

Identificación de nuevas categorías diagnósticas dentro del asma bronquial y la EPOC. Una revisión de las clasificaciones tradicionales

M. León Fábregas, A. de Diego Damiá y M. Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El solapamiento en la expresión clínica y funcional de las enfermedades de la vía aérea hace difícil separar las diferentes entidades nosológicas incluidas dentro de ellas. Nuestro objetivo ha sido identificar categorías “ocultas” dentro de las etiquetas diagnósticas tradicionales de asma bronquial y de bronquitis crónica. Para ello, estudiamos a 211 pacientes diagnosticados de alguna de estas enfermedades mediante la valoración de su función pulmonar (espirometría), variabilidad de la obstrucción (test broncodilatador, flujo espiratorio máximo, test de provocación bronquial), atopia (*prick-test*, IgE sérica total), parámetros biológicos (eosinófilos), grado de tabaquismo y sintomatología. Se utilizó una técnica multivariante de clasificación automática de datos (*quick cluster*) para reclasificar a los sujetos en base a los parámetros de agrupación seleccionados con un análisis factorial de componentes principales. Este análisis nos permitió identificar 4 tipos diferentes de pacientes (asma tóxico, bronquitis asmática, bronquitis crónica simple y bronquitis con hiperrespuesta bronquial) que consideramos representativos de categorías diagnósticas con significado clínico relevante y que estarían solapadas y parcialmente ocultas dentro de los diagnósticos de asma bronquial y bronquitis crónica.

Palabras clave: Asma bronquial. Bronquitis crónica. Clasificación.

Introducción

A pesar de los esfuerzos sucesivos para definir las enfermedades obstructivas de la vía aérea y de las líneas de investigación abiertas que tratan de dar respuesta a los interrogantes sobre sus diferencias morfológicas, patogénicas, funcionales y clínicas, en la práctica clínica encontramos a pacientes con características comunes. Esto, unido al hecho de no disponer de pruebas diagnósticas específicas, justifica que hoy día perma-

Identification of new diagnostic categories within bronchial asthma and COPD. A review of traditional classifications

The overlapping of function test results and clinical symptoms of airway diseases makes it difficult to differentiate sub-categories of diagnoses. Our aim was to identify “ocult” categories within the traditional diagnostic labels for bronchial asthma and chronic bronchitis. We studied 211 patients with those diagnoses by lung function testing (spirometry), variability of obstruction (bronchodilator test, peak expiratory flow, and bronchial challenge testing), atopy (prick test, total serum IgE), biological parameters (eosinophil count), frequency of smoking and symptoms. Multivariate analysis was used to group the data (Quick Cluster) and reclassify the subjects based on the selected parametric clusters with factorial analysis of the principal components. This analysis allowed us to identify four types of patients by diagnosis (atopic asthma, asthmatic bronchitis, simple chronic bronchitis and hyperresponsive chronic bronchitis) which we consider to represent the diagnostic categories with clinical relevance and which would overlap and be partially overshadowed by the diagnoses of bronchial asthma and chronic bronchitis.

Key words: Bronchial asthma. Chronic bronchitis. Classification.

nezca abierto el debate sobre la posibilidad real de separar claramente estas enfermedades sobre la base de los conocimientos actuales.

La posible simplificación de los esquemas clásicos de diagnóstico puede conducir a la asignación de diagnósticos “falsos” y carentes de información útil para comprender lo que sucede realmente en cada sujeto, provocando errores en las decisiones terapéuticas. Por ello, la identificación de las características diferenciales entre pacientes que aparentan un problema común nos parece un tema interesante no sólo desde el punto de vista conceptual, sino también trascendente para el enfermo. Sobre la hipótesis de la existencia de categorías diagnósticas diferentes y con mayor utilidad clínica a las utilizadas en la práctica actual, intentamos sacar a la luz otras categorías diagnósticas “ocultas” presentes en

Correspondencia: Dra. M. León Fábregas.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 4-7-2001; aceptado para su publicación: 23-10-2001.

las definiciones tradicionales de asma bronquial (AB) y de bronquitis crónica (BC) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. El objetivo final sería diferenciar a los pacientes que presentan sintomatología sugestiva de afección de la vía aérea en grupos homogéneos y dotados de significación clínica.

