

Prevalencia de asma y factores de riesgo en Vitoria-Gasteiz. Estudio transversal en niños de 12 a 14 años

Asmaren prebalentzia eta arrisku-faktoreak Vitoria-Gasteizen. Zeharkako azterketa 12-14 urte bitarteko gaztetxoetan

A. Bengoa¹, B. Peña¹, M.^a S. Galardi¹,
M. Aranzábal¹, E. Rodríguez¹, P. Alcorta¹, E.
G. Pérez-Yarza²

²Sección de Neumología Infantil. Hospital Aránzazu. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. San Sebastián.

Correspondencia: Dra. Ainhoa Bengoa Goiri,
Centro de Salud de Ermua, Servicio Vasco
de Salud-Osakidetza.

RESUMEN

El asma es considerada la enfermedad más frecuente de la infancia. En los últimos años se ha observado un progresivo aumento en su prevalencia. En 1995, dado el desconocimiento de la prevalencia de la enfermedad en nuestro entorno, y para determinar la prevalencia de la enfermedad en el área de estudio, se realizó un estudio transversal y seleccionando aleatoriamente los centros de salud, construimos una lista de los niños y niñas nacidos entre el 1 de diciembre de 1980 y el 30 de abril de 1983. Tras calcular las pérdidas extrajimos aleatoriamente a los niños incluidos en el listado, a los que aplicamos el cuestionario ISAAC, un cuestionario de antecedentes personales de niño, un cuestionario de nivel social, test de carrera libre medido mediante espirometría, prick test y determinación de IgE en suero. La prevalencia actual de síntomas relacionados con asma es del 10,27%. La prevalencia de asma (síntomas en los últimos 12 meses e hiperreactividad bronquial) es del 7,53%. La hiperreactividad bronquial de la población estudiada es del 33,5% (descenso del 10% o mayor del 10%). El 37% de los niños presentan prick test positivo.

PALABRAS CLAVE

Asma; Prevalencia ISAAC; Test de carrera libre; Hiperrespuesta bronquial; Prick test.

LABURPENA

Asma da haurren artean sarrien agertzen estima que hay un aumento real de la enfermedad gaixotasun kronikoa. Azken urteotan gorantzmedad, mientras que los otros factores conegin du, modu progresiboan, gaixotasun horrifundentes son poco representativos en el anadagokion prebalentziak. 1995ean, gure inguruan lisis de este incremento^(2,3).

ez genekienez zenbat gaixo genuen, eta erabili ohi Los diversos factores ambientales tales ditugun zifrak kostaldeko gunetakoak izanik gucemo los alergenos, las infecciones respiraretzat ez zirela egokienak ikusita, gure klima bar torias virales, el tabaquismo pasivo, los ponealdekoa eta kontinental baita, hemengo pre lucionantes interiores y exteriores y el ejerbalentzia zehatza zein zen jakiteko azterlanen ba eicio físico, influncian la severidad del asti ekin beharko geniokeela pentsatu genuen. Ho ma. Los cambios en la prevalencia del asrretarako, zeharkako azterketa eqin genuen eta,ma reflejan, probablemente, un incremento

zenbait osasun etxe ausaz hautatuz, 1980ko aben -

HITZ KLABEAK

Asma; Prebalentzia; ISAAC; Korrika librearen
in froga; Bronkioetako hiperrerantzuna; Prick testa.

INTRODUCCIÓN

s - Durante los últimos años se constata en
numerosas publicaciones, que aumenta la
- morbilidad e incrementa la prevalencia de
asma en la infancia en distintas partes del
mundo⁽¹⁾. Este incremento en la prevalen-
cia del asma podría deberse, bien a un aumen-
to en el diagnóstico de asma secundario
a diversos factores (mejor conocimiento, fa-
cilidad diagnóstica, etc.), bien a un aumen-
to real de la enfermedad. Por lo general se

de factores inductores e incitadores sobre una predisposición genética a desarrollar asma^(4,5). El incremento de los ácaros del polvo y de la alergia a los mismos, se han considerado como factores mayores para explicar este incremento^(6,7). La contaminación atmosférica también se han considerado muy importante, especialmente ozono y NO₂^(8,9).

En orden a evitar las posibles fuentes de error en la estimación de la prevalencia del asma, es importante tener en cuenta las siguientes recomendaciones, expuestas por Carlsen⁽¹⁰⁾ en 1995:

- Realizar estudios en la misma área geográfica, en tiempos distintos, con idénticos cuestionarios y métodos.
- Verificar los resultados obtenidos mediante encuestas con los estudios de medidas objetivas, tales como examen clínico, estudios de función pulmonar y medida de la hiperreactividad bronquial directa (provocación bronquial con histamina o metacolina) o indirecta (test de ejercicio o inhalación de aire frío).
- Efectuar estudios en localizaciones geográficas diferentes con idénticos métodos y cuestionarios.

En 1995, ante las amplias variaciones tanto en la prevalencia de asma internacional como nacional, nos planteamos estudiar la prevalencia del asma bronquial en nuestro medio, al estimar que las cifras que habitualmente manejábamos, correspondientes a zonas costeras, no eran aplicables para un área interior con clima continental como es la nuestra. También nos propusimos estudiar la prevalencia de los factores que presumiblemente eran de riesgo para desarrollar asma por parte de nuestra población infantil.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio transversal en niños en cuatro Centros de Salud del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, que por sus ca-

TABLA I. CUESTIONARIO ISAAC.

