

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase II: metodología y resultados de participación en España

L. García-Marcos Álvarez^a, A. Martínez Torres^a, J. Batlles Garrido^b,
M.^a Morales Suárez-Varela^c, G. García Hernández^d y A. Escribano Montaner^e
por el Grupo ISAAC Español fase II

^aUnidad de Investigación y U.D. de Pediatría. Universidad de Murcia. Cartagena. ^bServicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. ^cDepartamento de Medicina Preventiva. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. ^dUnidad de Neumoalergia Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ^eUnidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico. Valencia.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 400-405)

Antecedentes

La fase I del ISAAC ha proporcionado información muy valiosa sobre la prevalencia mundial de asma y alergia en la infancia.

Objetivos

Describir la puesta en marcha de la fase II del estudio y la participación de niños normales en cada una de las pruebas que se realizan, en las cuatro ciudades participantes en España, y establecer en Cartagena, qué influencia puede tener el tipo de colegio o la localización (área contaminada o no).

Métodos

En su fase II, el ISAAC incluye cuestionario de síntomas y de factores de riesgo y tratamiento, examen de piel, *prick-test* cutáneo, prueba de provocación bronquial, determinación de inmunoglobulina E (IgE) total y específica, y medición de ácaros y endotoxinas bacterianas en polvo doméstico. Se repartió un cuestionario junto con la petición de autorización de los padres, al número de colegios necesario (clase de cuarto y quinto de primaria) para obtener alrededor de 1.000 autorizaciones para la realización de la prueba de *prick-test* en cada ciudad.

Resultados

La participación en el cuestionario, examen de piel, *prick-test*, extracción de sangre, provocación bronquial y

recogida de polvo fueron, respectivamente, para cada ciudad: Cartagena, 58,9; 49,2; 43,2; 33,1; 39,9 y 29,8%; Almería, 42,5; 40,6; 39,1; 39,1 y 37,6%; Valencia, 43,7; 30,4; 23,5; 21,5; 20,1 y 17,1%; Madrid, 53,2; 40,8; 38,6; 27,6; 30,6 y 21,1%. En Cartagena, la participación fue significativamente mayor en los colegios concertados, así como en los del área no contaminada.

Conclusiones

La participación es muy variable, aunque más baja que en los centros europeos en los que el estudio ha finalizado. La zona y el tipo de colegio influyen significativamente en la participación.

Palabras clave:

Alergia. Prick-test. Provocación bronquial. Cuestionario. Epidemiología. Colegio. Niño. Participación.

INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC) PHASE II: METHODOLOGY AND RESULTS OF THE PARTICIPATION RATE IN SPAIN

Background

The ISAAC phase I results have supplied valuable information on the prevalence of asthma and allergy in childhood throughout the world.

Trabajo financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (proyecto 00/1092E), Ayuntamiento de Cartagena y Caja Rural de Almería.

Correspondencia: Dr. L. García-Marcos Álvarez.
Unidad de Investigación.
Pl. San Agustín, 3. 30201 Cartagena.
Correo electrónico: lmarcos@um.es

Recibido en mayo de 2001.

Aceptado para su publicación en junio de 2001.

Objectives

To describe the implementation and participation rate of normal children in each test performed in phase II of the ISAAC in the four Spanish cities participating the study, and to establish the influence of type of school and geographical situation (in a polluted or unpolluted area) in Cartagena.

Methods

The ISAAC phase II included a questionnaire on symptoms, risk factors and treatment, skin examination, skin-prick test, bronchial challenge test, total and specific IgE measurement, as well as mite and bacterial endotoxin determination in house dust. The questionnaire was distributed with a letter requesting authorization from the parents in primary schools (fourth and fifth grades) in sufficient number to achieve approximately 1,000 skin prick-test authorizations in each city.

Results

The participation rate for the questionnaire, skin examination, skin-prick test, blood extraction, bronchial challenge test, and dust collection was, respectively, for each city: Cartagena: 58.9, 49.2, 43.2, 33.1, 39.9 and 29.8%; Almería: 42.5, 40.6, 39.1, 39.1 and 37.6%; Valencia: 43.7, 30.4, 23.5, 21.5, 20.1 and 17.1%; Madrid: 53.2, 40.8, 38.6, 27.6, 30.6 and 21.1%. In Cartagena, participation was significantly higher in private schools receiving a state subsidy and in those in unpolluted areas.

