



Prevalencia de asma en adolescentes cubanos por diferentes criterios clínicos

Dania Fabré Ortiz,* Patricia Varona Pérez,** Ramón Suárez Medina***

RESUMEN

Antecedentes: a pesar de los conocimientos que existen del asma, su diagnóstico es clínico y su prevalencia depende del criterio del caso. Se han utilizado múltiples metodologías para determinar su prevalencia; el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) es la más reciente, aunque a sus resultados se le atribuyen algunas inconsistencias.

Objetivo: estimar la prevalencia de asma de acuerdo con cinco criterios diagnósticos y según los síntomas respiratorios para contribuir a mejorar la calidad del diagnóstico.

Material y método: se tomaron datos de la primera fase del estudio ISAAC del Centro Cubano Playa-Marianao en el 2003. Se encuestaron 3,026 niños de 13 a 14 años y se estimaron las prevalencias de los criterios establecidos; se utilizaron los intervalos de confianza para compararlas entre sí. Las estimaciones se presentaron con 95% de confiabilidad y se aplicó la prueba de la ji al cuadrado y la razón de momios para las tasas de prevalencia por sexo.

Resultados: al comparar las prevalencias globales entre los diferentes criterios, las correspondientes a los criterios I y II fueron estadísticamente significativas. El criterio I resultó ser el menos discriminatorio y el V el de más alto poder para discriminar. El criterio III ofreció un valor intermedio de prevalencia, con adecuado nivel para discernir. Los tres primeros criterios tuvieron prevalencias mayores en las mujeres, con valores estadísticamente significativos entre uno y otro sexo ($p = 0.002$, $p = 0.045$ y $p = 0.008$, respectivamente).

Conclusiones: sería de gran utilidad emplear un criterio que incluyera varios síntomas, sobre todo en los países de bajos ingresos donde no cuentan con los actuales y costosos medios diagnósticos. Ello contribuiría a disminuir el error diagnóstico.

Palabras clave: prevalencia, criterio clínico, diagnóstico, asma, síntomas respiratorios, 13 a 14 años, Cuba.

ABSTRACT

Background: Despite of the knowledge about asthma, its diagnosis is clinical and its prevalence depends on the case criterion. Several methodologies have been applied to determine its prevalence; the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) is the newest, although some inconsistencies have been attributed to their results.

Objective: To estimate the prevalence of asthma according to five diagnostic criteria and according to respiratory symptoms in order to contribute to improve the diagnosis quality.

Material and methods: Data of the first phase of the ISAAC study made at the Centro Cubano Playa-Marianao in 2003 were collected. Three thousand twenty-six children of 13 to 14 years of age answered a survey, and prevalence of established criteria was estimated; confidence intervals were used to compare them. Estimations were presented with 95% of confidence; the chi square test and the odds ratio were applied for prevalence rates by gender.

Results: When comparing all the prevalences among different criteria, those corresponding to criteria I and II were statistically significant. Criterion I was the least discriminatory and criterion V had the highest power to discriminate. Criterion III offered an intermediate value of prevalence, with a proper level to discern. The first three criteria had higher prevalences in women, with statistically significant values among genders ($p = 0.002$, $p = 0.045$ and $p = 0.008$, respectively).

Conclusions: Using a criterion that could include several symptoms, especially in low income-countries, where hospitals do not have current and expensive diagnostic methods, would be useful and would contribute to diminish the diagnostic error.

Key words: prevalence, clinical criterion, diagnosis, asthma, respiratory symptoms, 13 to 14 year-old children, Cuba.

* Alergóloga, profesora auxiliar de pediatría, Hospital Pediátrico Universitario Juan Manuel Márquez.

