

## Relación entre asma y marcadores de atopia en niños y adultos jóvenes

A. Pereira Vega, J.L. Sánchez Ramos\*, J.A. Maldonado Pérez, R. Ayerbe García, M. Gómez Entrena y J. Grávalos Guzmán

Sección de Neumología. \*Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido valorar si la atopia, medida como valor de la IgE total (IgEt) y/o tests cutáneos (TC), se relaciona con el asma bronquial de igual forma en niños y adultos jóvenes. Se han seleccionado aleatoriamente 353 niños de 11-15 años de edad ( $\bar{X}$  = 12,6) y 208 adultos de 20-44 años ( $\bar{X}$  = 32,1), representativos de la ciudad de Huelva. A estos pacientes se les ha realizado: cuestionario sobre síntomas respiratorios (cuestionario del Estudio Europeo de Salud Respiratoria [ECRHS]), prueba de metacolina (MT) medida como PD20 y pruebas de alergia, IgEt y TC. Llamamos asma bronquial a la asociación de haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses y MT positiva. El 4,5% de los niños y el 5,3% de los adultos padecían asma bronquial. El valor de IgEt que mejor discriminó entre asmáticos (A) y no asmáticos (NA) fue 145,5 U/ml en niños (sensibilidad [S]: 75% y especificidad [E]: 69,1%) y 96,6 U/ml en adultos (S: 90,9% y E: 73,6%). Para el estudio de las relaciones de la IgEt con el asma bronquial se utilizó su transformación logarítmica (log IgEt). En un análisis simple, la IgEt y los TC se relacionaron con asma bronquial en niños ( $p = 0,002$  y  $p < 0,0001$ ), mientras que en adultos sólo se relacionó con asma bronquial la IgEt ( $p < 0,001$ ). Mediante regresión logística múltiple, controlando ambos factores simultáneamente, así como el tabaco en los adultos, hemos podido observar que en los niños el asma se asoció con los TC ( $p = 0,023$ ) y no con la IgEt, mientras que en los adultos esta relación se estableció con la IgEt ( $p = 0,0005$ ) y no con los TC. En función de la distinta relación de los marcadores de atopia estudiados (IgEt y TC) con el asma bronquial en niños y adultos jóvenes, nuestros datos sugieren que estos marcadores se manifiestan de diferente forma en las distintas etapas de la vida. Nuestros resultados implican mayor utilidad de los TC en los niños y de la IgE en los adultos.

**Palabras clave:** Asma. Atopia. IgE. Tests cutáneos. Niños. Adultos jóvenes.

*Arch Bronconeumol* 1997; 33: 272-277

### Association of asthma and markers of atopy in children and young adults

The aim of this study was to assess whether atopy, measured as total IgE level (IgEt) and/or skin test (ST) reactivity is related to bronchial asthma in the same way in children and young adults. Three hundred fifty-three children between 11 and 15 years of age (mean 12.6 years) and 208 adults between 20 and 44 years old (mean 32.1 years) were selected randomly as representative of persons living in the city of Huelva (Spain). All subjects filled out a questionnaire on respiratory symptoms (The European Community Respiratory Health Survey - [ECRHS]) and were given a methacholine challenge test (MT) with results expressed as PD20 as well as IgEt and ST assessments of atopy. We defined bronchial asthma as the association of having experienced wheezing within the last 12 months and having a positive ST. Among children, 4.5% suffered bronchial asthma. Among adults the proportion was 5.3%. The IgEt value that best discriminated between asthmatics and non asthmatics was 145.5 U/ml in children (sensitivity 75% and specificity 69.1%) and 96.6 U/ml in adults (sensitivity 90.9% and specificity 73.6%). A logarithmic transformation (log IgEt) was used to study the relation between bronchial asthma and IgEt. By simple analysis, IgEt and ST were related to bronchial asthma in children ( $p = 0.002$  and  $p < 0.0001$ , respectively), while only IgEt ( $p < 0.001$ ) was related in adults. By multiple regression analysis, controlling for both factors simultaneously as well as for smoking in adults, we found that ST ( $p = 0.023$ ) but not IgEt was related in children, whereas IgEt ( $p = 0.0005$ ) but not ST was related in adults. We conclude that the two markers of atopy studied are related to bronchial asthma differently and have different manifestations at different stages of life. ST is more useful in children, whereas IgE determination is of more use in adults.