Cuestionario Central para Sibilancias y Asma					
1. ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?					
Sí	☐	No	☐		
2. ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos doce meses?					
Sí	☐	No	☐		
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos doce meses?					
Ninguno	☐	1 a 3	☐		
4 a 12	☐	Más de 12	☐		
4. ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos en los últimos doce meses?					
Nunca me he levantado 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 dos palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos doce meses?					
Sí	☐	No	☐		
6. ¿Alguna vez has tenido asma?					
Sí	☐	No	☐		
7. ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos doce meses?					
Sí	☐	No	☐		
8. ¿Has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho?					
Sí	☐	No	☐		
Cuestionario Central para Rinitis					
1. ¿Has tenido alguna vez estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe?					
Sí	☐	No	☐		
2. ¿Has tenido problemas de estornudos, te ha goteado o se te ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos doce meses?					
Sí	☐	No	☐		
3. ¿Has tenido estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos, en los últimos doce meses?					
Sí	☐	No	☐		
4. ¿En cuáles de los últimos doce meses has tenido en tu nariz estos problemas? (Por favor marca con una X los meses que correspondan)					
Enero	☐	Mayo	☐	Septiembre	☐
Febrero	☐	Junio	☐	Octubre	☐
Marzo	☐	Julio	☐	Noviembre	☐
Abril	☐	Agosto	☐	Diciembre	☐
5. ¿Cuántas veces los problemas de nariz te han impedido hacer tus actividades diarias, en los últimos doce meses?					
Nunca	☐	Pocas Veces	☐	Bastantes veces	☐
				Muchas veces	☐
6. ¿Has tenido alguna vez alergia nasal, incluyendo fiebre del heno o rinitis?					
Sí	☐	No	☐		

TABLA I. CONTINUACIÓN

Cuestionario Central para Eczema			
1. ¿Has tenido alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y que aparecen y desaparecen, por lo menos durante seis meses?			
Sí	☐	No	☐
2. ¿Has tenido alguna vez manchas rojas que pican en los últimos doce meses?			
Sí	☐	No	☐
3. Estas manchas rojas que pican, ¿te han salido alguna vez en alguno de estos lugares?			
Pliegues de los codos	Sí	☐	No ☐
Detrás de las rodillas	Sí	☐	No ☐
Empeine del pie	Sí	☐	No ☐
Bajo las nalgas	Sí	☐	No ☐
Alrededor del cuello, ojos u orejas?	Sí	☐	No ☐
4. ¿A qué edad le salieron a su hijo, por vez primera, esas manchas rojas que pican?			
Antes de los 2 años	Sí	☐	No ☐
De 2 a 4 años	Sí	☐	No ☐
5 años o más	Sí	☐	No ☐
5. ¿Alguna vez estas manchas han desaparecido completamente, en los últimos doce meses?			
Sí	☐	No	☐
6. ¿Cuántas veces has tenido que levantarte por la noche porque esas manchas rojas te picaban, en los últimos doce meses?			
Nunca en los últimos doce meses	☐		
Menos de una noche por semana	☐		
Una o más veces por semana	☐		
7. ¿Has tenido alguna vez eczema o dermatitis atópica?			
Sí	☐	No	☐

racterísticas poblacionales, sociales, culturales, económicas y medio-ambientales, se consideraron representativos de la población general de la ciudad de Vitoria.

Construimos un listado de 2.021 niños y niñas entre 12 y 14 años de edad, nacidos entre el 1 de diciembre de 1980 y el 30 de abril de 1983, a quienes se les asignó un número consecutivo, en función de su fecha de nacimiento, y en caso de nacer el mismo día, en función de sus apellidos.

Al estimar una prevalencia actual de asma del 10%, y fijando una precisión del 5,5% y un intervalo de confianza del 95%, obtuvimos un tamaño muestral de $n=157$. Tras sumar a esta cifra la correspondiente a las pérdidas y a las negativas esperables, obtenidas éstas tras la realización de un estudio piloto encaminado a analizar la viabilidad del proyecto de investigación, se extrajeron

finalmente de forma aleatoria 273 números del listado original.

El estudio piloto, con 36 niños, se realizó en los meses de abril a junio de 1995.

El estudio definitivo fue desarrollado entre los meses de agosto a diciembre de 1995 por un único investigador previamente entrenado. El criterio de inclusión aplicado fue el ser uno de los 2.021 niños de la lista. Los únicos criterios de exclusión contemplados fueron los de importante retraso mental o padecer patología física severa que impidiera la realización de las pruebas en el momento de ser citado. La forma de contacto se estableció por teléfono, efectuando como máximo cinco llamadas realizadas en diferentes horarios. Se decidió que en caso de no lograr contactar con alguna de las familias se designaría al siguiente consecutivo de la lista, y en caso de haber salido este elegido de

forma aleatoria previamente, al número anterior de la lista construida a tal efecto.

Para evaluar a los sujetos realizamos las siguientes determinaciones, citadas según su orden de aplicación:

- 1ª Cuestionario validado para asma y alergia (ISAAC)⁽⁶⁾. Como salvedad, incluimos también la pregunta del ISAAC que intenta fijar la edad en la que se manifestó por primera vez el eczema formulándola al final del cuestionario tal y como recomienda el grupo ISAAC (Tabla I).
- 2ª Cuestionario validado para tabaquismo (Tabla II).
- 3ª Cuestionario de recogida de antecedentes personales, enfermedades respiratorias y alergias (Tabla III).
- 4ª Cuestionario para establecer el nivel social (modificado de la encuesta británica y utilizado en las encuestas de salud del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza) (Tabla IV).
- 5ª Prick test con una batería de aeroalergenos presumiblemente prevalentes en la población a estudio.
- 6ª Prueba de esfuerzo, carrera libre, medida mediante espirometría forzada.
- 7ª Determinación de IgE total en suero.

Todas las pruebas, salvo la venopunción, fueron realizadas por una única persona. Para la determinación de la IgE se entregaba una petición de analítica a la familia, debiendo acudir los niños a un Hospital situado en el centro de la ciudad.

Cuestionarios

Los cuestionarios ISAAC y de tabaquismo fueron contestados en todos los casos por los propios niños entrevistados. Se insistió para que el niño viniera acompañado por un familiar responsable, que conviviera habitualmente con el niño, quien debía contestar a los cuestionarios de antecedentes del niño y al cuestionario utilizado para fijar el nivel social.