Material y método

Desde la consulta externa del hospital seleccionamos de forma consecutiva y prospectiva a 211 pacientes entre 15 y 80 años diagnosticados de AB o de BC (ATS¹) en situación estable que contestaron afirmativamente alguna pregunta referente a la presencia de síntomas bronquiales del cuestionario IUATLD². La existencia de obstrucción al flujo aéreo o su gravedad no formó parte de los criterios de inclusión, aunque fueron excluidos aquellos con enfisema pulmonar y atrapamiento aéreo objetivado en las pruebas de función respiratoria. A todos se les realizó un conjunto de pruebas y conociendo su resultado junto con la valoración de la historia clínica de cada paciente, el diagnóstico de AB o de BC se estableció independientemente por 2 neumólogos. La coincidencia en el diagnóstico fue requisito necesario para su inclusión. Las pruebas incluyeron:

– Espirometría forzada y prueba broncodilatadora (BD) (espirografo Vitalograph modelo Compact II. Palex). Normativa SEPAR³. Parámetros de referencia de Roca et al⁴. La prueba BD se llevó a cabo tras administrar 600 µg de salbutamol inhalado. La respuesta se evaluó a los 20 min calculando el índice broncodilatador predicho (IBD Pred) = $([FEV_1 \text{ post-FEV}_1 \text{ pre}]/FEV_1 \text{ pred}) \times 100$.

– Medida de la hiperrespuesta bronquial (HB): siguiendo las recomendaciones SEPAR⁵, se utilizó fosfato de histamina nebulizado a diluciones de 0,03, 0,06, 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 y 32 mg/ml (nebulizador Hudson UP Fraft II neb-u-mist. Temecula, EE.UU.), según la técnica de Cockcroft⁶. Se calculó la concentración de fármaco capaz de provocar un descenso del 20% en el FEV₁ (PC₂₀) obtenida por interpolación lineal entre los dos últimos puntos de la curva dosis-respuesta y la pendiente de la curva (por regresión lineal, donde la pendiente corresponde al coeficiente de la ecuación de regresión, considerando como variables independientes las concentraciones del fármaco y como variables dependientes el porcentaje de caída del FEV₁).

– Registro del flujo espiratorio máximo (FEM): tras un adiestramiento entre 7 y 15 días, los pacientes anotaron durante 2 meses los registros de la mañana y la noche con el medidor mini-Wright (Clement Clarke Int., Londres, Reino Unido). Se calculó la amplitud porcentual máxima^{7,8} = $\frac{[FEM_{\text{máx.}} - FEM_{\text{mín.}}]}{FEM_{\text{máximo}}} \times 100$.

– Registro de los síntomas y de las necesidades de tratamiento broncodilatador: durante el mismo período en el que anotaban el FEM, registraron en una planilla sus síntomas diarios y el tratamiento BD prescrito “a demanda” con sulfato de terbutalina (0,5 mg/dosis. Turbuhaler®). Seis pacientes se eliminaron por reagudizarse.

– Cálculo del grado de tabaquismo (número de cigarrillos al día/20) × número de años fumando = paquetes/años.

– Pruebas de *prick-test*: seleccionamos 7 extractos alergénicos⁹ (Dome-Hollister-Stier. Bayer): *Dermatophagoides pteronyssinus* (2.729 PNU/ml), *Alternaria tenuis* (1:100 P/V), *Parietaria judaica* (19,133 PNU/ml), epitelio de gato (32.737 PNU/ml), epitelio de perro (1:50 P/V), ólea europea (1:20 P/V), mezcla de 7 gramíneas (1:20 P/V) y como soluciones control, histamina (1%) y suero fisiológico. La lectura se efectuó a los 15 min, considerando un resultado positivo una

pápula ≥ 3 mm respecto del control negativo. El mismo día se obtuvo una muestra de sangre periférica para determinar la IgE sérica total en U/ml (Pharmacia Cap System IgE FEIA) y un hemograma.

Análisis estadístico de los datos

Las variables se analizaron con el paquete estadístico SPSS (versión 7.5). Las diferencias entre los pacientes con AB y BC se estudiaron para las variables cuantitativas continuas con distribución normal, con un análisis univariado de comparación de medias (test de la t de Student; $p < 0,05$). Para las variables sin distribución normal se emplearon pruebas no paramétricas y para las variables categóricas la prueba de la χ^2 . El grado de concordancia en el diagnóstico entre los dos neumólogos se calculó con la kappa de Cohen¹⁰.