**Key words:** Asthma. Atopy. IgE. Skin tests. Children. Young adults.

Correspondencia: Dr. A. Pereira Vega.  
Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez.  
Ronda Norte. s/n. 21005 Huelva.

Recibido: 28-2-96; aceptado para su publicación: 17-12-96.

### Introducción

La relación entre asma y atopia se conoce desde hace años y ha sido objeto de múltiples estudios<sup>1-6</sup>. La mayoría de estas series definen el asma bronquial mediante cuestionarios<sup>1,2,4</sup> o mediante la demostración de hiper-

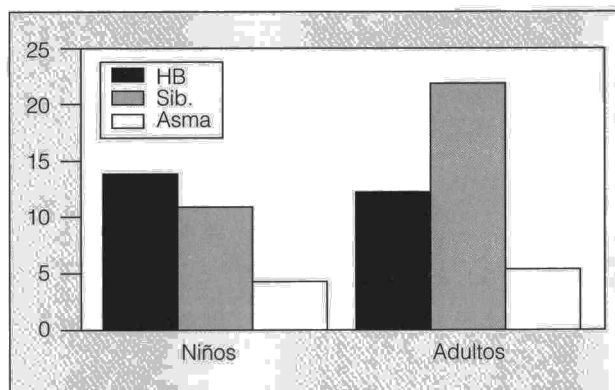


Fig. 1. Prevalencia de asma en niños y adultos. HB: hiperreactividad bronquial; Sib.: sibilancias 12 meses.

reactividad bronquial (HB) sin valorar los síntomas de asma<sup>3,5</sup>. Pocos son los estudios que valoran la combinación de síntomas respiratorios y HB<sup>6</sup>, definición ampliamente aceptada para el asma desde el punto de vista epidemiológico<sup>7</sup>.

Por otra parte, se considera a la atopia como la tendencia a desarrollar anticuerpos IgE frente a diversos antígenos<sup>8</sup>. El estado atópico se puede medir por distintos parámetros como la IgEt, IgE específicas o TC, entre otros<sup>9</sup>.

La relación entre asma y atopia parece depender de la edad. Así, mientras los lactantes tienen síntomas de asma con las infecciones virales pero sin signos de sensibilización alérgica, en la adolescencia la mayoría de los sujetos con asma tienen IgE elevada y TC positivos, y esta relación suele disminuir con la edad<sup>10</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar la relación entre asma (valorando síntomas y HB) y atopia en dos grupos de edad, niños y adultos jóvenes.

## Material y método

Se ha estudiado una muestra aleatoria de 353 niños de 11-15 años ( $\bar{X}$  = 12,6) y 208 adultos de 20-44 años ( $\bar{X}$  = 32,1), representativos de la ciudad de Huelva. El 52,4% de los niños y el 54,3% de los adultos eran varones. Entre los adultos el 24% eran fumadores, el 15,8% ex fumadores y el 60,2% no fumadores.

Se les realizó el cuestionario sobre síntomas respiratorios<sup>11</sup> del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS), test de metacolina (MT) y tests cutáneos (TC). La HB fue medida con el test de metacolina (Hoffman Le Roche, Londres, RU). Las dosis de metacolina se administraron usando un dosímetro Mefar según el protocolo del ECHRS<sup>12</sup>. Las concentraciones de metacolina se incrementaron desde 0,195 hasta 12,5 mg/ml de forma secuencial. Se consideró a un sujeto hiperreactivo cuando su FEV1 disminuyó un 20% o más de su mejor valor posdiluyente durante las dosis progresivas hasta alcanzar una dosis acumulada máxima de 5,117  $\mu$ mol, o extrapolada hasta 8  $\mu$ mol de metacolina.