TABLA II. ENCUESTA DE HÁBITOS TABÁQUICOS

1. ¿Se fuma en presencia del niño?
Sí ☐ No ☐

2. ¿Se fuma en la habitación del niño?
Sí ☐ No ☐

3. ¿Padre fumador?
No ☐ Rubio ☐
Negro ☐ Pipa ☐
Puros ☐ Mixto ☐

4. ¿Número de cigarrillos que fuma el padre al día?
Ninguno ☐ 0-10 ☐
11-20 ☐ >20 ☐

5. ¿Madre fumadora?
No ☐ Rubio ☐
Negro ☐ Pipa ☐
Puros ☐ Mixto ☐

6. ¿Número de cigarros que fuma la madre al día?
Ninguno ☐ 0-10 ☐
11-20 ☐ >20 ☐

7. ¿Otros componentes del hábitat?
Sí ☐ No ☐

8. ¿Le molesta al niño el humo del tabaco?
Sí ☐ No ☐

9. Sintomatología que produce:
Ninguna ☐ Ahogos ☐
Sibilancias ☐ Tos ☐
Prurito nasal ☐ Prurito ocular ☐
Otros ☐

Pruebas alérgicas cutáneas

Las pruebas alérgicas cutáneas se realizaron con extractos antigénicos estandarizados, utilizando una batería que incluía en todos los casos ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* farina), pólenes de gramíneas (*Dactylis*, *Poa*, *Lolium*, *Phleum*) y de plantas (*Chenopodium*, *Artemisa*, *Plantago*) y de árboles (*Abedu*), hongos (*Alternaria*, *Penicillium*) y derivados epidérmicos (gato, perro), además de los controles con solución salina e histamina (DHS-Bayer®). Se utilizó como técnica el prick test con lanceta de Morrow Brown, considerando válido el test cuando la vesícula inducida por histamina fue igual o superior a 3 mm. El prick test se con-

TABLA III. CUESTIONARIO

1. ¿Algún familiar ha sido diagnosticado de asma? Madre, padre, otros.

2. ¿Algún familiar ha sido diagnosticado de rinitis alérgica? Madre, padre, otros.

3. ¿Algún familiar ha sido diagnosticado de eczema? Madre, padre, otros.

4. ¿Algún familiar ha sido diagnosticado de alergia a medicamentos? Madre, padre, otros.

5. ¿Algún familiar ha sido diagnosticado de alergia a alimentos? Madre, padre, otros.

6. ¿Recuerda cuánto pesó su hijo/a al nacer?

7. ¿De cuántas semanas estaba usted embarazada cuando su hijo nació?

8. ¿Dio usted de mamar a su hijo?

9. ¿Durante cuántos meses dio de mamar a su hijo sin ayuda de biberón?

10. ¿Padeció su hijo de pequeño alguna enfermedad respiratoria?
¿A qué edad padeció esta enfermedad? ¿Fue antes de los dos años?
¿Con cuántos meses? ¿Menos de seis?
¿Se acuerda en qué época del año sucedió? Primavera, verano, otoño o invierno
¿Se acuerda de que enfermedad tuvo?
¿Después ha tenido alguna otra enfermedad pulmonar? ¿Cuál?

11. ¿Ingresó en el hospital por dicho motivo?
¿Recibió ventilación mecánica?

12. ¿Fue su hijo/a operado/a en el primer año de vida?
¿Con cuántos meses?
¿Cuál fue el motivo de la operación?

13. ¿Ha sido su hijo diagnosticado alguna vez de asma?
¿A qué edad fue su hijo diagnosticado de asma?
¿Ha ingresado en el hospital alguna vez debido al asma?
¿Cuántas veces? ¿Qué edad tenía cuando ingresó por primera vez?

14. ¿Le han dicho alguna vez que su hijo tenga rinitis alérgica?
¿Y que tenga eczema? ¿De qué tipo?
¿Es su hijo alérgico a algún medicamento? ¿Cuál?
¿Le han hecho pruebas?
¿Es o ha sido su hijo alérgico a algún alimento? ¿Cuál?
¿Le han hecho pruebas?
¿Es su hijo alérgico a algún animal?

15. ¿Tienen animales en casa?
¿Cuáles?
¿Desde cuándo?

16. ¿Tienen calefacción en casa?
¿De qué tipo? Gasóleo, gas ciudad, carbón, leña, eléctrica...

17. ¿Han visto recientemente manchas de humedad en la casa que viven?

sideró positivo cuando la vesícula inducida por el antígeno fue igual o superior a la inducida por la histamina.

Test de carrera libre

La espirometría basal se realizó con un espirómetro Vitalograph-Alpha®, que in-

corpora un neumotacógrafo tipo Fleisch con un único tamaño pediátrico de boquilla. Se utilizaron como valores teóricos ECCS-Polgar en relación a la edad, sexo y talla. Calibración diaria de volumen, mediante jeringa de un litro Vitalograph®. El test se desarrolló con el sujeto sentado y con oclusión nasal mediante pinzas pediátricas. Se rea-

TABLA IV. CUESTIONARIO SOCIOECONÓMICO (ENCUESTA DE SALUD)

Clase Social

La clase social se ha asignado a todos los miembros de la unidad familiar en función de la ocupación del cabeza de familia. La ocupación se ha obtenido en base a estas tres preguntas:

Relación laboral

¿Cuál es su relación laboral con la empresa en que trabaja o ha trabajado más años?

1. Empresario o empleador (con empleados)
2. Trabajador autónomo
3. Trabajador por cuenta propia
4. Cooperativista
5. Asalariado fijo
6. Asalariado eventual
7. Ayuda familiar

Cargo categoría

¿Qué cargo o categoría tiene en la empresa?

1. Directores, subdirectores, gerentes o empresarios
2. Técnico superior
3. Técnicos medios (ATS, maestros, contables, peritos)
4. Capataces, encargados o viajantes
5. Técnicos especialistas, oficiales, administrativos
6. Técnicos auxiliares, aux. clínica, aux. administrativo, dependientes
7. Conserjes, ordenanzas, peones, aprendices, ayudantes

Sector de la actividad

¿Que actividad realiza o ha realizado la empresa donde trabaja o trabajaba?