** Especialista y profesora auxiliar en epidemiología.

*** Especialista en bioestadística.
Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM).

Correspondencia: Dra. Dania Fabré Ortiz. Hospital Pediátrico Uni-

versitario Juan Manuel Márquez. Calle 76 y Ave. 31 Marianao, Ciudad de la Habana, Cuba. E-mail: fabre@infomed.sld.cu.
Recibido: septiembre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las características del asma y sus causas han sido objeto de estudio durante muchas décadas. Las grandes variaciones de sus indicadores epidemiológicos en los distintos países y en el tiempo han motivado infinidad de hipótesis y trabajos en busca de los factores que justifiquen estos cambios, sin una respuesta satisfactoria para muchos de ellos.

Se han hecho grandes esfuerzos por establecer un criterio diagnóstico de la enfermedad, además de proponerse varias definiciones.¹⁻⁴ A pesar de ello, su diagnóstico sigue siendo clínico y su prevalencia muy dependiente del criterio del caso.^{3,4} Para solucionar esta problemática se han aplicado diversos cuestionarios, mediante múltiples estudios epidemiológicos; el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* es el más reciente y ampliamente difundido. Es el primero en usar una metodología estandarizada para evaluar la prevalencia de estas afecciones y establecer comparaciones con su utilización en diferentes centros y países, con el que se han encontrado grandes diferencias de prevalencia.⁵⁻¹⁰ Con dicho objetivo se han realizado varios tipos de estudios, los cuales han encontrado grandes variaciones.¹¹⁻¹⁶ La metodología utilizada por ISAAC, a pesar de sus ventajas, tiene limitaciones, entre otras: la traducción del cuestionario a múltiples idiomas, con las inherentes adecuaciones y la sibilancia como único elemento diagnóstico.

En algunos estudios, al pretenderse corroborar las prevalencias estimadas por ISAAC, utilizando otras metodologías y cuestionarios, se ha reportado inconsistencia y bajos valores de especificidad y del valor de predicción.¹⁷⁻²⁰

Entonces podría cuestionarse en qué medida una definición que contemple, además de la sibilancia, otras manifestaciones respiratorias mejoraría o incrementaría su poder discriminatorio para catalogar el asma en los niños. Se decidió evaluar la sibilancia asociada con otros síntomas respiratorios, considerados como los más frecuentes en el diagnóstico clínico de la afección,²¹⁻²⁵ con el objetivo de estimar la prevalencia del asma mediante cinco criterios de diagnóstico clínico para mejorar la calidad del mismo.

MATERIAL Y MÉTODO

Los datos se tomaron del estudio transversal ISAAC, fase I, realizado en Cuba durante el 2003. De 15 municipios de la ciudad de La Habana se seleccionaron al azar los de Playa y Marianao. En cada uno de ellos se realizó un muestreo por conglomerados para seleccionar las escuelas secundarias básicas y, a su vez, en las aulas de cada escuela se seleccionaron todos los niños registrados que tenían 13 y 14 años de edad. La aplicación de las encuestas se realizó en las escuelas por miembros del equipo de investigación, quienes recibieron adiestramiento, previa coordinación y autorización de la Dirección Nacional de Educación, así como de la dirección de cada centro escolar y con el consentimiento informado de padres y niños.

El tamaño de muestra requerido fue, al menos, de 3,000 adolescentes, lo que suponía una potencia estadística capaz de detectar pequeñas diferencias, entre 5 y 3%, con significado estadístico del 5%.

Las prevalencias del asma se estimaron mediante cinco criterios clínicos que combinaban síntomas respiratorios relacionados con la enfermedad. Se compararon los siguientes criterios diagnósticos de asma: criterio I: sibilancia en los últimos 12 meses; en este estudio éste se tomó como patrón de comparación; criterio II: cuatro o más episodios de sibilancia en los últimos 12 meses; criterio III: uno a tres ataques de sibilancia y despertar en la noche por sibilancia en los últimos 12 meses; criterio IV: uno a tres ataques de sibilancia, despertar en la noche por sibilancia y tos nocturna, y criterio V: uno a tres ataques de sibilancia, despertar en la noche por sibilancia, tos nocturna y sibilancia por el ejercicio.

