

Estudio de la concordancia diagnóstica para las patologías asma y EPOC en pacientes ambulatorios

F. Baranda García, V. Sobradillo Peña, N. Talayero Sebastián, M. Pérez de las Casas, C. Badiola Villa y E. Ciruelos Ayuso

Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la concordancia diagnóstica existente para las patologías asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre el diagnóstico clínico del neumólogo en el ambulatorio y el derivado de la aplicación de un protocolo diagnóstico que ha servido de referencia.

Se han incluido un total de 155 pacientes con diagnóstico ambulatorio de asma (80 pacientes) y EPOC (75 casos), con una edad media de 53 años (rango 18-84 años) de los que el 62% son varones.

Cada paciente ha sido estudiado con cuestionario CECA, espirometría basal y posbroncodilatación, registro del flujo máximo, test de provocación con histamina y estudio alérgico. Para evaluar la concordancia diagnóstica se ha empleado el método estadístico kappa.

La concordancia entre diagnósticos ambulatorios y el protocolo de referencia fue del 82%, con un valor de kappa de 0,63 (buena concordancia). El 18% del grupo quedaba sin un diagnóstico concluyente. De los 75 pacientes con diagnóstico ambulatorio de EPOC, el 78% no modificó su diagnóstico, el 12% cambió su diagnóstico a la categoría de asma, y un 9% de los pacientes quedó sin un diagnóstico definido. De los 80 enfermos con diagnóstico ambulatorio de asma, el 38% no modificó su diagnóstico, el 17,5% cambió su diagnóstico a EPOC, y el 27,5% quedó sin un diagnóstico concluyente. Las mayores dificultades se encontraban en los pacientes con asma que presentaban limitación crónica al flujo aéreo (LCFA).

Existe una buena concordancia entre los diagnósticos ambulatorios y el protocolo de referencia. La mayor modificación de diagnósticos está en los asmáticos que presentan LCFA. Un 18% de los pacientes permanece sin un diagnóstico concluyente.

Palabras clave: Concordancia diagnóstica. Asma bronquial. EPOC.

Arch Bronconeumol 1998; 34: 9-13

Introducción

Es bien conocida la dificultad que se presenta con frecuencia en la práctica clínica para delimitar de forma

Correspondencia: Dr. F. Baranda.
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Cruces. Baracaldo. Vizcaya.
Recibido: 8-4-97; aceptado para su publicación: 1-7-97.

Diagnostic agreement for asthma and COPD in outpatients

To evaluate agreement in diagnoses of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) made by an outpatient clinic pneumologist and those indicated by applying a reference diagnostic protocol.

One hundred fifty-five patients diagnosed of asthma (n = 80) or COPD (n = 75), 62% of whom were men. Mean age was 53 years (range 18 to 84 years).

Data available for each patient included answers to the European Community for Coal and Steel questionnaire, spirometry before and after bronchodilation, peak flow measurements, and the results of histamine challenge and allergy testing. A kappa value was used to evaluate diagnostic agreement.

Agreement between diagnoses made by the outpatient pneumologist and that obtained using the protocol was 82%, with a kappa value of 0.63, indicating good agreement. No conclusive diagnoses could be made for 18% of the patients. For 78% of the 75 patients diagnosed of COPD in the outpatient clinic the diagnoses were not changed. The diagnoses of 12% were changed to asthma, and 9% were given no firm diagnoses. Of the 80 patients diagnosed of asthma in the outpatient clinic, the diagnoses of 38% were unchanged, those of 17,5% were changed to COPD, and 27,5% of the cohort was given no firm diagnosis. The greatest difficulties were encountered for patients with both asthma and chronic air flow limitation.

Agreement between outpatient clinic and reference protocol diagnoses is good. Diagnoses were most often changed for patients with both asthma and chronic air flow limitation. The proportion of patients for whom no diagnosis can be made is 18%.

Key words: Diagnostic agreement. Bronchial asthma. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

precisa los diagnósticos de asma y EPOC^{1,2}. Un diagnóstico correcto es importante ya que conlleva un pronóstico y una actitud terapéutica diferenciada como demuestran los estudios epidemiológicos al igual que los consensos internacionales publicados³⁻⁶.

En 1990, nuestro grupo estudió las diferentes frecuencias diagnósticas que veníamos observando para las patologías de asma y EPOC entre los ambulatorios

de nuestra área⁷. Demostramos que las diferencias eran reales y que no se debían a diferencias en las características poblacionales. No demostramos si las discrepancias se debían a enfoques diagnósticos diversos.