Para reclasificar a los pacientes sin tener en cuenta el diagnóstico inicial de partida utilizamos un análisis de *cluster* de tipo no jerárquico (*quick cluster*)¹¹. Esta técnica estadística es un sistema de clasificación automática de datos que trata de situar los casos en grupos homogéneos no conocidos de antemano pero sugeridos por la propia esencia de los datos^{12,13}. Previamente, con la doble intención de minimizar el componente subjetivo de la selección de las variables y de representar equilibradamente todos los aspectos estudiados (clínicos, biológicos y funcionales), incluimos las variables en un análisis factorial de componentes principales (*eigenvalue* > 1). Las combinaciones de variables se confeccionaron eligiendo de cada factor aquellas con coeficientes de regresión más altos, asegurando que todas tuvieran significación estadística ($p < 0,05$) en el análisis de *cluster*.

Resultados

Incluimos en el estudio a 192 sujetos entre 15 y 78 años con una edad media de 49 ± 16 años (77 mujeres y 115 varones), clasificando a 111 (57,8%) de AB y a 81 de BC (42,2%). Nueve pacientes se excluyeron por no obtener acuerdo en el diagnóstico. El grado de concordancia en el diagnóstico expresado con la kappa modificada de Cohen alcanzó el 0,94. Las características generales de los pacientes se reflejan en la tabla I y el grado de obstrucción en la figura 1. El hábito tabáquico era

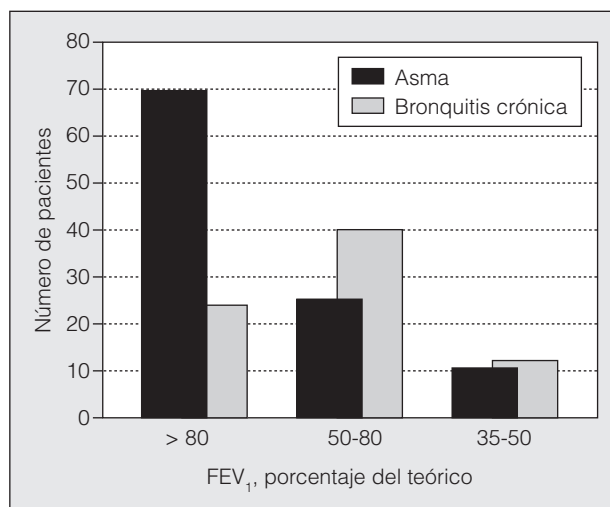


Fig. 1. Distribución de los valores del FEV₁ en cada grupo diagnóstico.

TABLA I
Características generales de los pacientes

	Asma bronquial	Bronquitis crónica	P
Edad (años)	43	57	0,0000
Edad de inicio (años)	24	42	0,0000
Años de evolución	19	15	0,0024
Paquetes/años	6,8	52,7	0,0000
Porcentaje de días con síntomas	64	84	0,000
Porcentaje de días con tos/expectoración	44	77	0,000
Porcentaje de noches con sibilancias	15	18	0,049
Broncodilatación predicha (%)	8,18	6,1	0,004
FEV ₁ (l/min)	2,43	2,02	0,001
FEV ₁ (porcentaje del teórico)	83,8	70,4	0,030
Amplitud máxima (%)	10	9,68	0,049
PC ₂₀ (mg/ml)	0,55	0,69	0,041
Pendiente	31	26	0,048
IgE sérica total (U/ml)	205	74	0,025
Eosinófilos totales (× 10 ⁻³ /ml)	300	205	0,001
Eosinófilos (%)	4,23	2,54	0,0000

TABLA II
Variables seleccionadas para la formación de los clusters

	P
Edad	0,000
Paquetes/años	0,000
FEV ₁ (porcentaje sobre el teórico)	0,000
FEM (porcentaje sobre el teórico)	0,000
Amplitud máxima del FEM (%)	0,022
Broncodilatación predicha	0,000
PC ₂₀	0,000
Pendiente curva dosis-respuesta	0,000
Eosinófilos (número absoluto)	0,048
IgE sérica total	0,000
Prick-tests positivos	0,000
Número de noches con sibilancias	0,001
Número de días con tos/expectoración	0,000

TABLA III
Distancia entre centros de los clusters

Cluster	1	2	3	4
1	0,0000			
2	4,1940	0,0000		
3	1,4353	3,1578	0,0000	
4	2,8001	4,8228	2,8414	0,0000