En un análisis preliminar los datos se examinaron para detectar, entre otros errores, incongruencias, valores fuera del rango lógico y violaciones en los criterios de reclutamiento. La edición y posterior corrección de los errores detectados se realizó con la ayuda de los cuestionarios.

Se usaron estadísticas simples, como medias y proporciones. Las estimaciones se presentaron con 95% de confiabilidad. Se compararon las prevalencias totales de los cinco criterios clínicos entre sí y se señaló que existían diferencias estadísticamente significativas en aquellos donde los intervalos de confianza no se interceptaron.

Para valorar las diferencias con significado estadístico entre las tasas de prevalencia por sexo se usó la prueba de la ji al cuadrado. Para medir la fuerza de asociación se obtuvo la razón de momios y sus intervalos de confianza.

RESULTADOS

De los 3,026 niños incluidos en el estudio, 1,406 (46.5%) pertenecían al sexo masculino y 1,620 (53.5%) al femenino. La distribución de los escolares por edades fue: 1,577 (52.1%) con 13 años, de ellos, 746 eran hombres y 831 mujeres; 1,449 (47.9%) con 14 años, 660 hombres y 789 mujeres.

Las prevalencias globales de los criterios I y III, al compararlas con cada uno de los otros criterios, exhibieron diferencias estadísticamente significativas. El criterio I resultó ser el menos discriminatorio por exhibir las prevalencias globales más elevadas y se observó que los criterios II y IV fueron poco discriminatorios entre sí al tener prevalencias similares. El criterio clínico III se situó en valores intermedios y el V tuvo el poder de discriminación más alto, al mostrar la menor prevalencia.

El 17.8% de los adolescentes quedó agrupado en el criterio I, lo que coincide con el diagnóstico de asma actual del ISAAC. Dichos valores expresaron una diferencia estadísticamente significativa entre mujeres y hombres ($p = 0.002$).

El 4.2% de los niños respondió al criterio II, al tener cuatro o más episodios de sibilancia en los últimos 12

meses, de acuerdo con el criterio de gravedad definido por el ISAAC. También hubo comportamiento diferente entre uno y otro sexo, el cual fue significativo ($p = 0.045$).

El 6.4% respondió al criterio III y dicha cifra difirió de manera significativa entre niñas y niños ($p = 0.008$). Bajo el criterio IV se agrupó 4.1% de los participantes del estudio. El criterio V estuvo representado por 3.8% de los encuestados. Entre las mujeres y los hombres de los grupos IV y V no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.187$ y $p = 0.127$, respectivamente).

A medida que se incluyeron los requisitos para definir la enfermedad se produjo una disminución de la prevalencia hallada y se apreciaron diferencias porcentuales entre algunas definiciones. Cuando aumentó la inclusión de variables en los criterios también se redujeron las diferencias entre las prevalencias para mujeres y hombres. Se calculó la razón de momios para el sexo en los cinco diagnósticos y se observó incremento del riesgo para el sexo femenino en los tres primeros; sin embargo, no se observó aumento del riesgo relacionado con el sexo en los dos últimos criterios (cuadro 1).

DISCUSIÓN

El criterio I reportó prevalencia similar a la de los niños del ISAAC en América Latina (17.8%). En dicho trabajo siete centros exhibieron cifras menores que el centro ISAAC de Cuba. También se observó que en relación con los valores del criterio II, sólo México, Chile y