En el presente estudio hemos evaluado la concordancia diagnóstica existente para las patologías asma y EPOC, entre el diagnóstico clínico ambulatorio que establece el neumólogo, y un protocolo de diagnóstico que hemos considerado como patrón de referencia.

Pacientes y métodos

El presente estudio transversal de contraste entre diagnósticos se llevó a cabo a finales de 1993. Se extrajeron de forma aleatoria y secuencial una muestra de 200 historias clínicas de asma y EPOC (100 de cada diagnóstico) de las consultas neumológicas de los cuatro ambulatorios dependientes de nuestro hospital que da cobertura sanitaria a un área con una población de 327.000 habitantes. Finalmente completaron el estudio un total de 155 pacientes (80 asmas y 75 EPOC), con una edad media de 53 años (rango 18-84), el 62% eran varones. Cuarenta y cinco casos que fueron excluidos del estudio debido a que presentaban alteraciones radiológicas (10 paquipleuritis, uno parálisis frénica y 4 bronquiectasias); 16 pacientes no completaron el protocolo, seis no contestaron a nuestra carta de requerimiento para su inclusión, y ocho rehusaron participar en el estudio. Cada paciente fue evaluado con el protocolo diagnóstico recogido en la tabla I. Se utilizó el cuestionario CECA para los datos clínicos⁸. Las pruebas alérgicas cutáneas se realizaron mediante técnica de Prick-test frente a *Dermatofagoides pteronissimus* y *farinae*, pólenes de árboles y gramíneas y epitelios de perro, gato y cobaya. Se consideró un test positivo cuando la pápula de induración producida por cualquier antígeno testado era igual o mayor que la producida por la histamina con un tamaño mínimo de induración de 3 mm y con una respuesta cutánea al suero nula⁹.

La espirometría se realizó según la Normativa SEPAR¹⁰ con un espirómetro computarizado SS-22 Poch-Millas. La prueba broncodilatadora se realizó a los 15 min de la administración de 3 inhalaciones de 250 µg de sulfato de terbutalina administrada mediante el sistema MDI. Se consideraba la existencia de un test de broncodilatación positivo cuando se obtenía un incremento de al menos un 20% en el FEV₁ respecto del FEV₁ basal y con un valor igual o mayor de 200 ml como valor absoluto¹¹. El flujo máximo se registró durante 2 semanas consecutivas mediante medidor de flujo *mini-wright* (Clement Clarke International Ltd, Londres, RU). Se recogían los valores a la mañana y a la tarde, registrándose el valor más alto de 3 determinaciones. La variabilidad en el registro del pico-flujo se determinó de acuerdo con las recomendaciones del consenso internacional para el diagnóstico y tratamiento del asma⁴. Se consideró significativa una variabilidad del 20% o superior. Se ha considerado que existía limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) cuando la relación FEV₁/FVC tras la prueba broncodilatadora era inferior al 80% del valor de referencia.

El test de provocación con histamina se determinó usando el método de respiración a volumen corriente, adaptado de Cockcroft¹². Se administraba el aerosol mediante nebulizador Hudson. Tomando como guía el Estudio Cooperativo Holandés¹³, realizamos el test de histamina exclusivamente a aquellos pacientes que tenían un FEV₁% basal ≥ del 50% de su teórico y/o un FEV₁ basal como mínimo de 1.200 ml en valor absoluto. Para la prueba se exigía que existiera una estabilidad clínica. El test era positivo cuando se producía una caída en el FEV₁ del 20% respecto de su valor basal (PD20). A todos los pa-

cientes se les realizó una radiografía de tórax posteroanterior y lateral siendo leídas por dos neumólogos (F.B. y E.C.). Se eliminaron del estudio los pacientes que presentaron imágenes patológicas. Se consideró que existía eosinofilia en sangre cuando el número de eosinófilos era mayor de 300/ml como recuento total. Se determinó la concentración de IGE total y específica-RAST frente a los neumoalergenos utilizados en las pruebas cutáneas. Se cuantificaron mediante enzima-inmunoanálisis, siendo expresadas en unidades internacionales.

Los diagnósticos clínicos, asma o EPOC, fueron los que constaban e la historia clínica en la fecha del estudio que fue el año 1993. Las características más relevantes de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla II.

En la tabla III se muestran los criterios diagnósticos utilizados para clasificar a los pacientes. Se han utilizado los criterios empleados en varios estudios previos por Yunginger et al¹¹, el Grupo Cooperativo Holandés¹³ y los utilizados en los consensos internacionales^{4,5}. Las categorías diagnósticas empleadas han sido cuatro: asma bronquial, asma probable, EPOC y diagnóstico no concluyente.