La atopia fue evaluada mediante el valor de la IgE total y los TC. El método utilizado para medir el valor de la IgEt fue la técnica de ELISA y se expresó en U/ml. Esta muestra se procesó en el laboratorio de nuestro hospital en los niños y en un centro europeo de referencia (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia) en los adultos. Los TC se realizaron median-

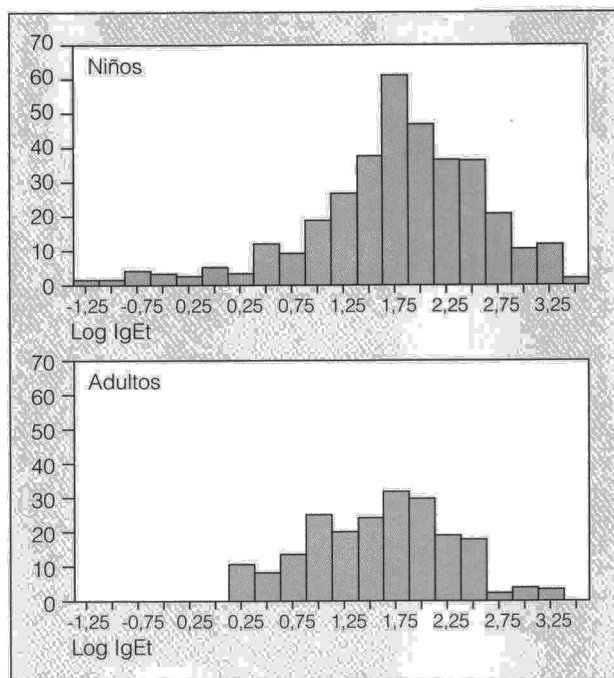


Fig. 2. Distribución del log IgEt en niños y adultos.

te Prick test, para los 11 neuroalergenos siguientes: *Dermaphagoides pteronissinus*, gramíneas, olivo, ambrosía, abedul, gato, perro, alternaria, *Cladosporium*, parietaria y plántago. Se han considerado positivas las induraciones cuyo diámetro medio fuera mayor o igual a 3 mm. Se definió como sujeto atópico al que presentaba positividad a uno o más alérgenos<sup>13</sup>.

Hemos definido al asma bronquial como el hecho de haber tenido sibilancias en alguna ocasión en los últimos 12 meses y presentar HB en el test de metacolina<sup>7</sup>.

El análisis estadístico se realizó siempre por separado en población infantil y adulta. Tras la transformación logarítmica de la IgEt, se compararon sus niveles medios entre asmáticos y no asmáticos mediante el test de la t de Student. La asociación entre TC y asma se comprobó mediante el test de la  $\chi^2$ . En el análisis multivariante se empleó un modelo de regresión logística para estudiar la relación independiente que mantienen con el asma los TC, la transformación logarítmica de la IgEt y el tabaco (en adultos). El valor discriminativo de la IgEt entre asmáticos y no asmáticos se evaluó mediante análisis de la curva ROC (sensibilidad frente a 1-especificidad).

## Resultados

El 4,5% de los niños (IC 95% = 2,7-7,4%) y el 5,3% de los adultos (IC 95% = 2,8-9,5%) padecían asma bronquial (fig. 1). En la figura 1 también se muestra prevalencia de HB y sibilancias en los últimos 12 meses. Los niños presentaron mayor prevalencia de HB que los adultos (14,2 frente a 12,2%) mientras que las sibilancias fueron más prevalentes en estos últimos (21,6 frente al 11%). Presentaron sibilancias con MT negativa el 6,9% de los niños y el 17,3% de los adultos.

Tanto los niños como los adultos asmáticos tuvieron una media geométrica de la IgEt significativamente mayor que los no asmáticos (tabla 1). La distribución del log IgEt en la población de niños y adultos se muestra en la figura 2.

