

## Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002

Javier Mallol<sup>1</sup>, Viviana Aguirre<sup>1</sup>, Pedro Aguilar<sup>1</sup>, Mario Calvo<sup>2</sup>, Lidia Amarales<sup>3</sup>, Pamela Arellano<sup>2</sup>, Rodrigo Palma<sup>3</sup>.

*Changes in the prevalence of asthma in Chilean school age children between 1994 and 2002.*

*International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Chile phases I and III*

**Background:** In developed countries, the prevalence of asthma in children has significantly increased in the last decades. However, there is no information about the trends of asthma in Latin America. **Aim:** To determine changes in asthma prevalence between 1994 and 2002 in Chilean schoolchildren. **Material and methods:** The prevalence of asthma symptoms in schoolchildren aged 7 (n=18.697) and 13 years (n=18.939), from South Santiago, Valdivia and Punta Arenas, obtained during phases I and III of the ISAAC, carried out in 1994 and 2002, was compared. **Results:** From 1994 to 2002, the mean national prevalence of "wheezing in the last 12 months" in the group aged 6-7 years, changed from 18.2% to 17.9% (p=NS); "asthma ever" from 12.5% to 10.7% (p=NS), and "severe episode" from 3.2% to 2.8% (p=NS). There was a significant increase of the prevalence of "wheezing in the last 12 months", in children aged 13-14 years, from 9.8% to 15.5% (p=0.01); in "asthma ever" from 10.2% to 14.9% (p=0.01), and for "severe episode" from 2.8% to 3.8% (p=0.01). **Conclusions:** There was a significant increase in the prevalence of respiratory symptoms related to asthma in children aged 13-14 years that was consistent in all the 3 participating centres of the ISAAC. However, the prevalence of asthma symptoms in children aged 6-7 years remained without significant changes between 1994 and 2002 (Rev Méd Chile 2007; 135: 580-6).

**(Key words:** Age groups; Asthma; Child; Hypersensitivity)

Recibido el 7 de junio, 2006. Aceptado el 30 de octubre, 2006.

Financiamiento: Se realizó con recursos propios del Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Hospital CRS El Pino, Universidad de Santiago de Chile (USACH) y de ISAAC.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Hospital CRS El Pino, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Santiago. <sup>2</sup>Instituto de Pediatría, Universidad Austral de Chile, Servicio de Pediatría, Hospital Base Valdivia. <sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Respiratorias Pediátricas, Hospital Regional de Punta Arenas.

**Correspondencia a:** Dr. Javier Mallol. Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Hospital CRS El Pino. Avda. Padre Hurtado (ex Los Morros) 13.560. San Bernardo, Santiago, Chile. Fax: (56-2) 387 4662. E mail: jmallol@usach.cl

Aunque el asma es la enfermedad crónica más frecuente de la niñez, solamente en estos últimos años se ha logrado contar con información comparativamente válida acerca de su prevalencia en niños de las distintas regiones del mundo<sup>1,2</sup>. El mayor estudio mundial epidemiológico de asma en la niñez, que incluye centros de países desarrollados y en vías desarrollo (ISAAC), ha demostrado que existe una amplia variabilidad en la prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma<sup>2</sup>, la cual también fue encontrada entre los centros de América Latina<sup>3</sup> y Chile<sup>4</sup>. Junto con la determinación a escala mundial de la prevalencia del asma en la niñez, cuyos resultados han sido extensamente difundidos, otro de los grandes objetivos de ISAAC es la evaluación de la tendencia temporal de la prevalencia de asma ocurrida entre sus fases primera y tercera<sup>5</sup>.