Estudio estadístico

El vaciado de datos se efectuó en un paquete estadístico SIGMA. Para las variables cualitativas se ha utilizado el χ^2 y para las variables cuantitativas el análisis de la varianza para un factor (ANOVA). El estudio de concordancia se realizó empleando el test de concordancia kappa que para poder ser usado debe enfrentar categorías diagnósticas equiparables entre los diagnósticos clínicos ambulatorios y los diagnósticos definitivos. Por esta razón, para aplicar este test se ha desechado la categoría de diagnóstico no concluyente y se ha sumado el asma probable al grupo de asma¹⁴. Los resultados del test de kappa se han interpretado como de acuerdo leve si estaban comprendidos entre 0-0,2, acuerdo regular entre 0,2-0,4, acuerdo moderado entre 0,4-0,6 y acuerdo bueno entre 0,6-0,8. Los valores entre 0,8-1 representan un acuerdo casi perfecto.

TABLA I
Protocolo diagnóstico

Sintomatología clínica: cuestionario clínico CECA
Espirometría basal y posbroncodilatación
Registro del flujo máximo
Estudios analíticos: pruebas en Prick-test y RAST frente a <i>Dermatofagoides pteronissimus</i> y <i>farinae</i> , pólenes de gramíneas y árboles, epitelios de cobaya, perro y gato. IgE y hematimetría completa
Test de provocación bronquial con histamina
Radiografía de tórax posteroanterior y lateral

TABLA II
Características de los pacientes con diagnóstico clínico de asma y EPOC

	Asma (n = 80)	EPOC (n = 75)	χ^2/F	P
Edad (años)	50	65	42,18	< 0,001
Varones (%)	55	82	13,71	< 0,001
Tabaco (paquetes/año)	16	37	81,28	< 0,001
FEV ₁ basal (% teórico)	78	46	128,10	< 0,001
FEV ₁ post-BD (% teórico)	83	50	130,71	< 0,001
Años de seguimiento	5,5	6	1,90	NS
N.º espirometrías/año	2	2,4	10,91	< 0,01
Respuesta BD positiva (%)	79	63	4,86	< 0,05

BD: broncodilatación; χ^2 : estadístico χ^2 (comparación de proporciones); F: estadístico F, análisis de la varianza (comparación de medias).

Resultados

En la tabla IV se muestra la distribución de los diagnósticos tras la aplicación del protocolo diagnóstico.

El 79% de los pacientes con EPOC (59/75) no modificaron el diagnóstico inicial. En 9 casos (12%) se cambió el diagnóstico a las categorías de asma (2) o probable asma (7). Solamente 7 pacientes (9%) quedaron sin un diagnóstico concluyente. En el grupo de pacientes con diagnóstico inicial de asma bronquial los cambios diagnósticos fueron más frecuentes. El 17,5% (14/80) cambió su diagnóstico a EPOC, el 27,5% (22/80) quedó sin un diagnóstico definitivo, mientras que el 55% (44/80) permanecía en los grupos de asma o probable asma. En 11 pacientes, que mostraban características clínicas intermedias entre asma y EPOC, el cambio diagnóstico fue debido a la negatividad de la prueba broncodilatadora.

Los cambios diagnósticos más frecuentes se produjeron en los pacientes que presentaban LCFA. Los 14 en-

fermos que cambiaron su diagnóstico inicial de asma a EPOC presentaban LCFA y 13 tenían una prueba broncodilatadora positiva. Todos los pacientes (9) con diagnóstico inicial de EPOC que pasaron a las categorías de asma o probable asma, presentaban LCFA, y en seis se evidenció una respuesta broncodilatadora positiva.

De los 29 pacientes que definitivamente quedaron sin un diagnóstico concluyente, el 31% (9) presentaban LCFA y el 80% (22) tenían una respuesta broncodilatadora positiva.