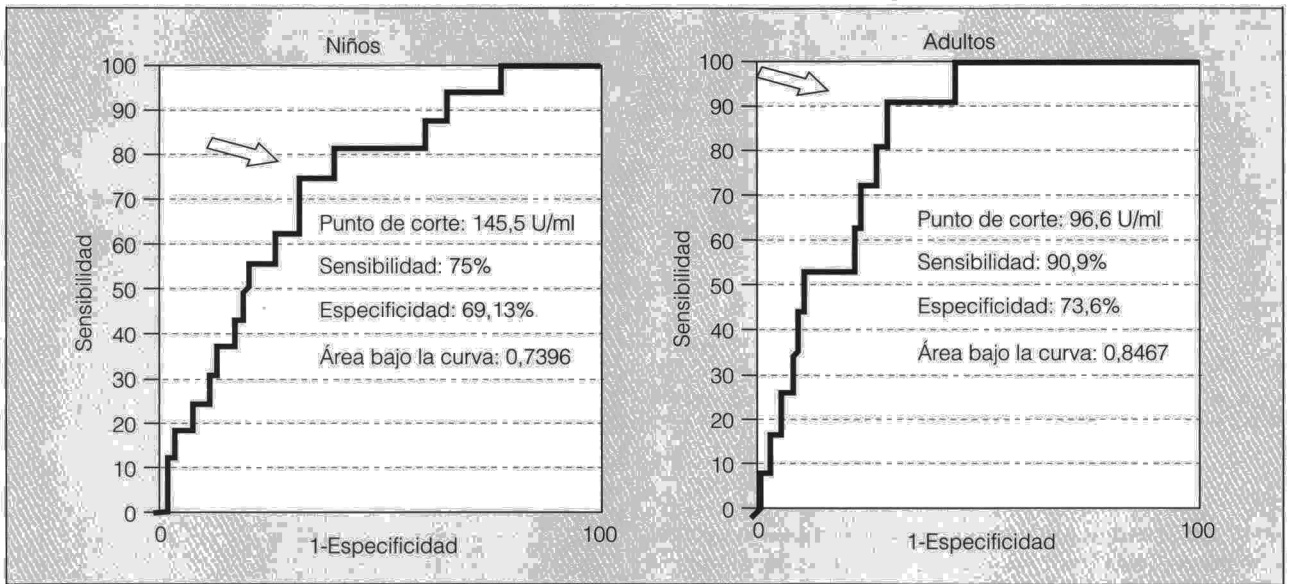


Fig. 3. Capacidad discriminativa de la IgEt (curvas ROC).

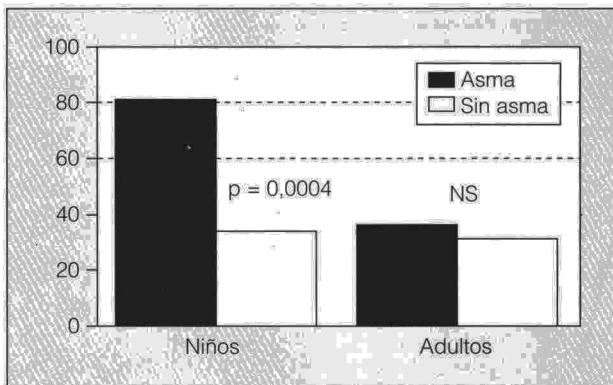


Fig. 4. Porcentaje de positividades a tests cutáneos en asmáticos y no asmáticos.

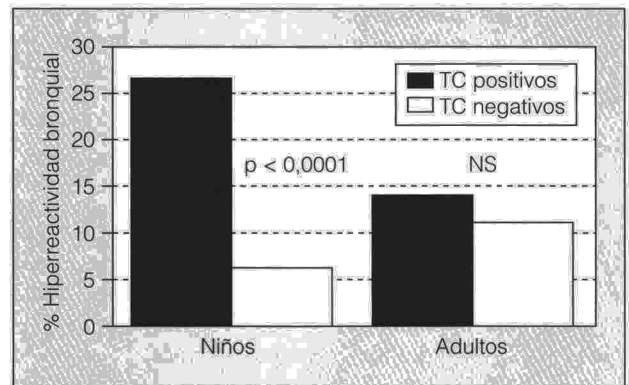


Fig. 5. Relación entre tests cutáneos (TC) e hiperreactividad bronquial (HB).