Estudios realizados en distintos países desarrollados, revelan un aumento sostenido de la prevalencia de asma y atopia en las últimas cuatro décadas<sup>6</sup>. En Estados Unidos de Norteamérica (USA), las consultas por asma aumentaron en promedio 3,8% por año entre 1989 y 1999, en tanto que las hospitalizaciones por asma crecieron a un ritmo de 1,4% anual desde 1980 hasta 1999<sup>7</sup>. En otros países como Australia, la prevalencia actual (últimos 12 meses) de asma en niños de 7 años habría aumentado a un ritmo de 1,4% anual<sup>8</sup>; más alto que 0,1%-0,4% encontrado en estudios europeos<sup>9</sup>. Desafortunadamente, no existe información acerca de la tendencia temporal de la prevalencia de asma en niños de áreas en vías de desarrollo, empleando metodología similar.

El ISAAC, al emplear la misma metodología, ofrece una ventaja única sobre otros estudios publicados hasta ahora, garantizando una alta confiabilidad para las comparaciones a nivel nacional y global.

El objetivo del presente estudio fue determinar, por primera vez en nuestro país, los eventuales cambios en la prevalencia de síntomas de asma en escolares chilenos ocurridos en los 8 años transcurridos entre la fase I y III de ISAAC (1994-2002), en los tres centros oficiales del estudio que participaron en ambas fases (Santiago, Valdivia y Punta Arenas).

#### MATERIAL Y MÉTODO

Los datos que se describen en este estudio provienen de los centros oficiales chilenos del *Internatio-*

*nal Study on Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) y la metodología empleada es la misma que aplica ISAAC en todo el mundo<sup>5,10</sup>. Uno de los objetivos principales de la fase III de ISAAC es comparar la prevalencia de síntomas relacionados con asma en niños de 6-7 años y de 13-14 años, obtenida en ambas fases del estudio y determinar los eventuales cambios ocurridos entre la fases I y III del estudio. Igual que en la fase I, se tomaron muestras aleatorias de escolares de 6-7 años (3.000) y de 13-14 años (3.000) de Santiago Sur (San Bernardo), Valdivia y Punta Arenas, con el objetivo de determinar la prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma<sup>4</sup>. Los escolares que participaron en el estudio provenían de establecimientos educacionales del área urbana de las localidades mencionadas. Los datos sobre la población a estudiar se tomaron de la información entregada por autoridades regionales de educación y de salud. Mayores detalles acerca de la potencia del estudio a distintos niveles de tamaño muestral, tanto para las comparaciones en prevalencia como en severidad, se pueden encontrar en los Manuales de ISAAC para sus fases I y III (<http://isaac.auckland.ac.nz/>). En general, con muestras de 3.000 niños es factible realizar comparaciones de prevalencia y severidad. En todos los centros participantes (Santiago, Valdivia y Punta Arenas), las escuelas se seleccionaron usando un método de muestreo aleatorio simple. Los cuestionarios fueron respondidos por los niños de 13-14 años en su colegio, en presencia de los encuestadores, y por los padres de los niños de 6-7 años en sus hogares.

**Análisis estadístico.** La prevalencia de síntomas de asma en niños de 6-7 años y de 13-14 años obtenidas en las fases I (año 1994) y III (año 2002) de ISAAC en Santiago, Valdivia y Punta Arenas fueron comparadas mediante pruebas de chi cuadrado. Los cambios se expresan en porcentajes de aumento o disminución en el período evaluado o en promedio de cambio más intervalo de confianza al 95%. Se aceptó un valor de  $p < 0,05$  como significativo. El consentimiento escrito e informado para la realización de este estudio en todas sus fases se obtuvo de los padres, de las correspondientes autoridades regionales de Educación y Salud, y del Comité de Ética local.

Los datos que se presentan a continuación son aquellos revisados y aprobados por el Centro

Internacional de Datos de ISAAC (Auckland, NZ) y que cumplieron adecuadamente con los estándares de calidad requeridos por el estudio (datos oficiales de ISAAC).

RESULTADOS

El total de niños que participaron en todos los centros (Santiago, Valdivia y Punta Arenas) y que generaron cuestionarios aptos para el análisis fue: fase I y III, niños de 6-7 años =18.697; fase I y III, niños de 13-14 años =18.939. La prevalencia de síntomas de asma y el número de cuestionarios por cada centro participante y grupo etario, se observa en la Tabla 1. La cifra general de respuesta fue sobre 90% en ambos grupos de edad y en ambas fases del estudio.