En la tabla V se muestran los parámetros más relevantes de los grupos de diagnóstico definitivo. Dentro del diagnóstico definitivo de asma, se encuadran los pacientes más jóvenes, con un mayor número de mujeres, un FEV₁ basal más elevado, y con respuestas positivas significativamente más frecuentes que los otros grupos a la histamina y al test broncodilatador. No existen diferencias entre los grupos en cuanto a la variabilidad de la medición de flujo máximo. Por contra, los pacientes con diagnóstico definitivo de EPOC, tienen una edad media mayor, hay un mayor número de varones, y tienen una dosis acumulativa de tabaquismo superior. Funcionalmente, presentan un FEV₁ basal más bajo y tienen una escasa respuesta a la prueba broncodilatadora y al test de provocación con histamina. Los pacientes encuadrados en los grupos diagnósticos de asma probable y diagnóstico no concluyente mostraban características intermedias entre el asma y la EPOC para las variables edad, tabaquismo y valores basales del FEV₁. En realidad, entre las categorías diagnósticas de asma probable

TABLA III
Criterios para el diagnóstico de referencia

Asma
1. Historia de tos, disnea y sibilantes o historia de tos y/o disnea con sibilantes a la auscultación
2. Dos o más de los criterios siguientes:
Sueño alterado por tos nocturna o sibilantes
No fumador
Antecedentes de atopía: poliposis nasal, rinitis perenne o eczema infantil
Pruebas alérgicas cutáneas positivas o IgE elevada (> 100 U)
Espirometría con un FEV ₁ o FVC < 70% del predicho y prueba broncodilatadora positiva que ascienda el FEV ₁ por encima del 70% del teórico
Test de histamina positivo
Probable asma
Si únicamente está presente el criterio 1
EPOC
1. Clínica: Fumador o ex fumador con tos crónica con/sin expectoración, o fumador-ex fumador con/sin tos y/o expectoración y disnea de esfuerzo poco variable
2. Espirometría con valores del FEV ₁ persistentemente < 70% y/o FEV ₁ /FVC persistentemente < 70 con prueba broncodilatadora que no aumente los valores del FEV ₁ por encima del 70% del teórico
Diagnóstico no concluyente
No reúne criterios para su inclusión en ninguno de los grupos diagnósticos anteriores

TABLA IV
Cambio experimentado en el diagnóstico tras la aplicación del protocolo

	Diagnósticos definitivos (1993)			
	Asma	Probable asma	EPOC	Diagnóstico no concluyente
Diagnósticos clínicos (1993) (número)	33	20	73	29
Asma (n = 80)	31	13	14	22
EPOC (n = 75)	2	7	59	7

TABLA V
Datos clínicos y analíticos de los pacientes con diagnóstico definitivo

	Diagnósticos definitivos				p
	Asma (n = 33)	Probable asma (n = 20)	EPOC (n = 73)	No concluyente (n = 29)	
Edad (años)	43	54	63	57	0,001
Varones (%)	51	60	81	45	0,001
Paquetes/año	18	27	34	25	0,001
FEV ₁ pre-BD (%)	86	65	50	72	0,01
FEV ₁ post-BD (%)	91	70	55	78	0,001
Pruebas alérgicas + (%)	50	15	7	14	0,001
RAST + (%)	53	25	14	20	0,001
Variabilidad flujo (%)	13	11	8	14	NS
Test histamina positivo (%)	95	88	20	55	0,001
Respuesta BD + (%)	92	67	62	80	0,05

BD: broncodilatadora.

TABLA VI
Concordancia entre diagnósticos. Diagnósticos de referencia (1993)

Diagnósticos clínicos	Asma	EPOC	Totales
Asma	44	14	58
EPOC	9	59	68
	53	73	126

Acuerdo observado = 0,82. Acuerdo esperado = 0,50. Intervalo de confianza al 95% = 0,5-0,8. Coeficiente kappa = 0,63 (buena concordancia)

y diagnóstico no concluyente sólo existían diferencias significativas en la positividad en el test de histamina (el 88 frente al 55%; $p < 0,01$).

En la tabla VI se muestra el estudio de concordancia utilizando el test estadístico kappa. La concordancia entre los diagnósticos clínicos y los definitivos fue del 82%, con un valor de kappa de 0,63 (buena concordancia).

Discusión

Un problema común a los estudios que utilizan un "patrón de referencia" está precisamente en los criterios de selección de dicho patrón. Este hecho es especialmente cierto en un estudio como el nuestro donde las enfermedades como el asma y la EPOC no tienen una definición concreta y, por consiguiente, unos criterios diagnósticos precisos^{15,16}. Sin embargo, las distintas variables de nuestro protocolo ya han sido utilizadas por otros autores^{12,13} en estudios de delimitación diagnóstica en pacientes con alteraciones crónicas de las vías aéreas. Igualmente, estos criterios diagnósticos han sido validados en diferentes estudios epidemiológicos donde era preciso separar el asma de la EPOC^{17,18}. La diferenciación en cuatro categorías diagnósticas ha sido utilizada previamente, especialmente la división del diagnóstico de asma en cierto y probable, lo que indica la conocida interrelación de estos procesos bien señalada en los diagramas de Venn utilizados para la descripción de estas enfermedades¹⁹.