TABLA I  
Medias geométricas de IgEt

	Asmáticos	No asmáticos	p
Niños	245,41 U/ml	57,29 U/ml	0,02
Adultos	221,92 U/ml	36,26 U/ml	0,001

TABLA II  
Asociación entre IgEt, tests cutáneos y asma mediante regresión logística múltiple

	Odds ratio	p
Niños		
Log IgEt	2,3900	NS
Tests cutáneos	2,19	0,02
Adultos		
Log IgEt	16,64	0,0005
Tests cutáneos	0,29	NS
Tabaco (1)	11,61	NS
Tabaco (2)	16,2	NS

Tabaco (1) ex fumadores frente a no fumadores. Tabaco (2): fumadores frente a no fumadores.

Al estudiar mediante la curva ROC (fig. 3) la capacidad discriminativa de la IgEt en niños y adultos pudimos comprobar que el valor de la IgEt que mejor discriminaba entre asmáticos y no asmáticos era de 145,5 U/ml en niños (sensibilidad [S]: 75%, especificidad [E]: 69,1%, valor predictivo positivo [VPP]: 10,34% y valor predictivo negativo [VPN]: 96,68%) y de 96,6 U/ml en adultos (S: 90,9%, E: 73,6%, VPP: 16,13% y VPN 99,32%). El valor del área bajo la curva, ilustrativo de la capacidad discriminativa (a mayor área bajo la curva mejor capacidad discriminativa), fue de 0,74 en niños y 0,85 en adultos.

La prevalencia de TC positivos fue mayor en los niños asmáticos que en los no asmáticos (81,3 frente al 34,4%) mientras que en los adultos no hubo diferencias entre ambos grupos (fig. 4). Al considerar la relación entre TC y la HB, el 27% de los niños atópicos presentaba HB, mientras que esto sólo ocurrió en el 6% de los no atópicos ( $p = 0,00001$ ) (fig. 5). El porcentaje de positividades de cada neumoaergeno en las dos poblaciones estudiadas se expresa en la figura 6.

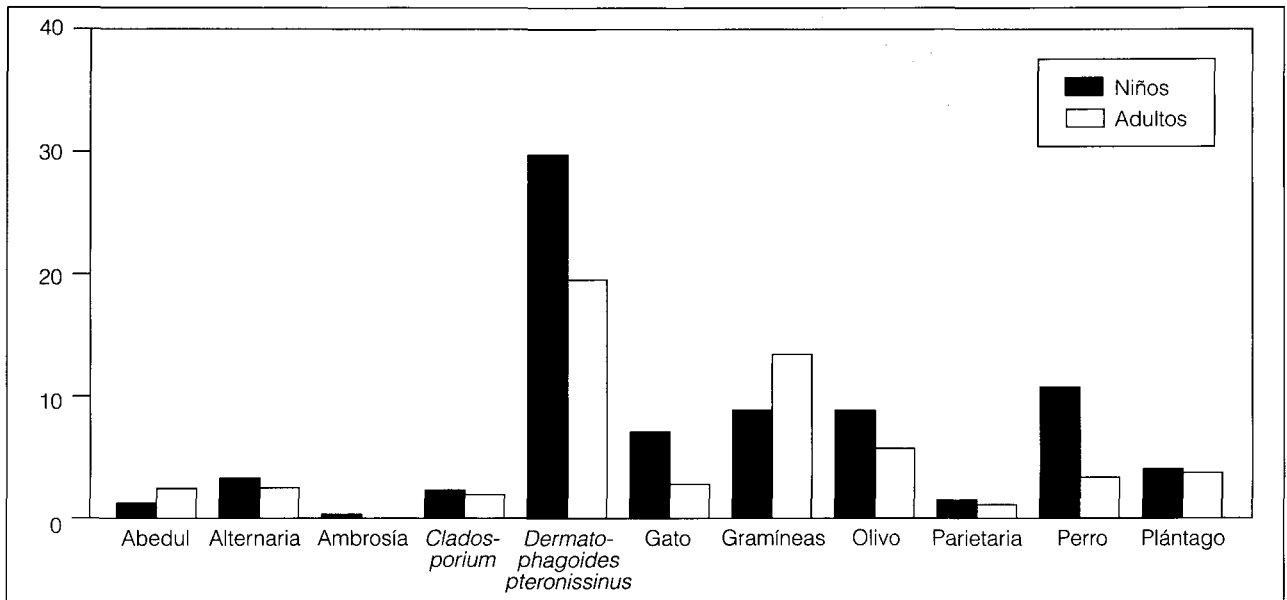


Fig. 6. Porcentaje de positivities de cada neuroalergeno en niños y adultos.