1. Agricultura, minería, ganadería, pesca
2. Industria
3. Construcción
4. Administración pública (Local, Autonómica, Estatal)
5. Profesiones liberales
6. Comercio y hostelería
7. Otros servicios: transportes, seguros, banca...

A los jubilados o parados se les asignó la clase social de acuerdo con la última profesión. Se establecieron cinco categorías utilizando las preguntas de la relación laboral, el cargo y el sector de la actividad de la forma siguiente:

Clase I:

- Directivos de la administración y de las empresas. Altos funcionarios. Profesionales liberales. Técnicos superiores.
- Empresarios con trabajadores que ocupaba en su empresa un cargo superior o igual a técnicos medios.
- Directores, gerentes o técnicos superiores, independientemente de su relación laboral y del sector de la actividad.

Clase II:

- Directivos y propietarios-gerentes del comercio y de los servicios personales. Otros técnicos (no superiores). Artistas y deportistas.
- Empresarios con un cargo de menor categoría que titulado medio y de un sector que no fuera la agricultura.
- Empresarios del sector primario (agricultura, pesca...) independientemente de su cargo en la empresa.

lizaron mediciones seriadas, con un mínimo de tres, hasta obtener una variabilidad intermedias inferior al 3% para el FEV₁.

Se efectuó la prueba de esfuerzo, bajo el mismo observador en todos los casos, mediante test de carrera libre, según la siguiente técnica: (1º) Medidas basales de frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria, tensión arterial sistólica y diastólica y FEV₁. (2º) Carrera libre en el exterior del Centro de Salud al máximo posible de velocidad, durante un tiempo de seis minutos. En caso de dificultad respiratoria antes de ese tiempo, se daba por finalizada la carrera, recogiendo los valores espirométricos correspondientes a ese instante. (3º) Tanto al inicio como al final de la carrera se medía la frecuencia cardíaca mediante el monitor de ritmo cardíaco Polar Sport Tester 4.000®. Se consideró el test de carrera válido cuando la FC post-esfuerzo era igual o superior al 80% respecto a la FC basal. (4º) Validado el test, se procedía a medir el FEV₁ en los tiempos 0-10-15-20 minutos post-esfuerzo. Se realizaron como mínimo dos espirometrías forzadas en cada tiempo limitando la técnica al FEV₁, eligiendo el mejor FEV₁, si la variabilidad fue menor del 3%. Se suspendieron en caso de descenso igual o mayor al 15%. (5) Se ha aceptado el test como positivo, si el descenso del FEV₁ post-esfuerzo fue igual o superior al 10%.

IgE total en suero

La mecánica seguida fue la de entregar un volante con la petición de IgE total al final de la entrevista. Los pacientes debían acudir con el volante a un Hospital situado en el centro de la ciudad para la realización *in situ* de la extracción. Para la determinación de la IgE total se utilizó el sistema Pharmacia CAP System IgE FEIA. El análisis de las muestras serológicas se realizó en dos únicas tandas.

TABLA IV. CONTINUACIÓN

- Técnicos medios.
- Autónomos con un cargo de encargado.

Clase III:

- Cuadros y mandos intermedios. Administrativos y funcionarios. El personal de los servicios de protección y de seguridad.
- Cooperativistas, asalariados fijos o eventuales con categoría de encargado.
- Autónomos con categoría de administrativo del sector del comercio-hostelería.
- Cooperativistas, asalariados fijos o eventuales con categoría de encargado o administrativo y del sector de la Administración Pública.

Clase IV:

- Trabajadores manuales cualificados y semicualificados de la industria, comercio y servicios.
- Autónomos con categoría de administrativo en una empresa cuya actividad es del sector primario, industria o construcción.
- Cooperativas, asalariados fijos o eventuales, con categoría de técnico especialista o técnico auxiliar.
- Asalariados fijos, con categoría de conserjes de la Administración Pública.
- Autónomos, con categoría de técnicos auxiliares o aprendices.

Clase V:

- Trabajadores no cualificados.
- Cooperativistas, asalariados fijos o eventuales con categoría de aprendices o peones en un sector distinto a la administración.

Análisis estadístico

Se recogieron las variables antropométricas, de cuestionario, dependientes de pruebas alérgicas y dependientes de función pulmonar en una historia clínica diseñada a tal efecto. La base de datos fue exportada al editor del paquete estadístico Systat®. Los datos fueron analizados mediante un análisis preliminar para detectar incongruencias, valores fuera del rango lógico, violaciones del criterio de reclutamiento, etc. La edición y posterior corrección de los errores detectados se realizó acudiendo al soporte en papel. Las variables de tipo cualitativo se han descrito mediante frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Las cuantitativas mediante media y desviación estándar o mediante mediana y percentiles. La asociación entre variables cualitativas se analizó mediante χ^2 . La comparación de las medias en los diferentes grupos mediante ANOVA de una vía.

El riesgo de las variables cercanas a la significación estadística con la presencia de enfermedad, se modelizó mediante regresión logística múltiple. La bondad de ajuste se analizó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

RESULTADOS

Se ha estudiado 146 niños, distribuidos en 82 varones (53,16%) y 64 niñas (43,84%). De los 146 niños se recogió la encuesta en el 100% de los casos, realizándose en 139 casos el prick test y en 144 el test de carrera libre.

Resultados de la encuesta ISAAC- Asma. El 23,8% de los adolescentes encuestados refieren una historia previa de silbidos o pitos en el pecho. La prevalencia actual (en los últimos 12 meses) de los síntomas relacionados con asma es del 10,27%. De ellos el 4,1% se ha despertado por la noche con pi-

tos o silbidos. La prevalencia de síntomas de asma grave es del 1,4%. Contestan haber sido diagnosticados de asma el 10,96%. Dicen presentar síntomas de broncoespasmo inducido por ejercicio el 6,85%, y síntomas de asma nocturna el 19,86%.