Conclusions

The participation rate was highly variable and lower than that among the European centres that have already completed the study. The rate was significantly influenced by geographical area and type of school.

Key words:

Allergy. Skin prick-test. Bronchial challenge test. Questionnaire. Epidemiology. School. Children. Participation rate.

INTRODUCCIÓN

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fue concebido para desarrollarse en tres fases distintas. La fase I, ya concluida, se llevó a cabo en la mayoría de los países en el período comprendido entre 1994 y 1996. Consistió fundamentalmente en la exploración mediante un cuestionario estandarizado muy elemental de los síntomas relacionados con el asma en 2 grupos distintos de edad: 13-14 y 6-7 años. Los cuestionarios dirigidos a los niños mayores fueron autocumplimentados; y los dirigidos a los niños pequeños fueron rellenos por los padres. En España, la fase I fue seguida por 10 centros distintos, y participaron en ella 30.626 niños de 13-14 años y 19.010 de 6-7 años. El método y los resultados ya han sido publicados anteriormente¹⁻³. Se pretende repetir esta fase (fase III) durante el próximo otoño, con el fin de conocer por vez primera en España cuál es la tendencia de la prevalencia del asma y de las enfermedades alérgicas en dos grupos de edad pediátrica.

La fase II de este estudio es mucho más exhaustiva e incluye una batería de pruebas objetivas, así como un cuestionario mucho más completo. Este artículo describe el método de esa fase, así como la participación de los diferentes centros españoles.

MATERIAL Y MÉTODOS

El método de la fase II del ISAAC está recogido en un amplio manual⁴ dividido en distintos módulos. Estos son:

1. *Módulo de cuestionarios centrales.* Se incluyen los mismos cuestionarios estandarizados y muy simples que ya se utilizaron en la fase I. Una traducción en castellano realizada según el método de traducción, retrotraducción, puede encontrarse en la dirección web www.saludaiinteractiva.com/servicios/todoweb/Isaac/index.html.

2. *Módulo de cuestionarios suplementarios.* Constituido por una serie de preguntas adicionales sobre síntomas respiratorios, sobre tratamiento del asma, rinitis y dermatitis, y sobre factores de riesgo. Este cuestionario también puede encontrarse traducido en la misma dirección web.

3. *Módulo de examen del niño.* En este examen se incluye la realización de pruebas cutáneas por el método *prick-test*, la exploración física de la piel en busca de stigmas de dermatitis atópica, la realización de una prueba de provocación bronquial con suero salino hipertónico, la determinación de inmunoglobulina E (IgE) total y Phadiatop y el análisis genético. En el *prick-test* se incluyen de forma general los siguientes alérgenos: *D. pteronissimus*, *D. farinae*, gato, mezcla de hierbas (*Dactylis*, *Lolium*, *Festuca*, *Poa*, *Pheum* y avena), mezcla de árboles (*Betula*, *Alnus* y *Corylus*) y *Alternaria*. En los centros españoles se ha incluido de forma adicional los pólenes de *Parietaria* y olivo.

4. *Módulo ambiental.* Consiste en la recogida de polvo doméstico para medir su contenido en alérgenos y endotoxinas bacterianas.

La meta es que cada centro involucrado alcance al menos 1.000 niños (de 9 años y 0 meses a 11 años y 11 meses) cuyos padres hayan cumplimentado los cuestionarios y firmado las autorizaciones correspondientes para la realización de las pruebas cutáneas y el examen de piel. Respecto a la provocación bronquial, la extracción de sangre y el análisis del polvo doméstico, el mínimo exigido es realizar estas pruebas en 100 niños que afirmen haber tenido sibilancias en el año anterior y en otros 100 niños que no las hayan tenido. Esto no obsta para que algunos centros estén realizando estas tres pruebas o una de ellas en la totalidad de su muestra.