Mediante regresión logística múltiple, controlando ambos factores simultáneamente (así como el tabaco en los adultos) y estudiando la asociación de los parámetros de atopia (log IgEt y TC) con asma bronquial con independencia uno del otro (tabla II), observamos que en los niños sólo los TC se relacionaron con el asma bronquial, mientras que en los adultos sólo la IgEt se relacionó con el asma bronquial, no ocurriendo así con los TC. En los adultos, el incremento en una unidad del log IgEt (multiplica por 10 el valor de la IgEt) implica un riesgo 16,6 veces mayor de ser asmático, tras controlar por tabaco y TC. En los niños, el presentar TC positivos multiplica por 2,18 el riesgo de ser asmático, controlando por la IgEt.

## Discusión

En nuestro estudio, el 4,5% de los niños y el 5,3% de los adultos padecían asma bronquial. La definición empleada exigía el hecho de presentar hiperreactividad bronquial (HB) y haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses<sup>7</sup>, definición ampliamente aceptada para los estudios epidemiológicos.

De manera comparativa con otros estudios en niños, y en concreto respecto a las sibilancias, nuestros datos muestran prevalencias superiores a las referidas en estudios realizados en África<sup>14</sup>, inferiores a las de Australia<sup>15</sup> y similares a las de otros estudios europeos<sup>16</sup>. En nuestro país se han publicado diversos trabajos: basándose en cuestionarios, Otero et al<sup>17</sup> indican una prevalencia del 10,8% de síntomas indicativos de asma en Galicia, similar a nuestras cifras de sibilancias en los últimos 12 meses (11%), y Sanz Ortega<sup>18</sup> encontró un 5% de niños con diagnóstico de asma en la ciudad de Valencia, cifra comparable al 4,5% de niños con diagnóstico previo de asma detectados por nuestro grupo<sup>11</sup>. Por otra

parte, respecto a HB, Bardaji et al<sup>19</sup>, utilizando el test de esfuerzo mediante carrera libre en niños de Mataró, menos sensible que la MT, encontraron aproximadamente un 8% de hiperreactivos, cifra inferior a nuestro 14,2%, obtenido mediante la PD20 extrapolada. En los adultos nuestras cifras de sibilancias, al igual que el resto de síntomas respiratorios (SR) estudiados, se encuentran en el rango superior de las encontradas en el resto de las ciudades incluidas en el Estudio Europeo<sup>12</sup> y la de mayor prevalencia entre las ciudades españolas<sup>20</sup>; sin embargo, estos datos no se corresponden con las cifras de MT positiva encontradas que son similares, incluso en el rango inferior, a las de otras ciudades estudiadas en nuestro país. Estos datos podrían estar influenciados por el hecho de la sensibilización de nuestra población al vivir en una ciudad industrial, supuestamente sometida a un cierto grado de contaminación, aunque existe la posibilidad de que se trate de dos hechos distintos (SR y HB), cada uno con factores etiológicos diferentes.

Al comparar entre niños y adultos encontramos una mayor prevalencia de sibilancias en adultos jóvenes, aunque la prevalencia de HB es muy similar. Quizá el tabaco sea un factor decisivo en este hecho, ya que podría incrementar el riesgo de presentar sibilancias sin que en estos adultos, relativamente jóvenes (20-44 años), tenga influencia decisiva sobre la HB<sup>9</sup>, hecho que sí ocurre en adultos de mayor edad. En nuestro estudio, el tabaquismo tuvo una asociación significativa con sibilancias ( $p = 0,0001$ ), pero no con HB ( $p = 0,23$ ).