**Grupo de 6-7 años.** Al comparar los datos de la fase I con los de la fase III se observa un aumento significativo de la prevalencia acumulativa («alguna vez») de sibilancias y de la prevalencia actual («últimos 12 meses») de tos seca nocturna. Hubo una disminución leve en la prevalencia acumulativa de asma en

los 3 centros, pero solamente fue significativa en Santiago y Punta Arenas. Al mismo tiempo, y únicamente en Santiago, se observó una disminución significativa en la prevalencia actual de sibilancias y de episodio severo (Tabla 1). En este grupo, los cambios observados en la prevalencia nacional promedio de síntomas de asma fue: «sibilancias en los últimos 12 meses» de 18,2% a 17,9% (p =0,7); «asma alguna vez» de 12,5% a 10,7% (p =0,001), y «episodio severo» desde 3,2% a 2,8% (p =0,12), Tabla 2. Los cambios porcentuales de la prevalencia de los síntomas de asma por centro se observan en la Figura 1.

**Grupo de 13-14 años.** En este grupo se observó un aumento significativo de la prevalencia actual de los síntomas de asma en todos los centros y también en la prevalencia acumulativa de «sibilancias alguna vez» y de «asma alguna vez» (Tabla 1). En los niños de 13-14 años, entre 1994 y 2002 hubo un aumento significativo de la prevalencia nacional promedio en «sibilancias en los últimos 12 meses» de 9,8% a 15,5%, (p <0,001); en «asma alguna vez» subió de 10,2% a 14,9%, (p <0,001), y en «episodio severo» varió de 2,8% a 3,8%, respectivamente (p <0,001). Los 3 centros muestra-

**Tabla 1. Cifras de prevalencia (%) de síntomas de asma en escolares de 7 y 14 años en las fases I y III de ISAAC-Chile**

	Santiago		Valdivia		Punta Arenas	
	1994	2002	1994	2002	1994	2002
Escolares de 6-7 años	(n =3.182)	(n =3.075)	(n =3.138)	(n =3.183)	(n =3.065)	(n =3.054)
Sibilancias algunas vez	36,5	42,3*	40,3	49,3*	38,9	41,9*
Asma alguna vez	10,5	8,4*	16,5	15,7	10,4	8,1*
Sibilancias últimos 12 meses	16,9	14,7*	20,5	21,4	17,1	17,6
Despierta en la noche con sibilancias	11,1	10,8	14,4	14,3	8,9	10,3
Episodio severo	3,6	2,4*	3,3	3,3	2,6	2,6
Sibilancias inducidas por ejercicio	9,3	10	15,2	14,5	10,1	9,4
Tos seca nocturna	24	34,5*	24,7	36,6*	29,5	34,4*
Escolares de 13-14 años	(n =3.051)	(n =3.026)	(n =3.231)	(n =3.105)	(n =3.482)	(n =3.044)
Sibilancias alguna vez	27,8	40,7*	22,8	37,5*	21,9	31,6*
Asma alguna vez	11,5	16,0*	11,9	15,8*	7,3	13,0*
Sibilancias últimos 12 meses	11,1	17,0*	11,5	16,0*	6,8	13,6*
Despierta en la noche con sibilancias	7,0	9,5*	5,0	6,9*	3,9	6,8*
Episodio severo	4,9	5,5	2,2	3,1*	1,3	2,9*
Sibilancias inducidas por ejercicio	25,3	20,7*	18,0	27,4*	6,3	19,2*
Tos seca nocturna	32,8	40,4*	16,2	39,5*	15,5	28,8*

\*Cambio estadísticamente significativo. Valores expresados como porcentaje del total.