TABLA IV
Valores de los centros finales para cada clusters

Cluster	1	2	3	4
Edad (años)	55	47	49	31
Paquetes/años	37,8	34	18,1	0,5
FEV (porcentaje del teórico)	67	99	81	92
Días tos/expectoración (%)	67,2	53,6	59,2	31,1
Noches con pitos (%)	24,8	3,9	13,3	5,8
PC ₂₀ (mg/ml)	0,257	>32	3,62	0,682
Pendiente	141,3	0,278	6,147	67,499
Amplitud máxima (%)	11,32	7,22	8,96	9,01
BD predicho (%)	10,7	-0,16	6,84	11,47
Eosinófilos (células × 10 ³)	271	182	248	381
IgE sérica total (U/ml)	106	58	128	374
Prick-test positivo	0,12	0,07	0,22	2,8

menor en los asmáticos (6,8 ± 15,7 paquetes/años; intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,9-9,8) que en los bronquíticos (52,7 ± 36,9 paquetes/años; IC del 95% 44,5-60,8). Realizamos 161 pruebas con histamina, 90 en asmáticos y 71 en bronquíticos crónicos. Algunos pacientes no se sometieron al test por: a) FEV₁ < 1.200 ml (14 pacientes asmáticos y 10 pacientes bronquíticos crónicos); b) no dar el consentimiento escrito (3 pacientes asmáticos), o c) presentar síntomas graves o no entender el procedimiento (4 pacientes asmáticos).

Prick-test

No se valoraron en 3 pacientes por dermatografismo. Los asmáticos presentaron positividad en el 45,5% y los bronquíticos en el 3,8% sobre todo para ácaros (43%). En los casos de reactividad múltiple, predominó la combinación de ólea, *Parietaria*, ácaros y gramíneas.

Reclasificación de los pacientes. Resultados del análisis de clusters

La mejor combinación de variables obtenida fue la que se expone en la tabla II. El proceso de asignación de casos a cada cluster concluyó cuando la distancia máxima de cambio entre los centros fue de 0,031. La distancia entre los centros finales se detalla en la tabla III, donde podemos ver que las diferencias entre clusters son mayores entre el 2 y el 4, siendo los más próximos el 1 y el 3. En la tabla IV se presentan los centros finales de cada cluster y la distribución general de los 192 pacientes dentro de los 4 grupos. Al analizar la distribución de pacientes dependiendo del diagnóstico clínico inicial (tabla V), observamos que los asmáticos no atópicos se repartieron casi a partes iguales entre el cluster 1 y el 3, mientras que los atópicos se encontraron mayoritariamente formando parte del cluster 4 y los pacientes con BC lo hicieron dentro del cluster 1.

Contrastando las características de los pacientes integrados en cada cluster asignamos las siguientes "etiquetas" a cada uno: a) cluster 1 (bronquitis con hiperrespuesta bronquial): se trata de un grupo de pacientes mayores, grandes fumadores y con muchos síntomas diurnos y nocturnos. Presentan mayor obstrucción basal de la vía aérea, con gran labilidad e HB, pero sin características de atopia; b) cluster 2 (bronquitis crónica simple): son pacientes de edad media, muy fumadores, con síntomas predominantes de tos y expectoración matutina. Su función pulmonar basal está conservada y no presentan variabilidad ni HB. No existe eosinofilia ni otros parámetros que sugieran la presencia de atopia; c)

TABLA V
Pacientes asignados en cada cluster

	Asma no atópica	Asma atópica	Bronquitis crónica
Cluster 1 (n = 86)	29 (46%)	9 (18,8%)	48 (59,3%)
Cluster 2 (n = 14)	6 (9,5%)	1 (2,1%)	7 (8,6%)
Cluster 3 (n = 62)	27 (42,9%)	10 (20,8%)	25 (30,9%)
Cluster 4 (n = 30)	1 (1,6%)	28 (58,3%)	1 (1,2%)

cluster 3 (bronquitis asmática): es el grupo más heterogéneo, compartiendo características del resto. Su centro más próximo es el del *cluster 1* y el más lejano el del 2. Son pacientes de edad intermedia, con ligera obstrucción basal, algo fumadores y con bastantes síntomas diurnos y nocturnos. La variabilidad bronquial y la HB existen pero en grado moderado. Tienen algún rasgo de atopia con IgE elevada, y *d) cluster 4* (asma atópico): se trata de sujetos jóvenes, no fumadores y con escasos síntomas. Su función pulmonar basal es normal pero asocian gran HB y variabilidad bronquial. Son atópicos, con valores de IgE altos, *prick-tests* positivos y eosinofilia marcada.