De nuestros resultados parece claro que el cambio diagnóstico fue más frecuente en los pacientes diagnosticados clínicamente de asma que en aquellos con diagnóstico inicial de EPOC. Este hecho ha podido estar influenciado por varios factores: los criterios funcionales exigidos para un diagnóstico definitivo de asma eran más estrictos que los exigidos para diagnosticar la EPOC, especialmente la existencia de respuesta broncodilatadora con mejoría de un 20% en el FEV₁ basal. La dificultad para discriminar con criterios funcionales el asma de la EPOC es bien conocida, ya que el criterio de respuesta positiva en un test de broncodilatación no resulta suficientemente sensible ni específico²⁰⁻²². Además, es bien conocido que la respuesta broncodilatadora puede faltar en ocasiones en algunos pacientes con asma bronquial²³. Este hecho fue motivo del cambio de categoría diagnóstica en 11 pacientes que mostraban características clínicas intermedias de asma frente a EPOC, lo que algunos autores holandeses denominan bronquitis asmática¹³. En este grupo el hecho de presentar una prueba broncodilatadora positiva permitiría decantar el diagnóstico hacia la categoría de asma o su negatividad hacia la categoría de EPOC. Asimismo, es conocido que los pacientes con asma evolucionado, que tienen basalmente una LCFA, pueden presentar disnea al esfuerzo con escasa variabilidad en el tiempo. Teniendo en cuenta que en la muestra inicial de asmáticos el 26% tenían LCFA, este hecho ha podido contribuir a su cambio diagnóstico. El hecho de ser fumador restaba probabilidades de ser incluido dentro de la categoría de asma definitivo y en nuestra muestra había

un 17% de pacientes fumadores considerados inicialmente como asmáticos. Finalmente, otro factor importante a considerar es el hecho de que el clínico debe llevar a cabo necesariamente un diagnóstico a todos los pacientes, incluso cuando tiene dudas diagnósticas, como ya ha sido evidenciado por otros autores²⁴. Esta realidad ha podido generar errores en los diagnósticos clínicos iniciales.

El cambio diagnóstico experimentado en los pacientes con diagnóstico inicial de EPOC fue menor, evidenciando que el acierto diagnóstico para el clínico es mayor cuando los criterios exigidos son menos estrictos. Aun así, el 21% de los pacientes cambiaban su diagnóstico a asma, asma probable o diagnóstico no concluyente.

En nuestro estudio el 18% del grupo total quedaba sin un diagnóstico definido; de éstos la mayor parte tenían un diagnóstico previo de asma. El análisis de las variables de estos sujetos como grupo mostraba valores intermedios entre los diagnósticos definitivos de asma y EPOC, de tal forma, que tras la aplicación del protocolo diagnóstico, no era posible decantarlos hacia uno u otro diagnóstico. En el estudio multicéntrico holandés¹³ el 13% de los pacientes quedaban sin un diagnóstico definido, mientras que Kersten²⁰ refiere un 14% de diagnósticos indeterminados.

Nuestros hallazgos corroboran la dificultad que entraña diferenciar entre asma o EPOC a los pacientes con patología obstructiva, especialmente cuando son mayores de 40 años, son fumadores y presentan una LCFA. Esta dificultad diagnóstica ha sido observada por otros autores^{25,26}.

Hemos utilizado el test estadístico kappa en la valoración de la concordancia, dado que este test ha sido validado en otros estudios como un test que permite discriminar y cuantificar de forma precisa el grado de acuerdo o desacuerdo entre los diferentes observadores en diversos estudios clínicos²⁷⁻²⁹. Además, el test de kappa ha permitido demostrar que la selección de 200 historias clínicas era un número suficiente para conseguir el objetivo planteado en el estudio, ya que el coeficiente de concordancia kappa mostraba unos límites de intervalo de confianza al 95% ajustados (tabla VI)¹⁴.