Los trabajadores se han entrenado de forma simultánea y exhaustiva para que los procedimientos como el examen de piel, el *prick-test* o la prueba de provocación bronquial estuvieran estandarizados y de esta forma se asegurara la compatibilidad de los resultados. Hubo unas

primeras sesiones de entrenamiento en Linköping (Suecia) en noviembre de 1998 y unas segundas en Munster (Alemania) en marzo de 1999. La última reunión, ya de coordinación, cuando el trabajo de campo había comenzado en España, Inglaterra y Turquía se llevó a cabo en Munich en marzo de 2000.

En junio de 1999 el proyecto fue apoyado y financiado por la Unión Europea para mantener un laboratorio central y reuniones de coordinación entre los responsables de los centros "oficiales", uno en cada país de la Unión Europea. En España, este centro es el de la Unidad de Investigación de Cartagena.

RESULTADOS

Este apartado, de una manera no del todo convencional, se ha dividido en dos secciones: la puesta en marcha del proyecto en España, y los resultados de participación en los centros españoles, en donde ya hay datos suficientes, aunque como continúan trabajando en el proyecto, se consideren datos preliminares.

Puesta en marcha en España

Desde el Centro Coordinador Español se invitó a participar en esta fase a todos aquellos centros que ya lo habían hecho en la fase I y también a otros grupos que pudieran estar interesados. En junio de 1999 se tuvo una primera reunión de coordinación y un seminario de entrenamiento en Cartagena al que asistieron responsables de la fase I de Valencia, Madrid, Almería, Barcelona y Pamplona. A esta reunión se desplazó la médico responsable del trabajo de campo en Holanda (Dr. Francee Aarts, Universidad de Wagenigen), cuyo grupo recientemente había terminado de completar el estudio en su país, que junto con Alemania había servido de experiencia piloto para los demás centros. Ella aportó su experiencia y respondió a nuestras dudas, y ha sido indudablemente de gran ayuda en nuestro trabajo.

El trabajo de campo se puso en marcha en Almería y Cartagena en el invierno de 1999-2000, al ser los únicos que en ese momento disponían de suficiente financiación. El procedimiento por el que se contactó con los colegios fue distinto en ambas ciudades. En Cartagena, en donde la actividad de la Unidad de Investigación es bastante conocida en los centros docentes, simplemente se escribió una carta a los directores de todos los colegios con niños en la edad diana. En dicha carta se les explicaba someramente el estudio –sin hacer nunca mención expresa de que versaba sobre asma y alergia– y se les comunicó que a lo largo de los siguientes meses se pondrían en contacto con ellos para organizar el trabajo en su centro. Posteriormente, el equipo encargado de los cuestionarios, y del examen de piel y *prick-test*, se reunió con los directores y con los profesores encargados del curso en cuestión (cuarto o quinto de primaria). Este equipo se encargó no sólo de repartir y recoger los cuestionarios,

sino de clasificar las autorizaciones de los padres. Estas autorizaciones se solicitaron de forma individualizada para cada una de las pruebas: es decir, los padres debían firmar en cada casilla correspondiente a la prueba que autorizaban realizar, sin ningún condicionamiento. Este primer equipo comenzó su trabajo en abril de 2000 y en enero de 2001, y sin que éste hubiera aún terminado, se pusieron en marcha dos equipos más: uno para extracción de sangre, y otro para las pruebas de provocación bronquial.

En Almería, el investigador principal, tras comunicar al director de los colegios su intención de iniciar el estudio, tuvo una reunión con la asociación de padres de cada uno de ellos. Posteriormente los trabajadores de campo –en este caso dos equipos– realizaron el trabajo de forma parecida a como se describe en el párrafo anterior. A diferencia de Cartagena, donde las pruebas de provocación se hacen en las dependencias de la Unidad de Investigación, en Almería estas se llevan a cabo en el propio colegio. El trabajo de campo comenzó, y se está desarrollando aproximadamente a la vez en Almería y en Cartagena. La única diferencia es que en Almería los dos equipos hacen todas las exploraciones y en Cartagena, como ya se ha señalado, cada uno de los equipos tiene un trabajo diferente.