Cuadro 1. Prevalencia de cinco criterios diagnósticos de asma por sexo

<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Mujeres (n = 1,620)</i>	<i>Hombres (n = 1,406)</i>	<i>Ji al cuadrado Valor p</i>	<i>Razón de momios</i>	<i>Total (n = 3,026)</i>
Sibilancias en los últimos 12 meses (ISAAC)	19.8 16.7 a 22.8	15.5 13.2 a 17.8	0.002	0.75 0.62 a 0.90	17.8 15.5 a 20.0
4 o más episodios de sibilancia en los últimos 12 meses	4.9 3.2 a 6.5	3.4 2.6 a 4.3	0.045	0.69 0.48 a 0.99	4.2 3.2 a 5.2
1 a 3 ataques de sibilancia y despertar en la noche por sibilancia en los últimos 12 meses	7.4 6.5 a 8.4	5.1 4.1 a 6.2	0.008	0.67 0.49 a 0.90	6.4 5.6 a 7.2
1 a 3 ataques de sibilancia, despertar en la noche por sibilancia y tos nocturna	4.5 3.2 a 5.8	3.6 2.6 a 4.5	0.187	0.78 0.54 a 1.13	4.1 3.1 a 5.0
1 a 3 ataques de sibilancia, despertar en la noche por sibilancia, tos nocturna y sibilancia por ejercicio	4.2 3.4 a 5.1	3.2 2.4 a 3.9	0.13	0.74 0.51 a 1.09	3.8 3.1 a 4.4

Fuente: Estudio ISAAC, fase I, Cuba.

Argentina tuvieron cifras de prevalencia inferiores y que las marcadas diferencias de prevalencia entre los criterios I y II se reflejan también en otros países.²⁶ Por lo que se refiere a estos dos criterios o síntomas respiratorios relacionados con el asma puede decirse que Cuba no tiene altas prevalencias en el contexto de América Latina.

El criterio II, basado en la frecuencia del síntoma, es una de las formas de medir la severidad de la enfermedad, lo que permite acercarse más al diagnóstico real en ausencia de otras variables clínicas. Por esta razón forma parte del análisis.

El valor del criterio III sufrió un franco descenso en relación con el criterio I, al añadir el despertar en la noche por este episodio, manifestación habitual del asma nocturna.^{21,22,24,25,27} Se considera que la influencia de la sibilancia fue determinante en este resultado, lo que concuerda con que la mayoría de los adolescentes referían de uno a tres de estos episodios, hecho que corrobora la relevancia que se le atribuye a esta variable en el diagnóstico.

En el criterio IV se incluyó la tos y se conservaron los demás síntomas. A ésta se le confiere gran importancia como equivalente del broncoespasmo y forma de manifestación del asma infantil.^{22-25,28,29} Lo anterior sugiere que debe aumentar el grado de certeza del diagnóstico.

El ejercicio se describe como el más común de los factores desencadenantes de los síntomas de aparición brusca e inicio de la limitación del flujo aéreo en la mayoría de los niños con esta dolencia. Además, se acepta que del 70 al 80% de los enfermos sintomáticos padecen broncoconstricción inducida por el ejercicio.^{28,30-32,33} Con este conocimiento se incorporó la sibilancia por el ejercicio a las variables anteriores y se conformó el criterio V.

A pesar de que todos los criterios resultaron ser útiles para el diagnóstico, no todos lo fueron en forma estadísticamente significativa. Aunque el criterio I tuvo significado estadístico parece ser el de menos posibilidad para su utilización en la práctica clínica, pues al agrupar el mayor número de supuestos asmáticos tiene el inconveniente de que podrían quedar incluidas mayor cantidad de personas que no padecen la enfermedad.

Los criterios II y IV, con similares porcentajes de prevalencia, ofrecen las mismas oportunidades de

diagnóstico entre sí. Este hecho permitiría que uno u otro pudieran aplicarse de manera indistinta o la adopción de uno, según conveniencias. No obstante, en ambos criterios debe considerarse que se obtuvieron prevalencias bastante bajas, por lo que se cree que si se usaran dichos criterios muchos asmáticos quedarían sin incluir.