**Tabla 2. Prevalencia (%) nacional de síntomas de asma en escolares de 6-7 años y de 13-14 años en 1994 y 2002. Promedio e Intervalo de Confianza al 95%**

	Promedio	IC 95%	Promedio	IC 95%
6-7 años	1994 (n =9.385)		2002 (n =9.312)	
Asma alguna vez	12,5	12,43-12,57	10,7	10,61-10,79
Sibilancias últimos 12 meses	18,2	18,16-18,24	17,9	17,83-17,97
Episodio severo	3,2	3,19-3,21	2,8	2,79-2,81
13-14 años	1994 (n =9.764)		2002 (n =9.175)	
Asma alguna vez	10,2	10,15-10,25	14,9	14,87-14,93
Sibilancias últimos 12 meses	9,8	9,75-9,85	15,5	15,46-15,53
Episodio severo	2,8	2,76-2,83	3,8	3,77-3,83

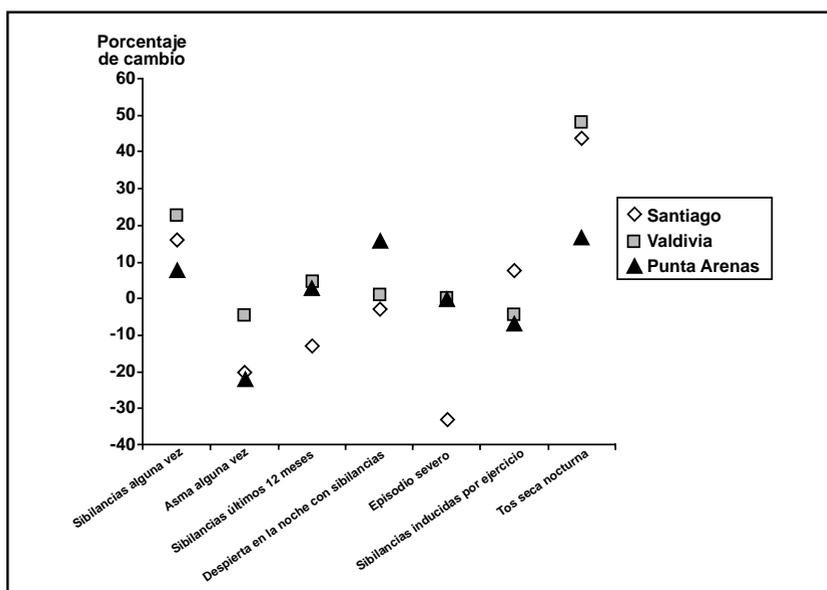


Figura 1. Cambio porcentual en la prevalencia de síntomas relacionados con asma en escolares de 6-7 años entre 1994-2002.

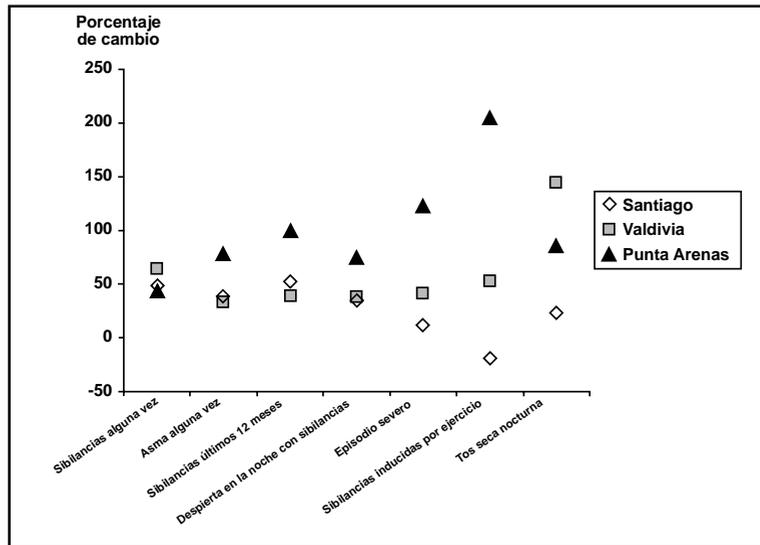
ron un aumento de la prevalencia actual de «episodio severo» pero sólo fue significativo en Valdivia y Punta Arenas. Sin embargo, Santiago tuvo la prevalencia más alta de episodio severo (5,5% en 2002) entre los centros participantes, Tabla 1. En términos porcentuales, en este grupo etario el aumento promedio nacional de la prevalencia de «sibilancias en los últimos 12 meses» fue de 46% y de «asma alguna vez» de 58,2%, Tabla 2. Los cambios porcentuales de la prevalencia de los síntomas de asma por centro, para este grupo, se observan en la Figura 2.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que en los niños de 13-14 años, las cifras de prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma han aumentado significativamente en nuestro país en un lapso de 8 años, con tendencia a la estabilización en el grupo de 6-7 años.