Resultados de la encuesta ISAAC- Rinitis. El 48,6% de los encuestados refieren haber presentados síntomas de rinitis en el pasado. La prevalencia actual (en los últimos 12 meses) de rinitis es del 39,7%, y el 17,8% de ellos dice presentar además síntomas de atopía-conjuntivitis asociados. El 21% recuerdan haber presentado síntomas en una única estación en los últimos doce meses, el 5,5% en dos estaciones, el 6,8% en todas las estaciones, no recordándolo el resto. El 5,4% refiere presentar sintomatología severa. El 9,59% dice haber sido diagnosticado de rinitis alérgica por el médico.

Resultados de la encuesta ISAAC- Dermatitis/Eczema. Cuentan síntomas de dermatitis atópica en el pasado el 9,6% de los encuestados. El 6,8% dice haber presentado síntomas en los últimos 12 meses, el 5,5% en zonas de flexura. Además el 6,8% refiere haber presentado sintomatología crónica en el último año, y clínica severa el 5,5%. El 4,8% de los encuestados dicen haber sido diagnosticados de eczema o dermatitis atópica por el médico.

Prick test. El prick test fue positivo en 54 niños, el 37% de los evaluados. En el grupo de monosensibilizados, 16 casos dieron positivo frente a gramíneas y 11 frente a ácaros. En el grupo de polisensibilizados la distribución fue la siguiente: 16 casos fueron positivos frente a gramíneas y ácaros; 3 frente a gramíneas y malezas; 2 frente a gramíneas y epitelios; 1 frente a gramíneas y hongos; y en 5 casos la sensibilización fue múltiple. Por tanto, se observa que las gramíneas están presentes en el 75,9% de los casos de sensibilización y los ácaros en el 53,7%. Si consideramos exclusivamente los monosensibilizados, 27 casos en total, los positivos se distribuyen

en el 59,2% frente a pólenes de gramíneas y en el 40,7% frente a ácaros.

Test de esfuerzo. El test de esfuerzo, realizado mediante la técnica de carrera libre, se consideró válido en 140 ocasiones. Se definió el test como positivo cuando el FEV₁ post-ejercicio fue igual o menor al 10% en relación al FEV₁ basal. El número de sujetos con test positivo fue 47, lo que representa el 33,5% de los test válidos. La mayoría de los test positivos lo fueron antes de los 15 minutos: 20 en el tiempo cero; 8 a los 5 minutos; 10 a los 10 minutos; 5 a los 15 y 4 a los 20 minutos.

El 31,91% de los niños con test positivo habían tenido clínica de silbidos o pitos en el pasado, mientras que el 19,15% la había presentado también en los últimos 12 meses. El 25,53% de los niños con test positivo habían sido diagnosticados previamente de asma por un médico. El 14,89% presentaba clínica de broncoespasmo con el ejercicio. El 31,91% presentaba tos seca nocturna, sin catarro, en los últimos 12 meses.

El 72,34% de los niños con test positivo habían presentado síntomas de rinitis en el pasado, mientras que el 63,83% de ellos también la presentaba en los últimos 12 meses. El 23,40% de los niños con test positivo habían sido diagnosticados de rinitis alérgica por el médico.

El 17,02% de los niños con test positivo habían presentado en el pasado clínica de eczema, mientras que el 8,51% de ellos habían presentado estos síntomas también en los últimos 12 meses. El porcentaje de niños con test positivo diagnosticados por un médico de eczema o dermatitis atópica es del 8,51%.

Estadística univariante. Con el fin de lograr una mejor operatividad en el análisis estadístico inferencial se crearon las siguientes variables «test de esfuerzo positivo» (n = 47); «asma» para definir síntomas de asma por cualquiera de sus manifestaciones clínicas, tanto sibilancias actuales como anteriores, o clínica con el ejercicio, recogidas en el cuestionario ISAAC (n = 35); «rinitis» variable

que agrupa los casos con respuesta positiva a cualquier pregunta del apartado rinitis del cuestionario ISAAC (n = 71); y «eczema», variable que agrupa los casos con respuesta positiva a cualquier pregunta del apartado eczema del cuestionario ISAAC (n = 15). Se analizaron las siguientes variables: sexo; antecedentes de asma en primer grado; antecedentes de asma en segundo; antecedentes de alergia en primer grado; antecedentes de alergia en segundo grado; bronquiolitis; bronquitis sibilante recurrente; bronquitis; lactancia materna; edad gestacional; peso neonatal; y exposición pasiva al humo de tabaco en el domicilio. Estas variables fueron analizadas frente a las variables de nueva creación reseñadas y frente a diagnóstico médico de asma, IgE total superior a 100 kU/L, y prick test positivo.

También analizamos mediante Anova, obteniendo los siguientes resultados: asociación entre IgE positiva y asma (F = 6,921; p = 0,011) para una n = 50; asociación entre la edad al diagnóstico del asma y la presencia de prick test positivo (F = 18,823; p < 0,0005 para n = 139); asociación entre la edad al diagnóstico de asma y test de ejercicio positivo (F = 8,742; p = 0,004) para n = 140. No encontramos relación entre el resto de asociaciones estudiadas incluyendo el estudio FEV₁ basal-asma que presenta en nuestro estudio una F de 0,225 con p = 0,636 para una n = 143.

Estadística multivariante. Las variables se han elegido por el peso estadístico recogido en el análisis univariante, así como por las referencias clínicas de la literatura pediátrica al respecto. Bajo la estimación de los coeficientes se muestran los odds ratio como estimadores de riesgo para cada variable. En el análisis multivariante de la variable «asma», ninguna de las variables estudiadas en nuestro grupo suponen riesgo evidente para presentar signos de asma: la variable antecedente personales de asma presenta un odds ratio de 0,021 (IC 95% 0,002-0,179); la

variable bronquitis sibilante presenta un odds ratio de 0,107 (IC-95% 0,015- 0,784); y la bronquitis sibilante recurrente un odds ratio de 0,104 (IC-95% 0,024-0,445). En el análisis multivariante de la variable diagnóstico médico de asma, la hiperrespuesta bronquial positiva presenta un riesgo 15,6 veces superior (IC-95% 2,646- 92,103) con p = 0,002. El resto de las variables estudiadas, antecedentes de bronquitis y de bronquitis sibilante recurrente no presentan un riesgo aumentado en nuestro grupo, al presentar odds ratio de 0,014 (IC-95% 0,001- 0,158) y 0,023 (IC-95% 0,004-0,127), respectivamente.