En el criterio V se hallaron las prevalencias más bajas. En este caso, es posible que no se reconozca un número muy importante de sujetos afectados por la dolencia, por lo que no sería un buen criterio diagnóstico. El hecho se debe a que en su definición incluye el mayor número de síntomas, cuya consecuencia es que sólo se agrupe a los enfermos más severos. Se considera que este criterio sí podría utilizarse como un buen indicador de severidad.

El criterio III quedó situado en valores intermedios de la prevalencia y con buen poder para discriminar, motivo para considerarlo el mejor indicador. El análisis de todos los criterios hace recomendar el uso de dicho criterio en el área clínica como el mejor criterio diagnóstico.

La bibliografía afirma que la afección es más frecuente en los hombres³⁴⁻³⁶ y que quizás se relaciona con el menor diámetro y el mayor tono de las vías aéreas y de los factores humorales que predisponen a la inflamación.^{31,33,34}

Muchos estudios evidencian mayor prevalencia de esta dolencia en las mujeres, en diferentes grupos de edad,^{37,38} que incluyen los 13 a 14 años,^{39,40} datos que concuerdan con los resultados de este estudio. Además, está reportado que en 30 al 50% de los niños el asma desaparece en la adolescencia, sobre todo en los hombres, para reaparecer en la adultez.³⁴ La bibliografía relaciona este decremento con el aumento del calibre en las vías aéreas. Estos hallazgos contribuyen a explicar el mayor número de mujeres que de hombres en este trabajo y, quizás, el predominio estadísticamente significativo de mujeres en los criterios I, II y III.

Sin embargo, es posible que en los grupos IV y V las manifestaciones más severas ocasionen un grado similar de afectación de la función pulmonar en uno y otro sexo, lo cual no permite que se establezcan grandes diferencias.

La definición de asma es muy discutida debido a que no existe un consenso en la valoración de sus síntomas,^{1-4,28,37} como se evidencia al describir entre sus principales manifestaciones a la sibilancia y la tos, que son muy frecuentes en otras enfermedades de la infancia.^{22-24,33}

La utilización de otras pruebas tampoco ha solucionado la fiabilidad del diagnóstico en esta dolencia,^{4,27,28,42-46} de lo que se deduce que su diagnóstico es muy difícil y que sigue siendo un gran reto para clínicos, investigadores y epidemiólogos.

CONCLUSIÓN

La metodología ISAAC es de gran utilidad para los estudios poblacionales. No obstante, sería de mucha ayuda adoptar un criterio de la enfermedad que incluyera otros síntomas, fundamentalmente para su aplicación en países de bajos ingresos y que no disponen de los actuales y costosos métodos para corroborar el diagnóstico. Esto contribuiría a reducir el error diagnóstico y a mejorar la utilización de los recursos de salud.