Las cifras de prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma en escolares chilenos encontradas en este estudio son altas y parecidas a las informadas desde países desarrollados. De la

Figura 2. Cambio porcentual en la prevalencia de síntomas relacionados con asma en escolares de 13-14 años entre 1994-2002.



misma manera que lo observado en ISAAC- Chile fase I, en la fase III también se observó una variabilidad significativa de la prevalencia de los síntomas de asma entre los centros participantes. Este hecho refuerza que lo descrito anteriormente, en relación con la variabilidad de la prevalencia del asma a nivel nacional<sup>4</sup> regional<sup>3</sup> y mundial<sup>2</sup>, es real y probablemente es debido a la acción de factores ambientales, variables en naturaleza y magnitud, presentes en cada centro.

Otro interesante hallazgo de este estudio es que en el grupo de escolares de 6-7 años existe un significativo subdiagnóstico de la enfermedad, puesto que la prevalencia de «sibilancias en los últimos 12 meses» es casi 50% mayor que la de «asma alguna vez» (etiqueta diagnóstica). Al contrario de lo observado en el grupo de adolescentes, en el grupo de 6-7 años, los cambios en la prevalencia ocurrieron en ambos sentidos (aumento y disminución), existiendo una tendencia significativa a la disminución de la prevalencia de «asma alguna vez» en Santiago y Punta Arenas, y de «sibilancias en los últimos 12 meses» y «episodio severo» en Santiago. Al mismo tiempo, hubo un aumento significativo de la prevalencia de «sibilancias alguna vez» y «tos seca nocturna» en todos los centros participantes en ambos grupos etarios.

De acuerdo a la información publicada, la tendencia temporal de la prevalencia de asma en niños varía entre los distintos países. La última publicación

mundial de ISAAC<sup>11</sup>, que incluyó 66 centros de 32 países para los escolares de 6-7 años, con un total de 193.404 niños y 106 centros de 56 países para los escolares de 13-14 años, con un total de 304.679 niños, mostró un patrón de cambio variable donde hubo más incrementos que descensos en la prevalencia promedio de asma y en donde, en líneas generales, la prevalencia de asma aumentó más notoriamente en el grupo de escolares de 6-7 años. Las variaciones en los cambios en la prevalencia de los síntomas de asma entre los distintos centros y entre los distintos grupos etarios no tiene una explicación clara. Los factores que causan variación en la prevalencia pueden diferir de un lugar a otro y de un grupo a otro y pueden estar relacionados con estilos de vida, hábitos alimentarios, exposición a infecciones, status económico, condiciones intra y extradomiciliarias, variación climática, conocimiento de la enfermedad o manejo de los síntomas.