En el análisis multivariante de la variable test de ejercicio positivo ninguna de las variables analizadas aporta riesgo. El antecedente personal de asma presenta un odds ratio de 0,111 (IC-95% 0,034-0,365).

En el análisis multivariante de la variable rinitis, la hiperrespuesta bronquial aporta un riesgo de 2,7 (IC-95% 1,161-6,360) con p = 0,021.

Ninguno de los factores antecedentes familiares de alergia y asma, suponen riesgo para tener síntomas propios de eczema, al presentar odds ratio de 0,097 (IC-95% 0,025-0,373) y de 0,186 (IC-95% 0,047-0,731) respectivamente.

DISCUSIÓN

El *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) se diseñó para maximizar el valor de la investigación epidemiológica en el asma y en la enfermedad alérgica por medio del establecimiento de una metodología estandarizada y de la colaboración internacional. El diseño del estudio ISAAC comprende tres fases. La fase 1^a, que ha finalizado en la actualidad, es un estudio diseñado para valorar la prevalencia y gravedad del asma y de la enfermedad alérgica en poblaciones definidas. La fase 2^a, que se inicia este año, investigará los posi-

bles factores etiológicos, particularmente los sugeridos en la fase 1ª. La fase 3ª, será una fase de repetición de la fase 1ª después de tres años⁽¹¹⁾. La primera validación formal del cuestionario escrito ISAAC ha sido publicada recientemente por Shaw y cols.⁽¹²⁾ en 1995, determinando la sensibilidad y especificidad del cuestionario escrito ISAAC por autorrespuesta en relación a la HRB a la metacolina en 87 niños entre 13 y 15 años de edad. Las definiciones de caso y gravedad en el ISAAC se establecen preguntando acerca de síntomas cardinales, no por referencia a diagnósticos (aunque se registran). El cuestionario ISAAC permite, manteniendo su estructura, ampliar con otras preguntas que cada investigador considere adecuadas. En el presente trabajo, hemos considerado adecuado ampliar la encuesta al contexto íntegro de la historia clínica pediátrica (antecedentes familiares, antecedentes personales fisiológicos y patológicos, etc.), hábitos tabáquicos, sintomatología clínica y nivel socioeconómico, en aras a obtener una información más completa que nos ayudara a lograr los objetivos señalados.

El prick test, que es una prueba alérgica cutánea de hipersensibilidad inmediata, depende de una serie de factores, algunos de los cuales se encuentran bajo el control del operador y otros no. Los factores no controlables son las variaciones derivadas de la edad del paciente⁽¹³⁾, la variación cronobiológica, circadiana⁽¹⁴⁾ y estacional⁽¹⁵⁾ y la reactividad variable de las distintas partes del cuerpo⁽¹⁶⁾. Los factores controlables incluyen los siguientes: los medicamentos utilizados por el sujeto^(17,18), la calidad del extracto antigénico empleado⁽¹⁹⁾ y la proximidad de las zonas de prueba⁽²⁰⁾. Hemos observado con el máximo rigor los factores controlables. En cuanto a los factores clasificados como no controlables hemos evitado el sesgo de edad al realizar el estudio en un grupo homogéneo (12 a 14 años); la variabilidad estacional no parece lógica que exista cuando la edad

TABLA V. ESTUDIOS COMPARATIVOS CON METODOLOGÍA ISAAC

Población	N	Prevalencia (%)	Crisis severas (%)
Bochum	1.928	20	6
West Sussex	2.097	29	7
Wellington	1.863	28	11
Sydney	1.519	30	13
Vitoria-Gasteiz	146	23,8	1,3

es superior a los 10 años y sí, por el contrario, en menores de dicha edad.

El ejercicio desencadena crisis/reagudización de asma en el 70-80% de los casos de asma por diagnóstico médico. En la clínica práctica, los test de ejercicio no son muy sensibles pero sí son altamente específicos para el diagnóstico de asma, especialmente en Pediatría^(21,23). En los estudios de campo, los test de ejercicio son menos específicos para el diagnóstico⁽²⁴⁾, encontrándose con prevalencias entre 7% y 16%. El test de ejercicio realizado mediante carrera libre, es un test estandarizado, válido y reproducible, de gran interés para estudios epidemiológicos en asma infantil. El test de carrera libre correlaciona estrechamente con el test de broncoprovocación con histamina, con una asociación positiva entre el porcentaje de descenso del FEV₁ y la relación dosis-respuesta a la histamina, según los estudios llevados cabo en Sidney (Australia) en 1994⁽²⁵⁾ y 1995⁽²⁶⁾.

La elección de Vitoria-Gasteiz como población de estudio, responde a varios motivos: (1º) La existencia de una línea de trabajo en el Departamento de Pediatría de la UPV/EHU, sobre epidemiología del asma, que ha dado lugar a dos estudios en dos grupos poblacionales diferentes; uno, en Bilbao mediante encuesta escrita y vídeo-encuesta ISAAC27; otro, en Guipúzcoa, por diagnóstico médico⁽²⁸⁾. (2º) La ausencia de datos epidemiológicos pediátricos en Álava, cuyas características medio-ambientales son bien distintas a las dos anteriores. La concentración de la población en la capital, aconsejaba de forma evidente el estudio urbano.

Existen numerosos estudios transversales efectuados en adolescentes entre 12 y 14 años, siguiendo la estructura y la metodología del estudio ISAAC. Los resultados de estos estudios comparativos se exponen en la **Tabla V**.