Diversos trabajos han estudiado la relación entre asma y atopia<sup>1-6</sup>. Algunos definen al asma bronquial mediante un cuestionario, registrando el "diagnóstico previo de asma" o "tener síntomas de asma". Otros estudios analizan la HB, sin considerar los síntomas<sup>3,5</sup>. Al igual que Sears et al<sup>6</sup>, exigimos ambos factores: presentar HB y sibilancias como síntoma indicativo de asma,

combinación considerada como la que mejor define a los sujetos con asma significativa desde los estudios de Toelle et al<sup>7</sup>. De todas formas, puede que esta definición sea más válida para diagnosticar asma en la infancia que en la edad adulta ya que, en este caso, muchos pacientes fumadores con broncopatía crónica podrían tener sibilancias e HB y ser "erróneamente" diagnosticados como asmáticos. Por otra parte, el estado atópico es valorado en las distintas publicaciones mediante el valor de la IgEt, IgE específica o TC.

La mayoría de los estudios encuentran relación entre la atopia y síntomas de asma (especialmente las sibilancias) o HB, sobre todo en niños y adultos jóvenes<sup>21-23</sup>, aunque esta relación parece disminuir con la edad<sup>10,24</sup>. Otros trabajos no encuentran estos hallazgos<sup>25</sup>.

Al considerar la asociación de los distintos marcadores de atopia por separado (IgEt o TC) con el asma bronquial, los resultados son algo discrepantes. Burrows et al<sup>1</sup>, al estudiar una población adulta con una media de edad de 44,1 (DE = 21,9) encuentra que el asma, determinado mediante cuestionario, se relaciona claramente con el valor de IgEt, independientemente de los TC, y que la rinitis alérgica parece relacionarse primariamente con los TC, independientemente del valor de la IgEt. Así mismo, otros estudios también confirman la asociación entre asma e IgEt con independencia de los TC<sup>3,4,6</sup>. Nuestros datos en la población adulta también concuerdan con estos resultados.

Varias son las explicaciones aportadas por los diferentes autores respecto a la relación de IgEt con el asma y la ausencia de relación de ésta con los TC: puede que no estén incluidos en los TC todos los estímulos alérgicos que causan asma; aunque los alérgenos no testados sean irrelevantes, puede que la IgEt se sintetice de forma independiente de un estímulo alérgico; puede que la IgEt sea más una consecuencia que una causa de asma y sea sobre todo un marcador de la inflamación; por último, puede que la relación no sea causal, sino una coexistencia de dos hechos genéticos asociados con atopia y HB<sup>26</sup>.

Mesinga et al<sup>2</sup> relacionaron los TC con sibilancias persistentes y ataques de asma. La relación de la IgEt con el asma no se ha confirmado en estudios de asma e HB en niños de Nueva Zelanda, relacionándose los TC con el asma al aplicar una "apropiada" batería de TC<sup>27</sup>. Otros autores<sup>28,29</sup> sugieren que la atopia (medida por TC) es el mayor determinante de HB en niños, no sólo en los que presentan historia de asma o sibilancias, sino también en ausencia de éstos. Nuestros datos en los niños también concuerdan con los trabajos citados con anterioridad.

Respecto a la relación encontrada en nuestro estudio entre TC y asma en niños, pero no en adultos, podríamos pensar que en los adultos existen otros estímulos "alérgicos o no" que causen asma y que no se registren en los TC habituales (p. ej., antígenos laborales). Por otra parte, el hecho de que la elevación de la IgEt se pueda considerar como un marcador de la inflamación, no daría una clara explicación a los casos de asma o de entidades diferentes al asma (vasculitis o sarcoidosis, entre otras) en las que se objetiva una inflamación eosinófila de la vía aérea y en las que no se observa una elevación de la IgEt. La relación de los TC con el asma en los niños y la IgEt en los adultos podría sugerir que estos marcadores de atopia son expresión de aspectos diferentes implicados en la patogenia de la respuesta alérgica o que se manifiestan de diferente forma en las distintas etapas de la vida.