Como ha sido bien establecido, no hay un único gen responsable del asma, sino que parece ser el resultado de interacciones de múltiples genes con el ambiente. Los datos de tendencia temporal sólo indican que los factores de riesgo conocidos para asma no dan cuenta del aumento en la prevalencia global, del patrón internacional observado o de la reciente declinación en la prevalencia en algunos países occidentales. Esto parece ser el resultado de un «paquete» de cambios en el ambiente intrauterino y en la infancia que ocurren con la occidentaliza-

ción, donde se ha visto una susceptibilidad aumentada al desarrollo de asma o alergia. Hay un número de elementos de este paquete que han sido asociados con un riesgo aumentado de asma en la niñez, pero ninguno de ellos por sí solo puede explicar el aumento en la prevalencia, e incluyen cambios en la dieta materna, aumento del crecimiento fetal, reducción en el tamaño familiar, disminución de las infecciones en la infancia, aumento del uso de antibióticos y paracetamol e inmunizaciones<sup>12,13</sup>. Basado en estudios de lavado broncoalveolar en asmáticos y en estudios de seroprevalencia para *Chlamydia*, Hahn<sup>14</sup> propone como teoría para explicar esta tendencia tan diferente en la prevalencia de asma entre los diferentes países, la presencia de infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, donde la susceptibilidad genética involucra polimorfismos que influyen la inmunidad innata y adquirida y otras funciones críticas que afectan la respuesta del huésped a la infección por esta bacteria, favoreciendo el asma y la remodelación pulmonar. Otros autores sugieren que los eventos potencialmente asociados con la estabilización o disminución de la prevalencia de asma en niños, estarían en la mayor disponibilidad y uso de medicamentos profilácticos potentes y efectivos para el control de los síntomas, el mejor diagnóstico y cambios en el rótulo o etiqueta diagnóstica hacia asma, lo que permite el empleo de medicamentos profilácticos en forma relativamente precoz<sup>15</sup>.

Es razonable pensar que las diferentes tendencias descritas (aumento, disminución, estabilización), indicarían que no existe un patrón homogéneo de cambios en la prevalencia en los últimos años y es muy posible que dichos aumentos o disminuciones de la prevalencia se alternen en el tiempo en estrecha relación con eventos ecológicos concomitantes. Si lo anterior es cierto, es muy probable que la verdadera tendencia de la prevalencia de la enfermedad no pueda ser evaluada adecuadamente por estudios transversales aislados, a menos que dichos estudios sean realizados con una secuencia y en una extensión de tiempo suficientes para incluir los eventuales cambios.

Si bien es cierto, la metodología empleada no permite identificar las causas de las variaciones en la prevalencia, nosotros especulamos que las variaciones del sentido de la tendencia temporal de la prevalencia del asma, de acuerdo a lo encontrado en diferentes centros de ISAAC en el

mundo, es dependiente de factores netamente ecológicos («ambientales») y que las variaciones de las magnitudes y tipos de exposiciones que ocurren en las distintas localidades podrían alterar seriamente las cifras de prevalencia, sin que ello represente una verdadera tendencia. Son ilustrativas al respecto las epidemias de asma de Barcelona<sup>16</sup> y la marcada disminución de la prevalencia de consultas por asma en Atlanta<sup>17</sup>, ambas atribuibles a cambios concordantes en el nivel de contaminación atmosférica.

La alta prevalencia actual de síntomas respiratorios relacionados con asma en los niños de este país, la variabilidad entre los distintos centros estudiados y el notorio aumento de la prevalencia en el grupo de 13-14 años, sugiere fuertemente la necesidad de implementar un programa nacional de asma, con registros de morbilidad y mortalidad actualizados y de fácil acceso que incluya los aspectos pedagógicos, clínicos, funcionales, epidemiológicos y terapéuticos recomendados actualmente en el mundo para el manejo integrado de los niños asmáticos. También plantea la necesidad de mejorar el nivel local de conocimientos científicos considerando los diferentes aspectos de esta enfermedad. Aparece como fundamental mejorar la educación de la comunidad con respecto a la enfermedad y a su tratamiento, puesto que eso ayudaría no solamente a los padres a detectar mejor la enfermedad y buscar ayuda especializada, sino también a evitar una serie de tratamientos innecesarios.