Los resultados de nuestro estudio de concordancia han sido buenos ya que ha existido una concordancia plena en el 82% de los pacientes (kappa = 0,63) cuando se enfrentaban los diagnósticos iniciales de asma y EPOC con los diagnósticos definitivos. La aplicación del test de kappa exige tener el mismo número de categorías diagnósticas clínicas y de referencia, lo que ha exigido eliminar los diagnósticos no concluyentes y la unificación de los grupos asma y probable asma. Este hecho ha mejorado los resultados aunque también los ha aproximado a la realidad clínica diaria. Como conclusiones, nuestro estudio refleja que los especialistas neumólogos consiguen un buen grado de concordancia en sus diagnósticos clínicos habituales. En algunos pacientes, especialmente mayores, la discriminación entre asma y EPOC es difícil ya que a pesar de su estudio exhaustivo permanecen sin un diagnóstico concluyente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dosman JA, Gómez FR, Zhon C. Relationship between airway responsiveness and the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1990; 74: 561-569.
2. Verriere PA, Pride NB. A "splitting" look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991; 4: 490-496.
3. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica. Barcelona: Ediciones Doyma S.A., 1996.
4. International Asthma Management Project Group. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-641.
5. Siafakas NM, Verrier P, Pride MB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al on behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1.398-1.420.
6. Chang KF, Morgan B, Keyes SJ, Snashall PD. Histamine dose-response relationships in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 849-854.
7. Baranda F, Sobradillo V, Ciruelos E, Bustamante V, Iriberrí M. Diferencias diagnósticas interambulatorias para EPOC y asma. *Arch Bronconeumol* 1993; 29 (Supl 1): 77.
8. Minette A. Questionnaire of the European Community for coal and steel (ECCS) on respiratory symptoms, 1987-updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema. *Eur Respir J* 1989; 2: 165-177.
9. Burrows B, Lebowitz M, Barbee RA. Respiratory disorders and allergy skin-test reaction. *Ann Intern Med* 1976; 84: 134-139.
10. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Ed. Doyma S.A., 1985.
11. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell J, Melton LS, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
12. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine; a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
13. Brand PLP, Kerstjens HAM, Postma DS, Sterk PJ, Quanjer PhH, Smiter HJ et al, and the Dutch CNSLD study group. Long-term multicentre trial in chronic nonspecific lung disease: methodology and baseline assessment in adult patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 21-31.
14. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine. Boston: Little Brown, 1995; 37.
15. Casal P, Benlloch E, Duce F, Perpiña M, Picado C, Sanchís J et al. Diagnóstico del asma: lo fundamental y lo accesorio. *Arch Bronconeumol* 1993; 29 (Supl 2): 1-7.
16. Gregg I. Epidemiological research in asthma: the need for a broad perspective. *Clin Allergy* 1986; 16: 17-23.
17. Dodge R, Cline MG, Burrows B. Comparisons of asthma, emphysema and chronic bronchitis diagnoses in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 981-986.
18. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample of the general population. *N Engl J Med* 1987; 317: 1.309-1.314.
19. Snider GL. Chronic bronchitis and emphysema disease: En: Murray JF, Nadel SAS, editores. Text book of respiratory medicine. Filadelfia: Edit. Saunders Company, 1988; 1.069-1.106.
20. Kersten S, Rebuck AS. Is the short-term response to inhaled B-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994; 105: 1.042-1.045.
21. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. *Eur Respir J* 1989; 2: 497-505.
22. Eliasson O, DeGraff AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858-864.
23. Rebuck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. *Am J Med* 1971; 51: 788-798.
24. Pride NB, Verriere P, Allegra L. Diagnostic labels applied to model case histories of chronic airflow obstruction. Responses to a questionnaire in 11 North American and European Countries. *Eur Respir J* 1989; 2: 702-709.
25. Littlejohns P, Ebrahims S, Anderson HR. Prevalence in diagnosis of chronic respiratory symptoms in adults. *Br Med J* 1989; 298: 1.556-1.560.
26. Woolcock AJ, Anderson SD, Peat JK, Du Toit JI, Zhang YG, Smith CM et al. Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.438-1.443.
27. Guyatt GH, Lefcoe M, Walter S, Cook D, Troyan S, Griffith L et al. Interobserver variation in the computed tomographic evaluation of mediastinal lymph node size in patients with potentially resectable lung cancer. Canadian Lung Oncology Group. *Chest* 1995; 107: 116-119.
28. Duncan LM, Berwick M, Bruijn JA, Byers HR, Mihm MC, Barhill RL. Histopathologic recognition and grading of dysplastic melanocytic nevi: an interobserver agreement study. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 318-321.
29. Guerra M, García de Blas F, Sanz MT, Morales MC, Pose B. Estudio de la concordancia interobservador en la lectura de la prueba de la tuberculina. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1993; 11: 531-535.