En el presente estudio hemos encontrado, en un análisis simple, una estrecha relación entre el valor de la IgEt y el asma tanto en niños como en adultos jóvenes, siendo el valor de la IgEt claramente superior en los asmáticos de ambos grupos. Sin embargo, la relación entre TC y asma era clara en los niños pero no en los adultos, resultados que se confirman con el estudio de regresión logística múltiple. Los TC se asocian al asma, independientemente de la IgEt en niños. El valor de la IgEt se asocia con el asma, independientemente de los TC, en adultos jóvenes. Estos datos sugieren una diferente relación entre los distintos marcadores de atopia estudiados y el asma bronquial entre niños y adultos jóvenes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burrows B, Martínez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
- Mesinga TT, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST, Speizer FE, Van Der Lende R. The relationship of eosinophils and positive skin test reactivity to respiratory symptom prevalence in a community based population study. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 99-107.
- Tollerud DJ, O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Asthma, hay fever, and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test reactivity, eosinophilia, and serum IgE levels. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 776-781.
- Freidhoff LR, Marsh DG. Relationship among asthma, serum IgE levels, and skin test reactivity to inhaled allergens. *Int Arch All Immunol* 1993; 100: 355-361.
- Grainger DN, Stenton SC, Aver AJ, Duddridge M, Walters EH, Hendrick DJ. The relationship between atopy and non-specific bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 181-187.
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.067-1.071.
- Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-637.
- Dolovich J, Zimmerman B, Hargreave FE. Allergy in asthma. En: Clark TJH, Godfrey S, editores. *Asthma* (2.ª ed.). Londres: Chapman & Hall, 1983; 132-159.
- O'Connor GT, Sparrow D, Segal MR, Weiss ST, Eleuteri D. Smoking, atopy, and methacholine airway responsiveness among middle-aged and elderly men. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.520-1.526.
- Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, Burrows B. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann Intern Med* 1976; 84: 129-133.
- Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Pujol de la Llave E, Gómez Entrena M. Síntomas respiratorios en población infantil. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 383-388.
- Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D, for the European Community Respiratory Health Survey. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-960.
- Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J, Pujol de la Llave E. Factores de riesgo relacionados con síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y atopia. *Neumosur* 1995; 7: 77-82.

14. Bennis A, El Fassy Fihry MT, Fikri-Benbrahin N, Sayah-Moussavi Z, Samir-Rafi A, Biaz A. The prevalence of adolescent asthma in Rabat. *Rev Mal Respir* 1992; 9: 163-169.
15. Crockett AV, Alpers JH. A profile of respiratory symptoms in urban and rural South Australian school children. *J Paediatr Child Health* 1992; 28: 36-42.
16. Pararajasingam CD, Sittampalam L, Damani P, Pattemore PK, Holgate ST. Comparison of the prevalence of asthma among Asian and European children in Southampton. *Thorax* 1992; 47: 529-532.
17. Otero González MT, Martín Egaña L, Domínguez Juncal et al. Epidemiología del asma bronquial en la población escolar de Galicia. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 1-2.
18. Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Álvarez Ángel V et al. Epidemiologic study of risk factors associated with the development of respiratory pathology in children. *An Esp Pediatr* 1990; 32: 389-398.
19. Bardaji S, Agudo A, González CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a mediterranean town. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1.112-1.115.
20. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 487-492.
21. Witt C, Stuckey MS, Woolcock AJ, Dawkins RL. Positive allergy prick tests associated with bronchial histamine responsiveness in an unselected population. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 698-702.
22. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
23. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 1984; 53: 26-29.
24. Burney PG, Britton JR, Chinn S et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44.
25. Bryant DH, Burns MW. The relationship between bronchial histamine reactivity and atopic status. *Clin Allergy* 1976; 6: 373-381.
26. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen C et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness co-inherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
27. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. 1995. Relations of bronchial responsiveness assessed by methacholine to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen year old New Zealand children. *J Allergy Clin* 95: 548-556.
28. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 949-956.
29. Urbanek. Allergy and asthma. *Lung* 1990; (Suppl): 263-267.