Finalmente, es necesario hacer notar que este estudio, al estar basado en cuestionarios escritos, podría tener problemas metodológicos que no reflejen completamente la realidad de la enfermedad. Se ha descrito una mala concordancia positiva al comparar el cuestionario escrito con el video cuestionario en el grupo de niños de 13-14 años<sup>18,19</sup> no quedando claro cuál de los 2 instrumentos de medición se acerca más a la realidad, lo que probablemente será tema de futuras investigaciones.

En conclusión, este estudio demuestra que la prevalencia de síntomas de asma evaluada mediante cuestionario aumentó notoriamente en los adolescentes chilenos en estos últimos 8 años y que dicho aumento mostró un patrón relativamente homogéneo en los centros evaluados. En el grupo de 6-7 años los cambios en la prevalencia ocurrieron en ambos sentidos (aumento y dismi-

nución), pero el promedio nacional de prevalencia actual permaneció sin cambios significativos. Este trabajo entrega, por primera vez, información sobre los cambios en la prevalencia de asma en niños chilenos de localidades con distintos climas

y niveles de contaminación. Es posible que los determinantes de la diferencia en la prevalencia de asma entre las localidades estudiadas, así como su tendencia temporal, puedan ser aclarados, al menos en parte, por futuros estudios ecológicos.

REFERENCIAS

1. ISAAC STEERING COMMITTEE. World-wide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35.
2. ISAAC STEERING COMMITTEE. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
3. MALLOL J, SOLÉ D, ASHER MI, CLAYTON T, STEIN R, SOTO-QUIRÓZ M. The prevalence of asthma symptoms in children from Latin America. The ISAAC study. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 439-44.
4. MALLOL J, CORTEZ E, AMARALES L, SÁNCHEZ I, CALVO M, SOTO S ET AL. Prevalencia del asma en escolares chilenos. Estudio descriptivo de 24.470 niños. ISAAC-CHILE. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 279-85.
5. ELLWOOD P, ASHER MI, BEASLEY R, CLAYTON TO, STEWART AW AND THE ISAAC STEERING COMMITTEE. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 10-6.
6. MASOLI M, FABIAN D, HOLT S, BEASLEY R, FOR THE GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) PROGRAM. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.
7. AKINBAMI LJ, SCHOENDORF KC. Trends in Childhood Asthma: Prevalence, Health Care Utilization, and Mortality. *Pediatrics* 2002; 110: 315-22.
8. ROBERTSON CF, DALTON MF, PEAT JK, HABY MM, BAUMAN A, KENNEDY JD ET AL. Asthma and other atopic diseases in Australian children. Australian arm of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Med J Aust* 1998; 168: 434-8.
9. MAGNUS P, JAAKKOLA JJK. Secular trends in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997; 314: 1795-9.
10. ASHER M, KEIL U, ANDERSON H, BEASLEY R, CRANE J, MARTÍNEZ F ET AL. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
11. ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B, LAI CKW, STRACHAN DP, WEILAND SK, WILLIAMS H AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
12. PEARCE N, DOUWES J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 125-32.
13. WONG GW, VON MUTIUS E, DOUWES J, PEARCE N. Environmental determinants associated with the development of asthma in childhood. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 242-51.
14. HAHN DL. A theory explaining time trends in asthma prevalence. *Eur Respir J* 2006; 27: 434-5.
15. VAN SCHAYCK CP, SMIT HA. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. *Eur Respir J* 2005; 26: 647-50.
16. ANTO JM, SORIANO JB, SUNYER J, RODRIGO MJ, MORELL F, ROCA J ET AL. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999; 54: 670-4.
17. FRIEDMAN MS, POWELL KE, HUTWAGNER L, GRAHAM LM, TEAGUE WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA* 2001; 285: 897-905.
18. CRANE J, MALLOL J, BEASLEY R, STEWART A, ASHER MI, ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC) PHASE I STUDY GROUP. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J* 2003; 21: 455-61.
19. PIZZICHINI MM, RENNIE D, SENTHILSELVAN A, TAYLOR B, HABBICK BF, SEARS MR. Limited agreement between written and video asthma symptom questionnaires. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 307-12.