REFERENCIAS

1. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-8.
2. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: NIH Publication No. 95-3659. 1995;pp:9-22.
3. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: NIH Publication No. 02-3659. 2002;pp:1-7.
4. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, et al. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:633-7.
5. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
6. Asher MI, Keil O, Andersen HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
7. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
8. Grupo ISAAC de España. Aims and methods of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *An Sist Sanit Navar* 1997;20(1):57-66.
9. Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma: the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):539-53.
10. Soto-Qirós ME, Soto-Martínez M, Hanson LA. Epidemiological studies of the very high prevalence of asthma and related symptoms among schoolchildren in Costa Rica from 1989 to 1998. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:342-9.
11. Burney P, Chinn S, Luczynska C, et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
12. Bur ML, Limb ES, Andrae S, et al. Childhood asthma in four countries. A comparative study. *Int J Epidemiol* 1994;23:341-7.
13. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
14. Ferris BG. Epidemiological standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:7-53.
15. Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders NA, et al. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991;28:129-39.
16. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989;2:940-5.
17. Nga NN, Chai SK, Bihn TT, et al. ISAAC-based asthma and atopic symptoms among Ha Noi school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(4):272-9.
18. Gruchalla RS, Gan V, Roy L, et al. Results of an inner-city school-based asthma and allergy screening pilot study: a combined approach using written questionnaire and step testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(5):461-3.
19. Hong SJ, Kim SW, OH JW, et al. The validity of ISAAC written questionnaire and the video questionnaire (AVQ 3.0) for predicting asthma associated with bronchial hyperreactivity in a group of 13-14 year old Korean schoolchildren. *J Korean Med Sci* 2003;18(1):48-52.
20. Valery PC, Purdie DM, Chang AB, et al. Assessment of the diagnosis and prevalence of asthma in Australian indigenous children. *J Clin Epidemiol* 2003;56(7):629-35.
21. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20 year follow-up. *Arch Dis Child* 1977;52:613-9.
22. Kay AB. Asma en la infancia y en adultos. En: Malka S, editor. *Tópicos en alergia e inmunología clínica*. Medicina Editora, C.A. Malka S, 1987;pp:189-92.
23. Expert Panel Report. Initial assessment and diagnosis of asthma. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NHI Publication No. 97-4051. 1997;pp:15-24.
24. Gama ME. Tratamiento del asma en niños. En: Benguigui Y, López-Antuñao FJ, Schmunis G, et al, editores. *Infecciones respiratorias en niños*. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 1997;pp:281-302.
25. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and Classification. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: NIH Publication No. 02-3659. 2002;pp:68-79.
26. Mallol J, Solé D, Asher I, et al. Prevalence of asthma.

- Symptoms in Latin America: The International Study in Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30:439-44.
27. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989;64:1194-9.
28. Muñoz-López F. Asma: concepto, epidemiología, transmisión genética y valoración de la gravedad. En: Muñoz-López F, editor. *Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1999;pp:183-91.
29. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole persisting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633-7.
30. Carlsen KH, Engh G, Mark M. Exercise induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94:750-5.
31. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: NIH, 2002;pp:27-41(Pub 02-3659).
32. Bousquets RM, Anto JM, Sunyer J, et al. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996;9:2094-8.
33. Avila Tang E, Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology of asthma and allergic disease. En: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, et al, editors. *Middleton's Allergy: Principles & Practice*. Philadelphia: Mosby, 2003;pp:1127-680.
34. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: NIH Publication No. 02-3659. 2002;pp:11-21.
35. González-Díaz C, Sánchez-González E, García-Marcos L, et al. Prevalence and severity of asthma in 13-14 year old children in Bilbao. *An Esp Pediatr* 1998;48(6):608-14.
36. Giessler M, Jarvelin MR, Louhiala P, et al. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-4.
37. Expert Panel Report. Special considerations for managing asthma in different age groups. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NHI Publication No. 97-4051. 1997;pp:94-98.
38. Neffen HE. Epidemiological aspects of asthma in Latin America. *J Investing Allergol Clin Immunol* 1997;7(5):300-1.
39. Forero R, Bauman A, Young L, et al. Asthma prevalence and management in Australian adolescents: results from three community surveys. *J Adolesc Health* 1992;13(8):702-12.
40. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase II surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003;58(7):572-9.
41. Soto-Quiros ME, Soto-Martínez M, Hanson LA. Epidemiological studies of the very high prevalence of asthma and related symptoms among school children in Costa Rica from 1989 to 1998. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:342-9.
42. Becker AB. Challenges to treatment goals and outcomes in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(6):S533-8.
43. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
44. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood. A birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-3.
45. Wahn U, et al. Prevention of allergy and asthma: interim report based on the WHO/IAACI meeting of the primary prevention of allergy and asthma (Ginebra 1999). Predictive and early diagnosis. *ACI International*, 2000;12(6):294-5.
46. Moss MH, Gern JE, Lemanske RF. Asthma in infancy and childhood. En: Adkinson NF, Yungiger JW, Busse WW, et al, editors. *Middleton's Allergy: Principles & Practice*. Philadelphia: Mosby, 2003;pp:1225-56.