En agosto de 2000 el proyecto ISAAC fase II fue becado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Gracias a ello pudieron incorporarse al mismo los centros de Valencia y Madrid. Los futuros trabajadores de campo de estas dos ciudades tuvieron unas jornadas de entrenamiento 2 meses después y, en la actualidad, llevan ya algunos meses de trabajo. La forma de plantearlo en estos dos centros es más parecida a la de Cartagena que a la de Almería.

Al no haber más financiación para análisis centralizado de muestras que la de los centros coordinadores nacionales europeos, en España, el laboratorio central es la Unidad de Investigación de Cartagena, que analizará sus muestras por duplicado –en Cartagena y en el laboratorio central europeo (Linköping)– con el fin de validar las obtenidas en los demás centros españoles.

Participación

No todos los niños que han sido autorizados por sus padres a participar entran en el estudio. Por ejemplo, sólo serán 200 en cada centro los que realicen la prueba de provocación bronquial o a los que se aspire polvo de sus casas. Esto será así también en el caso de la extracción de sangre, aunque en Cartagena se está extrayendo y se analizará en todos los niños que sean autorizados.

Cuando hay ya repartidos más de 1.000 cuestionarios, lo que representa un número suficiente de muestra como para que las cifras de participación no vayan a cambiar, tenemos que, en Cartagena, de los 1.378 repartidos se han recogido 811 (58,9%), que incluyen 678 (49,2%) au-

torizaciones para examen de piel, 595 (43,2%) para pruebas de *prick-test*, 456 (33,1%) para extracción de sangre, 550 (39,9%) para provocación bronquial y 410 (29,8%) para aspiración de polvo de las casas. En Almería se han repartido 1.109 cuestionarios, recogiéndose 499 (42,5%), que incluyen 450 (40,6%) autorizaciones para examen de piel, 450 (40,6%) para pruebas de *prick-test*, 376 (33,1%) de extracción de sangre, 433 (39,1%) de provocación bronquial y 417 (37,6%) de recogida de polvo. En el caso de Valencia, que optó por repartir primero un gran número de cuestionarios para, posteriormente, ir realizando cada prueba, los resultados de participación han sido, desafortunadamente, bastante inferiores: de 1.600 cuestionarios sólo se contestaron 700 (43,7%), y se autorizaron 487 (30,4%) exámenes de piel, 376 *prick-tests* (23,5%), 345 (21,5%) extracciones de sangre, 322 (20,1%) provocaciones bronquiales y 274 (17,1%) recogidas de polvo. En Madrid, el trabajo de campo ha empezado muy recientemente y cabe la posibilidad de que haya ligeras modificaciones en la participación; aunque es probable que no sean sustanciales. De 771 cuestionarios enviados, se han devuelto 411 (53,2%), autorizándose 315 exámenes de piel (40,8%), 298 *prick-tests* (38,6%), 213 extracciones de sangre (27,6%), 236 pruebas de provocación bronquial (30,6%) y 163 recogidas de polvo (21,1%). El resumen de todos estos resultados se recoge en la tabla 1.

En Cartagena el estudio se ha llevado a cabo en un número alto de colegios y en distintas zonas de la ciudad, lo cual ha permitido establecer diferencias entre colegios públicos y concertados, y entre zonas de la ciudad contaminadas y no contaminadas. Los resultados se recogen en la tabla 2, en la que puede observarse cómo la participación fue significativamente mayor en los colegios concertados que en los públicos, así como en los colegios de zonas no contaminadas en relación con las contaminadas.

DISCUSIÓN

Probablemente, la fase II del estudio ISAAC constituye el estudio más ambicioso realizado hasta la actualidad en los referentes a las enfermedades alérgicas de la infancia y a sus factores de riesgo. La realización de los mínimos previstos, cuestionarios, exámenes de piel, pruebas cutáneas y de hiperreactividad bronquial, análisis de sangre y de polvo doméstico es ya de por sí complicado y arduo en un solo centro de investigación si se tiene en cuenta que el número de la muestra es de 1.000 individuos. Cuando este esfuerzo se multiplica por una quinceña de centros (uno por cada país de la Unión Europea) y se hace extensivo a otros países como India, Barbados, Nueva Zelanda o Albania, se comprende la importancia del esfuerzo.