La **Tabla V** se refiere a la prevalencia acumulada de síntomas relacionados con asma. Nuestros resultados (23,8%) son similares al resto de los grupos. La prevalencia actual de síntomas relacionados con asma (9-11%), es similar a otros datos regionales previos. Respecto a la prevalencia de asma aguda grave, nuestros resultados (1,3%) son inferiores a otros autores, excepto para Bilbao. Podríamos considerar varias hipótesis al respecto:

- En la muestra poblacional, el nivel de asistencia y los programas educativos del niño asmático, sean los responsables de esta menor morbilidad.
- Que el cuestionario sea de escasa especificidad para el asma aguda grave.
- Que la objetivación de la severidad, al ser baja en el caso del asma, traduzca niveles de prevalencia menores a los esperados.

Las tasas obtenidas de prevalencia acumulada de síntomas relacionados con rinitis (48,6%) y la prevalencia actual (39,7%), no parece que se correspondan con la clínica asistencial diaria en el campo del adolescente. Lo cual indicaría que el cuestionario ISAAC disponen de una especificidad muy baja y/o sensibilidad muy elevada para la rinitis alérgica.

La prevalencia acumulada de síntomas relacionados con dermatitis atópica (9,5%)

nos parece una cifra más elevada de lo esperable en un estudio epidemiológico transversal en adolescentes. En cambio, la prevalencia actual (6,8%) y especialmente, la prevalencia en flexuras (5,4%) y el diagnóstico médico (4,8%), son cifras que se ajustan más a unos resultados esperables en el ámbito pediátrico.

Como comentario general del cuestionario ISAAC en sus tres apartados (asma, rinitis, eczema) nos parece que el primero es un buen cuestionario para los síntomas relacionados con asma, mientras los otros dos (rinitis y eczema) son cuestionarios que nos cuesta entender su valor en trabajos de campo. Este pensamiento coincide con otros autores con mucha mayor experiencia que nosotros⁽²⁹⁾.

La HRB medida mediante el cuestionario ISAAC es baja, al reflejar 6,84% de la serie que tiene síntomas respiratorios con el ejercicio. En realidad esta pregunta no está diseñada en el ISAAC para establecer la prevalencia de broncospasmo inducido por ejercicio, sino para intentar reconocer niños con síntomas de asma que hubieran respondido negativamente o por debajo de lo esperado a las preguntas de prevalencia acumulada y actual. Por ello, hemos realizado el test de esfuerzo mediante carrera libre⁽³⁰⁾. La cifra de corte para considerar el test positivo algunos autores la señalan en el 15% y otros en el 10%, aunque la mayoría están de acuerdo en afirmar que un descenso del 10% respecto al valor previo sea considerado como anormal. Este ha sido el motivo de elegir el punto de corte en el 10%. En nuestra serie el 33,5% de los casos tuvieron un test de ejercicio positivo, cifra de hiperrespuesta bronquial muy similar a las descritas por otros autores⁽³¹⁾. Esta cifra está próxima a la prevalencia acumulada de síntomas relacionados con asma (23,8%) y con rinitis (49%), y muy similar a la de sensibilización cutánea a aeroalergenos (37%).

Respecto a la sensibilización a aeroalergenos, nuestros resultados señalan que el 37%

de la muestra estudiada tiene una sensibilización cutánea positiva a aeroalergenos, predominando discretamente las gramíneas sobre los ácaros, explicable por las características de clima más seco que el de Guipúzcoa, donde el 92% de las sensibilizaciones son a ácaros⁽³²⁾.

Los cuestionarios utilizados, propios del estudio ISAAC, hemos preferido estudiarlos globalmente para el análisis univariante. El motivo estriba en mejorar la especificidad del cuestionario y considerar, en el caso del cuestionario I, como asmático al sujeto que refiere como positivos todos los ítems. La réplica está en que sabemos que un asmático no presenta siempre todo el cortejo sintomático, pero pensamos que lo que perdemos en número lo ganamos en calidad para el análisis oportuno. En este sentido, hemos analizado las variables siguientes:

- El sexo, que no correlaciona con asma, alergia, ni HRB. Entendemos que ello es debido a la propia distribución de la muestra, sin un predominio claro entre varones y niñas.
- Los antecedentes familiares de alergia en primer grado, padres y/o hermanos, correlacionan con el eczema y con los niveles de IgE en suero. Los antecedentes familiares de alergia en segundo grado, carecen prácticamente de interés en el análisis estadístico. Por el contrario, los antecedentes familiares de asma pesan de modo importante respecto al diagnóstico de asma, HRB y tasa de IgE.
- Los antecedentes personales de alergia y/o asma, correlacionan estrechamente con el diagnóstico de asma, alergia, HRB, IgE y sensibilización cutánea a aeroalergenos, en todas y cada una de las variables estudiadas.
- En relación a la enfermedad obstructiva de la pequeña vía aérea, no hay diferencias importantes entre bronquitis sibilante y bronquitis sibilante recurrente. Como ya han definido otros autores la bronquitis sibilante recurrente en me-

nores de dos años de edad, se asocia estrechamente con el diagnóstico de asma, HRB y sensibilización a aeroalergenos. En cambio, la bronquiolitis no se asocia con ninguna de las variables estudiadas. Este resultado, que podría interpretarse como un sesgo de la encuesta, no nos parece que lo sea, ya que la bronquitis sibilante aislada se comporta de una forma totalmente diferente a la bronquiolitis, lo que marca un perfil muy distinto entre ambos diagnósticos por encuesta.

- No hemos encontrado ninguna asociación para las variables lactancia materna, duración de la lactancia materna, peso neonatal y edad gestacional. Lo interpretamos como debido al tamaño muestral del estudio realizado y a la distribución de las frecuencias, sin poder establecer conclusiones al respecto.
- Respecto al nivel socioeconómico, hemos reagrupado las frecuencias de cuatro en tres para obtener una distribución más eficaz para el análisis estadístico, en el que hemos observado, como ya es sabido, una estrecha correlación con el diagnóstico de asma, en ausencia de otras correlaciones.

Como resumen del análisis univariante, podemos afirmar que los antecedentes familiares de asma y/o alergia, los antecedentes personales de alergia y los antecedentes de bronquitis sibilante recurrente antes de los dos años de edad, pesan de forma importante en el desarrollo de asma, alergia y/o hiperrespuesta bronquial en adolescentes de 12 a 14 años.