Discusión

Las dificultades en el diagnóstico del AB proceden de su propia definición y de que sea una enfermedad multicausal con diversidad en sus manifestaciones. Con la intención de abarcar todo su espectro de presentaciones, hemos incluido sujetos con enfermedad de larga evolución junto a otros que comiencen en edades tardías, en los que el diagnóstico suele decantarse por la EPOC¹⁴ frente a otras posibilidades como el asma de comienzo tardío¹⁵. Así mismo el diagnóstico de AB no se excluyó en los fumadores ya que es un factor que puede modular la enfermedad^{16,17} condicionando la expresión de dos aspectos clave: la atopia^{18,19} y la HB^{20,21}.

La dificultad para diferenciar estas enfermedades aumenta por hechos como que la HB o el aumento en la variabilidad del FEM no son exclusivos del asma^{22,23}, algunos pacientes con AB evidencian escasa reversibilidad de la obstrucción o que sujetos con BC pueden tener gran HB. Otro aspecto es el comportamiento de estos sujetos con respecto a indicadores de inflamación como los eosinófilos presentes en la vía aérea²⁴ y a la diferente respuesta entre agentes antiinflamatorios²⁵ que ha servido de base para proponer diferentes categorías dentro de la EPOC²⁶.

Autores como Burrows et al²⁷ opinan que la división de los asmáticos en intrínsecos y extrínsecos es ficticia, justificando las diferencias en las manifestaciones del AB de los sujetos jóvenes y mayores en factores moduladores que actuarían sobre una base alérgica común²⁸, siendo la HB el factor de riesgo fundamental para desarrollar AB. Con otro enfoque, Stein et al²⁹ basa el diagnóstico en variables de HB, variabilidad del FEM, atopia y síntomas bronquiales, identificando en población infantil tres fenotipos relacionados con el asma que denomina "sibilancias precoces transitorias", "sibilancias sin atopia" (sin HB) e "IgE asociada con sibilancias/asma" (síntomas persistentes con HB, variabilidad bronquial y atopia). Postma et al³⁰ proponen un algoritmo de clasificación basado en los síntomas, tabaquismo, espirometría, test BD e HB, diferenciando 5 tipos de sujetos (asma definitivo, asma probable, enfermedad de la vía aérea inclasificable, EPOC y sanos) en los que la edad, el sexo, la IgE o la positividad de los *prick-tests* no influyen en la clasificación final.

Todas estas aportaciones reflejan el interés por sacar a la luz subtipos de pacientes integrados en el diagnósti-

co de AB o EPOC. En esta línea, hemos partido de la idea de permitir que los propios datos generen agrupaciones libres de sujetos en función de sus características, para comparar los resultados con la clasificación clásica inicial. La combinación de variables utilizada para ello representa todos los aspectos que caracterizan a los pacientes con AB (síntomas, grado de obstrucción y reversibilidad bronquial, variabilidad bronquial, HB, inflamación y estado atópico). En definitiva, manejando herramientas disponibles en la práctica clínica, hemos individualizado 4 grupos o *clusters* a los que proponemos definir como: asma atópico, bronquitis asmática, bronquitis con HB y bronquitis crónica simple. Dos de ellos poseen características fácilmente reconocibles, representando los dos polos extremos de las enfermedades de la vía aérea: el asma atópico y la bronquitis crónica simple. La primera haría referencia al asma de claro componente alérgico, con *prick-tests* positivos, IgE alta e inflamación eosinofílica, junto a las características tradicionalmente definitorias del AB: la HB y la variabilidad del FEM. Por el contrario la bronquitis crónica simple incluiría sujetos con síntomas similares, pero sin HB ni labilidad bronquial. La función pulmonar normal hace pensar que a pesar del tabaquismo no tienen factores de susceptibilidad (atopia o labilidad bronquial) que condicionen su deterioro. Las otras dos categorías se solapan en muchas de sus características y agrupan a los pacientes que presentan más incertidumbre diagnóstica. Es interesante observar que la distancia entre sus centros es menor en ambos casos con relación al asma atópico que con la bronquitis crónica simple. Este hecho señala al grupo de bronquitis crónica simple, como aquel donde los factores atópicos no inciden y sugiriendo la ausencia de factores intrínsecos de predisposición para sufrir "asma". Coincidiendo con la propuesta holandesa, únicamente los sujetos con esta predisposición desarrollarían enfermedad de la vía aérea, incluso sometidos a factores de la importancia del tabaco, justificando las terapéuticas orientadas a disminuir el componente de labilidad bronquial³¹.