TABLA 1. Resultados globales de participación en los centros españoles en los que el trabajo de campo está lo suficientemente avanzado como para que las cifras no varíen sustancialmente

Ciudad	Cuestionarios		Exámenes autorizados				
	Enviados	Recibidos	Piel	Prick	Sangre	Provocación bronquial	Polvo
Cartagena	1.378	811 (58,9)	678 (49,2)	595 (43,2)	456 (33,1)	550 (39,9)	410 (29,8)
Almería	1.109	499 (42,5)	450 (40,6)	450 (40,6)	405 (39,1)	433 (39,1)	417 (37,6)
Valencia	1.600	700 (43,7)	487 (30,4)	376 (23,5)	345 (21,5)	322 (20,1)	274 (17,1)
Madrid	771	411 (53,2)	315 (40,8)	298 (38,6)	213 (27,6)	236 (30,6)	163 (21,1)

Los resultados entre paréntesis expresan el porcentaje sobre el total de cuestionarios enviados.

TABLA 2. Distribución de la participación en Cartagena, dependiendo del tipo de colegio y la zona de contaminación atmosférica de la ciudad

	Cuestionarios	Piel	Prick	Sangre	Provocación	Ácaros
Colegio*						
Concertado-religioso	63,7	54,7	48,4	36,2	44,8	35,2
Concertado-laico	62,9	54,8	50,0	37,5	45,2	33,5
Público	51,9	40,7	34,6	27,7	35,9	22,4
Zona*						
Contaminada	48,0	43,3	39,3	28,3	33,9	25,6
No contaminada	64,4	52,2	45,2	35,5	45,1	31,9
Tipo y zona*						
Contaminada + público	32,2	25,3	21,0	16,1	16,6	11,8
No contaminada + concertado	65,8	54,3	47,4	36,7	44,5	34,5

*p < 0,001 entre concertado y público y entre contaminado y no.

España es el único país de todos los participantes que tiene en marcha cuatro centros a la vez y esto permitirá probablemente establecer diferencias dentro de nuestras propias fronteras. En concreto, tendremos una idea bastante aproximada de si la prevalencia de asma está aumentando, de si se confirma que la tendencia a que la prevalencia de asma –pero no de otras enfermedades alérgicas– sea ostensiblemente mayor en la costa que en el interior y, si esto es así, de explicar estas diferencias. Es cierto que la fase II está más dirigida a los factores de riesgo en una población con una edad diferente de la incluida en la fase I, que fue la que nos permitió establecer estas conclusiones, y que existe una fase III que, durante el otoño próximo, recogerá datos que nos permitirán establecer de manera definitiva la tendencia de esta prevalencia en las mismas edades y exactamente con los mismos métodos. Sin embargo, al incluirse el cuestionario central sobre asma, rinitis y eccema de las fases I y III, como parte del cuestionario de esta fase II, sí se dispondrá de una aproximación bastante ajustada.

La gran dificultad de esta segunda fase, además del esfuerzo de realizar las mencionadas pruebas en una muestra tan grande de niños de forma estandarizada, es el de la participación: autorización por parte de los padres y aceptación por parte de los niños. Para reflejar con exactitud lo que acontece en una determinada población deben seguirse unas reglas de muestreo que permitan que las conclusiones sean válidas. En nuestro caso, el número de la muestra es lo bastante elevado como para que puedan establecerse diferencias entre dos centros con total validez. El problema radica en que la participación puede estar sesgada; es decir, cabe la posibilidad de que sean más propensos a participar (p. ej., a rellenar el cuestionario) aquellos padres cuyos hijos tienen alguna afección alérgica. Las cifras de participación en España están siendo más bajas que en Alemania u Holanda (tabla 3), y excluyen del estudio a un gran número de niños. Lo crucial en una participación baja es determinar si el grupo de niños que queda fuera es equivalente al que participa. Desde luego, intentaremos averiguar esta equivalencia; además, los resultados de la fase I –en la que la participación fue muy superior– pueden ser también muy útiles para saber si ésta existe.