El análisis multivariante se ha realizado sobre las variables que hemos interpretado de interés para la salud y la enfermedad. Por ello hemos estudiado la globalidad de los diagnósticos de asma, rinitis y eczema, así como la hiperrespuesta bronquial. De este estudio queremos destacar la hiperrespuesta bronquial positiva que muestra un riesgo 15,6 veces de presentar asma y 2,7 veces superior de

presentar rinitis. La ausencia de otras variables de riesgo pensamos es debido al tamaño muestral y a las frecuencias observadas en las variables recogidas. Cuando se estudio la asociación entre sibilancias presentes durante el último año e hiperrespuesta bronquial, como diagnóstico epidemiológico de asma, el 5% de nuestra población cumple este criterio, cifra muy similar a otras publicaciones⁽³³⁾.

CONCLUSIONES

Se ha determinado la prevalencia actual de asma, alergia e hiperreactividad bronquial, entre los 12 y 14 años de edad, en una área urbana donde estas prevalencias no eran conocidas.

Los antecedentes familiares de alergia se asocian con IgE sérica superior a 100ku / L, con hiperrespuesta bronquial y con síntomas relacionados con dermatitis atópica. Los antecedentes familiares de asma se relacionan con el diagnóstico de asma, con la hiperrespuesta bronquial y con IgE sérica aumentada. La bronquitis sibilante recurrente en menores de dos años muestra una íntima asociación con el asma, la hiperreactividad bronquial, la rinitis y la sensibilización a aeroalergenos.

BIBLIOGRAFÍA

- 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**: 1116-1118.
- Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; **64**: 1452-1456.
- Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; **300**: 1306-1310.
- Carlsen KH. Epidemiology of childhood asthma. *Eur Respir J* 1994; **4**: 5-9.
- Scaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; **49**: 171-174.
- Turner KJ, Stewart FA, Woolcock AJ y cols. Relationship between mite densities and the prevalence of asthma: comparative studies in two populations in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Clin Allergy* 1988; **18**: 331-340.
- Sporik R, Platts-Mills TA. Epidemiology of dust-mite-related disease. *Exp Appl Acaro* 1992; **16**: 141-151.
- Cody RP, Weisel CP, Bimbaum G, Lioy PJ. The effect of ozone associated with summertime photochemical smog of the frequency of asthma visits to hospital emergency departments. *Environ Res* 1992; **58**: 184-194.
- Schmitzberger R, Rhomberg K, Buchele H, Puchegger RS, Kemmler G, Panosch B. Effects of air pollution on the respiratory tract of children. *Pediatr Pulmonol* 1993; **15**: 68-74.
- Carlsen K-H. Prevalence of childhood asthma - revisited. *Eur Respir Topid* 1995; **1**: 37.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR y cols. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; **8**: 483-491.
- Shaw R, Woodman K, Ayson M y cols. Measuring the prevalence of bronchial hyper responsiveness in children. *Int J Epidemiol* 1995; **24**: 597-602.
- Stuckey MS, Witt CS, Schmitt LH y cols. Histamine sensitivity influences reactivity to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1985; **75**: 373-376.
- Vichyanond P, Nelson HS. Circadian variation of skin reactivity and allergy skin tests. *J Allergy Clin Immunol* 1989; **83**: 1101-1106.
- Oppenheimer JJ, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy* 1993; **71**: 227-229.
- Nelson HS. Diagnostic procedures in allergy: I. Allergy skin testing. *Ann Allergy* 1983; **92**: 750-756.
- Cook TJ, MacQueen PM, Wittig HJ y cols. Degree and duration of skin test suppression and side effects with antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1973; **51**: 71-77.
- Slott RI, Zweimann B. A controlled study of the effect of corticosteroids on immediate skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1974; **54**: 229-234.
- Nelson HS. The effect of preservatives and conditions of storage on the potency of allergy extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1981; **67**: 64-69.
- Terho EO, Husman K, Kivekas J y cols. Histamine control affects the weal produced by the adjacent diluent control in skin prick tests. *Allergy* 1989; **44**: 30-32.
- Clought JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch dis Child* 1991; **66**: 579-583.
- Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, Howard RS. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise induced bronchospasm. *Chest* 1992; **102**: 347-355.
- Godfrey S, Springer C, Novski N, Maayan Ch, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991; **46**: 488-492.
- Backer V, Ulrik CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin Exp Allergy* 1992; **22**: 741-747.
- Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; **7**: 43-49.
- Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995; **8**: 729-736.
- Morato MD, Burgaleta A, Molina I y cols. Prevalencia y gravedad autoestimadas de síntomas asmáticos en niños de 13-14 años de Bilbao. XIX Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría. Libro de Abstracts. *An Esp Pediatr* 1995; **85**.
- Callén Blecua M, Alústiza Martínez E, Solorzano Sanchez C y cols. Prevalencia y factores de riesgo de asma en Guipúzcoa. Estudio multicéntrico caso-control. *An Esp Pediatr* 1995; **43**: 347-350.
- García-Marcos, L. *Comunicación personal* 1996.
- Garmendia A, Pérez-Yarza EG, Mintegui J y cols. *Asma inducido por ejercicio: correlación entre clínica y test de esfuerzo* XIV Reunión Anual de la Sección de Neumología Pediátrica de la AEP. Libro de Actas. Murcia, 1992.
- Martínez González-Río, JF. *Bronquiolitis del lactante severa: influencia en el desarrollo de la atopia respiratoria, obstrucción e hiperreactividad bronquial*. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo. Oviedo, 1991.
- Pérez-Yarza EG, Garmendia A, Mintegui J, Callén MT, Emparanza JJ, Albiu Y. Sensibilización cutánea a aeroalergenos. A propósito de 1.000 observaciones. *Arch Bronconeumol* 1993; **29**: 412-413.
- Elizazu Erasquin JJ. *Epidemiología del asma, alergia e hiperreactividad bronquial en Logroño*. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza, 1997.