La bronquitis con HB se caracteriza por obstrucción de la vía aérea y labilidad bronquial. La gravedad de la obstrucción bronquial es el hecho más llamativo. La duda radica en considerar este factor mecánico estructural la causa de la mayor HB³², o asumir que sea la que condiciona el mayor deterioro de la función pulmonar hasta llegar a una obstrucción irreversible en los sujetos predispuestos sometidos a factores exógenos. Coincidimos en esto con Postma y Lebowitz³³ que apreciaron el mismo comportamiento en los sujetos con BC que asociaban criterios de AB, justificando actitudes terapéuticas sobre el proceso inflamatorio de la misma forma que en el AB.

El *cluster* denominado bronquitis asmática, puede interpretarse como: *a)* un estadio intermedio de la evolución natural de una misma enfermedad antes de convertirse en el *cluster 1* (bronquitis con HB), ya que se trata de sujetos más jóvenes y menos fumadores, o *b)* una entidad diferente y de mejor pronóstico, donde la menor HB protegería del deterioro de la función pulmonar. Estas dos posibilidades nos recuerdan las dificultades para

definir el fenotipo asmático³⁴ que llevan a Woolcock y King³⁵ a proponerlo para adultos genéticamente susceptibles que tendría diferentes expresiones según la influencia de múltiples condicionantes.

Por otro lado, ninguna de las nuevas categorías diagnósticas coincide completamente con los diagnósticos clínicos iniciales aunque observamos alguna tendencia de agrupación. Los pacientes con AB se reparten fundamentalmente entre los *cluster* 1, 3 y 4, y cuando los separamos en atópicos y no atópicos, observamos que los primeros se sitúan predominantemente dentro del *cluster* 4, mientras que el asma no atópico se reparte homogéneamente entre el 1 y el 3. El comportamiento de los pacientes con BC es más parecido al de este último grupo, aunque predomina su inclusión en el *cluster* 1. Esta distribución solapada, nos conduce a retomar las discusiones sobre la existencia real del asma intrínseco y la posibilidad de diferenciarlo del asma extrínseco y la EPOC. El perfil del asma intrínseco³⁶ sería el de un paciente mayor, con enfermedad de presentación más tardía y grave, predominio femenino y en el que no se ha identificado la presencia de atopía. Con respecto a la HB, los datos que ofrece la bibliografía deben valorarse conociendo el sesgo que determina la contraindicación de realizar estas pruebas en sujetos con FEV₁ < 70%³⁷. En lo referente a la atopía, se ha propuesto la existencia de una base autoinmune en el asma intrínseco, sugiriendo que probablemente no existe un asma intrínseco o extrínseco sino un efecto modulador de la atopía^{38,39}. En conclusión, pensamos que las nuevas categorías diagnósticas definidas en nuestro estudio pueden ser de utilidad para clasificar a los pacientes y mejorar el diagnóstico clásico de AB y EPOC evitando la pérdida de información de esta nomenclatura. Los pacientes que hemos llamado bronquíticos crónicos simples carecerían de los factores endógenos necesarios para el desarrollo de ningún tipo de fenotipo "asmático". Las otras tres categorías propuestas (asma atópico, bronquitis asmáticas y bronquitis con HB) estarían más relacionadas entre sí y aunque podrían considerarse dentro del concepto de enfermedad crónica inespecífica pulmonar (CNSLD)⁴⁰, proponemos que se consideren como entidades diferentes. El estudio de la evolución de estos pacientes, podría determinar si alguna de ellas debe ser considerada como una etapa precoz de la misma enfermedad o como una enfermedad distinta.