En los estudios que se realizan en individuos normales, en particular cuando estos son niños, no es fácil incrementar la participación, más aún cuando se pide a los padres que autoricen pruebas molestas a sus hijos. Sin embargo, el hecho de que el investigador principal de Almería haya tenido reuniones con las asociaciones de padres de los colegios, sí parece haber tenido efecto en la participación de ese centro en relación con Cartagena, en donde no se realizaron dichas reuniones: la participación en Almería (donde sólo se han incluido colegios públicos) es mejor que la de Cartagena si en esta ciudad sólo se contabilizaran este tipo de colegios. Por otro lado, y este es el problema de Valencia, el hecho de que en una ciudad se utilice a los colegios como vehículo para determinadas intervenciones sociosanitarias, no sólo del estilo de vacunaciones o prevención de enfermedades, sino de encuestas sociológicas de todo tipo (en Valencia hay una Facultad de Sociología) hace que los padres estén cansados de cumplimentar cuestionarios, por lo que, en muchos casos, ni los leen.

Al menos en Cartagena y Almería, un gran número de los que responden el cuestionario autorizan también las pruebas: el problema es decidirse a rellenarla. Es muy probable que los que no están dispuestos a autorizar la realización de pruebas a sus hijos (el impreso de autorización está en la primera página) decidan no cumplimentar el cuestionario. Es interesante cómo en Cartagena parece quedar muy claro que los colegios concertados –que en esta ciudad coinciden con un estilo de dirección más clásico y alumnado de nivel socioeconómico más alto– participan mucho más. Creemos que esta participación más baja que en Alemania u Holanda se debe más a la propia idiosincrasia española y a circunstancias de hartazgo local que a errores de acercamiento a los colegios. Es decir, no parece posible aumentar demasiado esta participación en nuestro ámbito.

En cualquier caso, con mayor o menor tasa de participación, este es el único estudio epidemiológico con muestreo en los colegios que se ha realizado en nuestro país y, por lo tanto, sus resultados, aun con la duda de que pudieran estar ligeramente sesgados, son los únicos con los que se puede contar y sobre los que dibujar la situación de las enfermedades alérgicas en España.

TABLA 3. Porcentaje de participación en la fase II del estudio ISAAC en los centros piloto alemanes y holandeses

	Cuestionarios recibidos (%)	Exámenes autorizados (%)		
		Prick	Sangre	Provocación bronquial
Munich-Driesde	85	61	50	64
Amsterdam	65	49	43	58

Tomada de Weiland S, Aarts F [comunicación personal].

Grupo ISAAC Español fase II

Coordinador nacional: L. García-Marcos Álvarez.

Cartagena: L. García-Marcos Álvarez, A. Martínez Torres, J.J. Guillén Pérez, A. Piñana López, S. Castejón Robles, C. Giménez Marzo y M.J. Celdrán Rosell.

Almería: J. Batlles Garrido, T. Rubí Ruiz, A. Bonillo Perales, M.M. Sánchez Gutiérrez, B. Chamizo Moreno, J. Momblan de Cabo, R. Jiménez Liria, J. Aguirre Rodríguez, A. Losilla Maldonado y M. Torres Daza.

Valencia: M. Morales Suárez-Varela, A. Llopis González, A. Escribano Montaner, M.J. Vila López, A. Albero Cortés, P. Olmo Sáez, M. Gracia Antequera, M. Tallón Guerola y A. Regueira Armero.

Madrid: G. García Hernández, A. Martínez Gimeno, C. Luna Paredes, A.L. Moro Rodríguez y I. González Gil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo ISAAC España: Objetivo y métodos del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Anales Sis San Navarra* 1997; 30: 57-69.
2. Grupo ISAAC España. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de nueve poblaciones españolas. *Estudio ISAAC. Med Clin Bar* 1999; 112: 171-175.
3. Grupo ISAAC España. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *An Esp Pediatr* 1999; 51: 369-376.
4. ISAAC phase II Modules. Munster, Alemania: mayo 1998.
5. Garcia Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socioeconomic status, parenteral smoking and air pollution (SO₂) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11 year old children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 96-100.