niños rurales o urbanos de Xhosa⁽²⁸⁾ y diferentes poblaciones de Papua⁽²⁹⁾ sugieren que los factores ambientales podrían tener mayor influencia que los genéticos.

Entre los factores ambientales analizados, además del tabaquismo, se ha encontrado que el tener calefacción central, el tener doble cristal en la habitación, haber asistido a la escuela o haber tenido una infección respiratoria significativa en edad inferior a los 5 años y poseer animales domésticos en la infancia se asociaban con diversos síntomas respiratorios. Estos datos podrían tener relación con que algunos de estos factores favorecen el desarrollo de los ácaros, el dermatofagoides pteronissinus fue el neumoalergeno más frecuente hallado, y con la influencia de las infecciones respiratorias en la primera infancia.

Las condiciones de la vivienda ha sido un tema ampliamente estudiado y así diversos autores han relacionado a distintos SR con el uso de estufas de fue⁽³⁰⁾, cocinas de keroseno, hacinamiento doméstico⁽²⁵⁾, tipo de vivienda y años de la misma, humedad⁽⁸⁾ etc...

En este estudio, sólo se ha encontrado asociación con el uso de calefacción central, el doble cristal para la tos y el hacinamiento doméstico con la presencia de sibilancias.

La influencia de los primeros años de la vida, tanto en la asistencia a la escuela, haber tenido infección respiratoria -severa-⁽³¹⁾ o el poseer animales domésticos con poder alergizante, queda reflejada con la asociación de estos hechos con los diversos síntomas respiratorios. Por otra parte, la mayor relación entre síntomas y el haber tenido animales domésticos en la infancia, incluso de forma más clara que el poseerlos en la actualidad, apoya ésta consideración.

Los FR analizados influyen de diferente forma sobre la medida de la HB y la atopia. Mientras que con la HB, medida como pendiente (Pte), sólo se relacionó el tabaquismo pasivo actual y, en menor medida, con el haber tenido diversos animales domésticos en la primera infancia, la atopia se relacionó con los antecedentes familiares de asma o atopia, habitar en una vivienda unifamiliar aislada, el haber tenido una infección respiratoria en edad inferior a los 5 años y con el haber tenido un gato en la infancia.

Aunque diversos autores⁽³²⁾ consideran la predisposición genética de la HB, en el presente estudio no se han encontrado datos similares, hecho que contrasta con la clara predisposición a la atopia que se ha obtenido y que concuerda con otros estudios publicados⁽³³⁾.

El tabaquismo pasivo actual se relacionó con la HB medida como pendiente dosis-respuesta (Pte) pero no con la PD₂₀, hecho que se puede poner en relación con la mayor sensibilidad de la Pte respecto a la PD₂₀⁽³⁴⁾. La

importancia del tabaquismo pasivo actual tanto para la producción de SR como HB, es concordante con la importancia que se le está dando a este factor de riesgo y su influencia especialmente en niños.

Por otra parte, también se ha encontrado asociación entre HB y atopia con infecciones bronquiales y la presencia de animales en la primera infancia, datos que de nuevo inciden en la posibilidad de alergenización en estas edades.

La dieta rica en sodio⁽³⁵⁾ o el efecto protector del consumo de pescado⁽³⁶⁾ se han relacionado con la HB, aunque este aspecto no se ha analizado en el presente estudio.

Por último queremos reseñar que, aunque los síntomas se referían a un mínimo de 12 meses y los TC no tienen prácticamente variabilidad anual, se sabe que la HB sí la posee y ésta se midió sólo en una ocasión. A pesar de todo ello, parece que los diversos FR estudiados inciden de diferente forma sobre síntomas respiratorios, HB o atopia y éste hecho apoyaría la consideración de que son 3 hechos diferentes, aunque asociados, implicados en la enfermedad asmática. Pensamos que el estudio de los FR asociados a cada uno de ellos puede aportar mayores conocimientos en la etiopatogenia de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A Rafaela Delgado, María Luisa Fernández y Manuel Marquéz, así como a la Dra. Rut Ayerbe García, sin cuya colaboración no hubiera sido posible este trabajo. Este trabajo ha sido financiado en parte con la beca FIS 92/0319 del Ministerio de Sanidad y Consumo

BIBLIOGRAFIA

1. Asher MI, Pattemore PK, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW, and Woolcock AJ. International comparison of the prevalence of asthma symptoms hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 524-9.
2. Cookson WOCM, Musk AW, Ryan G. Associations between asthma history atopy, and non-specific bronchial responsiveness in young adults. *Clin Allergy* 1986; 16: 425-32.
3. Burrow B, Lebowitz MD, Barbee RA. Respiratory disorders and allergy skin-test reactions. *Ann Intern Med* 1976; 84: 134-9.
4. Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44.
5. Peat JK, Salome CM and Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-years period: Relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 65-74.
6. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Watt GD, Townley RG. Methacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 994-8.
7. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. 1. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17: 271-82.
8. Shaw PA, Crane J, O'Donnell TV, Parteous LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-1989. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1319-23.
9. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-10.

10. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 1116-8.
11. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-7.
12. Zhong NS, Chen RC, O-Yang M, Wu JY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hiperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax* 1991; 45: 860-5.
13. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Pujol de la Llave E y Gómez Entrena M. Síntomas respiratorios en la población infantil (11-15 años) de la ciudad de Huelva. *Archivos de Bronconeumología* (en prensa).
14. O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, Segal M, and Weiss S. Analysis of dose-response curves to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1412-17.
15. Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterstrom O. Dose response relationship of allergen, histamine and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy* 1987; 42: 117-25.
16. Pararajasingam CD, Sittampalam L, Damani P, Pattemore PK, Holgate ST. Comparison of the prevalence of asthma among Asian and European children in South ampton. *Thorax* 1992; 47⁽⁷⁾: 529-32
17. Otero González MT, Martín Egaña L, Domínguez Juncal et al. Epidemiología del asma bronquial en la población escolar de Galicia. *Arch de Bronconeumol*, 1989; 25(I): 1-2.
18. Crockett AV, Alpers JH. A profile of respiratory symptoms in urban and rural South Australian school children. *J Paediatr Child Health* 1992; 28(1): 36-42.
19. Bennis A, el Fassy Fihry MT, Fikri-Benbrahin N, Sayah-Moussaoui Z, Samir-Rafi A, Biaz A. The prevalence of adolescent asthma in Rabat. *Rev Mal Respir*, 1992; 9(2): 1639.
20. Bardagi S, Agudo A, González CA, Romero PV. Prevalence of atopy and range of bronchial response to methacholine in 7 and 11 years old schoolchildren. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64: 1126-32.
21. Clifford RD, Radford M, Howell JB and Holgate ST. Prevalence of atopy and range of bronchial response to methacholine in 7 and 11 year old schoolchildren. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64: 1126-1132.
22. Murray AB, Morrison BJ. <<Passive smoking and the seasonal difference of severity of asthma in children>>. *Chest*, 1988; 94: 701-8.
23. Schenker MB, Samet JM, Speizer FE. Risk factors for childhood respiratory disease: the effect of host factors and home environment. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1038-43.
24. Weiss ST, Tager IB, Speizer FE, Rosner B. Persistent wheeze. Its relation to respiratory illness, cigarette smoking, and level of pulmonary function in a population sample of children. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 697-707.
25. Flynn MGL. Hospital admission rates for asthma and pneumonia in Fijian and Indian children. *J Paediatr Child Health* 1994; 30: 19-22.
26. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26: 249-85.
27. Waite DA, Eyles EF, Tonkin SL, O'Donnell TV. Asthma prevalence in Tokelauan children in two environments. *Clin Allergy* 1980; 10:71-5
28. Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, Heese H de V, van Schalkwyk DJ. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy* 1979; 9:319-24.
29. Turner KJ, Stewart GA, Woolcock AJ, Green W, Alpers MP. Relationship between mite densities and prevalence of asthma: comparative studies in two populations in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Clin Allergy* 1988; 18: 33 1 40.

30. Honicky RE, Osborne JS, Akpom CA. Symptoms of respiratory illness in young children and the use of woodburning stoves for indoor heating. *Pediatrics* 1985; 75: 587-93.
31. Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationships of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 131: 573-8.
32. Townley RG, Bewtra A, Wilson AF, Hopp RJ, Elson RC, Nair N, Watt GD. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 101-7.
33. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1551-9.
34. Abramson MJ, Saunders NA, Hensley MJ. Analysis of bronchial reactivity in epidemiological studies. *Thorax* 1990; 45: 924-29.
35. Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE, Platt HS, Papacosta AO, Kelson MC. Response to inhaled histamine and 24 hour sodium excretion. *Br Med J* 1986; 292: 1483-6.
36. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992; 5: 921-9.