BIBLIOGRAFÍA

- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-44.
- Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the Bronchial Symptoms Questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung disease. *Int J Epidemiol* 1989;18:165-73.
- Sanchís Aldás J, Casán Clara P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Grupo de trabajo de SEPAR para la práctica de la espirometría en la clínica. Normativa para la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989;25:132-42.
- Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisín R, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:217-24.
- Valencia A, Casán P, Díaz M, Perpiñá M, Sebastián D. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *Arch Bronconeumol* 1991;27:353-61.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;235-43.
- Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG, et al. The distribution of peak expiratory flow in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1368-72.
- Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stasma bronquialle asthma? *Am J Respir Crit Med* 1995;151:1320-5.
- Dreborg S, Frew A. Alergen standarization in prick tests. *Allergy* 1993;48(Suppl):
- Norman GR, Streiner DL. Bioestadística. Barcelona: Mosby/Doyoma Libros, 1996.
- González López Valcarcel B. Análisis multivariante. Aplicación al ámbito sanitario. Madrid: SG editores, S.A., 1991;p.155-71.
- Carrasco JL, Hernán MA. Estadística multivariante en las ciencias de la vida. Ed Ciencia 3, 1993;p.293-338.
- Bisquerra Alzina R. Introducción conceptual al análisis multivariante. Promociones y publicaciones Universitarias SA, 1989;Vol. II;p.399-435.
- Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW, Huysman JAN, Van Houwelingen JC, Springer MP, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *Br Med J* 1998;316:1286-90.
- Weiner P, Magadle R, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Zamir D. Characteristics of asthma in the elderly. *Eur Respir J* 1998;12:564-8.
- Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:102-10.
- Brugman SM, Larsen GL. Asthma in infants and small children. *Asthma. Clinics in Chest Medicine* 1995;4:637-56.
- O'Connor GT, Sparrow D, Segal MR, Weiss ST. Smoking, atopy, and methacholina airway responsiveness among middle-aged and elderly men. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1520-6.
- Bodner CH, Ross S, Little J, Douglas G, Legge JS, Friend JAR, et al. Risk factors for adult onset Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:35-42.
- Ohman JL, Sparrow D, MacDonald MR. New onset wheezing in an older male population: Evidence of allergene sensitization in a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:752-7.
- Sunyer J, Antó JM, Kogevinas M, Soriano JB, Tobias AM, Muñoz A. Smoking and bronchial responsiveness in non-atopic and atopic young adults. *Torax* 1997;52:235-8.
- Britton J, Lewis S. Objective measures and the diagnosis of asthma. *Br Med J* 1998;317:227-8.
- Alberts WM, Do Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1996;109:1618-26.
- Linden M, Rasmussen JB, Piitulainen E. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1226-32.
- Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P. Eosinophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48.
- Chanez P, Vignola A, O'Shaughnessy T, Enender I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Crit Care Med* 1997;155:1527-34.
- 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;320:271-7.
- Burrows B. Allergy and the development of asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1995;25(Suppl 2):15-6.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Weight AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
- Carolien IM, Bleecker ER, Koeter GH, Meyers DA, Postma DS. Characterization of obstructive airway disease in family members of probands with asthma. An algorithm for the diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1734-42.

LEÓN FÁBREGAS M, ET AL. IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DENTRO DEL ASMA BRONQUIAL Y LA EPOC. UNA REVISIÓN DE LAS CLASIFICACIONES TRADICIONALES

31. Postma DS, Wempe JB, Renkema TEJ, Van der Mark TW, Köeter GH. Hyperresponsiveness as a determinant of the outcome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1458-62.
32. Nagai AW, Thurlbeck M, Konno K. Responsiveness and variability of airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. Clinicopathologic correlative studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:635-9.
33. Postma DS, Lebowitz MD. Persistence and new onset of asthma and chronic bronchitis evaluated longitudinally in a community population sample of adults. *Arch Int Med* 1995;115:1393-9.
34. Postma DS. Comments on defining the asthma phenotype. *Clin Exp Allergy* 1995;25(Suppl 2):17-8.
35. Woolcock AJ, King G. Is there a specific phenotype for asthma? *Clin Exp Allergy* 1995;25(Suppl 2):3-7.
36. Rackerman FM. Intrinsic asthma. *J Allergy* 1940;11:147-62.
37. Weiss ST. Problems in the phenotypic assessment of asthma. *Clin and Exp allergy* 1995;25(Supl 2):12-4.
38. Kroegel C, Jäger L, Walker C. Is there a place for intrinsic asthma as a distinct immunopathology entity? *Eur Respir J* 1997; 10:513-5.
39. Humbert M, Durha SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Care Med* 1996;154:1497-504.
40. Sluiter HJ, Köeter GH, Monchy JGR, Postma DS, Vries K, Orie NGM. The Duth hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991;4:479-89.