

Utilidad de un cuestionario para hacer diagnóstico diferencial entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Ma. de Lourdes García Guillén*

Milton Manzano M.†

Alejandra Ramírez Venegas§

Raúl Sansores Martínez^{||}

Palabras clave: Asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sensibilidad, especificidad, coeficiente de correlación intraclase, coeficiente de variación.

Key words: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, sensitivity, specificity, coefficient correlation, coefficient of variation.

RESUMEN

Objetivo: Probar la reproducibilidad y utilidad de un cuestionario para diferenciar el asma bronquial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los casos de difícil diagnóstico.

Material y métodos: Se aplicó un cuestionario de siete reactivos a 12 pacientes asmáticos y a 12 con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La calificación máxima es de 33 y la mínima de 3. Se hizo el diagnóstico de asma en pacientes sin antecedentes de tabaquismo con $VEF_1 \geq 70\%$, $VEF_1/CVF \geq 70\%$ y reversibilidad al broncodilatador $\geq 15\%$. Se diagnosticó enfermedad pulmonar obstructiva crónica cuando tenían tabaquismo y/o exposición al humo de leña, $VEF_1/CVF < 70\%$ y respuesta al

broncodilatador $< 15\%$. Se determinaron los coeficientes de correlación intraclase y de variación, así como la sensibilidad y especificidad.

Resultados: La variación intraobservador fue de 3% en los asmáticos y 8.7% en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La variación interobservador fue de 6 y 7.4% respectivamente. El coeficiente de correlación intraclase intraobservador en asmáticos fue mayor de 0.80 e interobservador de 0.48 y en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de 0.90 y 0.85, respectivamente. La curva de características operativas del receptor mostró que el mejor punto de corte para diferenciar a los asmáticos de los que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue con una calificación de 18, una sensibilidad del 100% y especificidad del 91%.

Conclusiones: Los resultados de este trabajo señalan que el instrumento es altamente sensible y específico para diferenciar a los pacientes asmáticos de los que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* Médico adscrito a la Clínica de EPOC, INER.

† Médico Residente, INER.

§ Jefe de la Clínica de EPOC, INER.

^{||} Jefe de Investigación en Tabaquismo, INER.

Correspondencia:

Dra. Ma de Lourdes García Guillén. Clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI. México D.F., 14080

Trabajo recibido: 13-XII-99; Aceptado: 08-III-2000

ABSTRACT

Objective: Determine the reproducibility and utility of a questionnaire designed to distinguish between asthma and COPD. **Material and methods:** The questionnaire, consisting of 7 questions, was applied to 12 asthmatic and 12 COPD patients.

Maximum grade was 33 and minimum 3. Asthma was diagnosed in patients with no history of smoking habit (SM) nor exposure to wood smoke (EWS) as $FEV_1 \geq 70\%$, $FEV_1/FVC \geq 70\%$ and reversibility to bronchodilation $\geq 15\%$, COPD was diagnosed when there was a history of SM and/or EWS with $FEV_1/FVC < 70\%$, reversibility to bronchodilation $> 15\%$, and no diagnosis of other pulmonary diseases. The correlation coefficient (CC) and coefficient of variation (CV) were determined. ROC curves were constructed to determine sensitivity (S) and specificity (E).

Results: Intraobserver CV was 3% in asthmatics and 8.7% in COPD patients, while interobserver CV was 6 and 7.4% respectively. The R1 intraobserver coefficient in asthmatics was greater than 0.80, the interobserver was 0.48, and for COPD they were 0.90 and 0.85, respectively. Analysis of the ROC curve showed that the best cut-off point to distinguish asthmatics from COPD patients was 18, with S of 100% and E of 91%.

Conclusions: Results of this study show that the questionnaire is sensitive and specific to differentiate asthmatic from COPD patients.

INTRODUCCIÓN

El asma como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen criterios diagnósticos bien establecidos que están basados en la historia familiar y de tabaquismo, antecedentes de síntomas respiratorios (tos, disnea y sibilancias), pruebas de laboratorio y función pulmonar^{1,2}. Es importante reconocer que en ambas enfermedades existen características comunes que las hacen muy parecidas entre sí. Particularmente cuando el VEF_1 es menor del 70% del predicho, son mayores de 50 años, tienen antecedentes de tabaquismo y/o exposición al humo de leña, síntomas, rasgos atópicos, grados variables de hiperreactividad bronquial³⁻⁵ y reversibilidad al broncodilatador. La pregunta que surge ante este cuadro, es si el paciente cursa con asma o con EPOC. Al igual que en otros países es común que en la práctica diaria el clínico se enfrente a este dilema. La prueba de difusión de monóxido de carbono y el reto farmacológico con metacolina^{6,7} son algunas de las pruebas que nos ayudan a diferenciar estas enfermedades. Sin embargo, no están disponibles en todos los centros ni son aplicables a todos los pacientes.

En 1950 la British Medical Research Council diseñó un cuestionario para evaluar síntomas respiratorios en general, el cual ha probado su utilidad ampliamente en estudios epidemiológicos. A partir de entonces otros se han desarrollado para diagnosticar asma⁹⁻¹¹. El mayor problema relacionado con estos cuestionarios estriba en que están hechos específicamente para diagnosticar y/o evaluar las diferentes enfermedades en forma individual, pero no existe un cuestionario para diferenciar dos entidades tan parecidas como son el asma y la EPOC. En este sentido diseñamos un cuestionario breve, sencillo, con la finalidad

de que el clínico lo pueda aplicar en cualquier lugar y sea de utilidad para diferenciar al paciente con asma del que padece EPOC. El objetivo de este trabajo fue probar su reproducibilidad y utilidad en términos de sensibilidad y especificidad para hacer diagnóstico de asma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de junio de 1998 a febrero de 1999. Se invitó a participar a pacientes con asma y EPOC de sus respectivas clínicas y se les aplicó el cuestionario.

Pacientes

Para que un paciente se considerara con diagnóstico de asma se tomaron en cuenta los siguientes criterios: a) que tuviera un diagnóstico claramente establecido por su médico, quien debería ser neumólogo y experto en asma, b) que no tuviera antecedentes de exposición laboral, tabaquismo y/o humo de leña, c) que la espirometría mostrara un $VEF_1 \geq 70\%$ del predicho, una relación $VEF_1/CVF \geq 70\%$ y reversibilidad al broncodilatador $\geq 15\%$ en condiciones estables. Que no tuvieran otras causas de enfermedad pulmonar como bronquiectasias, fibrosis quística, etcétera. El conjunto de estos criterios se consideró el estándar de oro para el diagnóstico de asma.

Se hizo el diagnóstico de EPOC en aquellos pacientes que tuvieran los siguientes criterios: a) diagnóstico establecido por su médico tratante (neumólogo y experto en EPOC), b) que contaran con exposición al humo de leña de más de 200 h/año y/o tabaquismo de más de 20 paquetes/año. La exposición al humo se determinó mediante un índice (IEHL), que se obtuvo de multiplicar el número de años de exposición por el número de horas expuesto en 24h¹⁴, en tanto que los paquetes/año se calcularon por multiplicar el número de años de haber fumado por el número de cigarrillos fumados al día y esto dividido sobre 20, c) espirometría con $VEF_1/CVF < 70\%$ y una respuesta al broncodilatador $< 15\%$ y, d) que a los pacientes no se les hubiera diagnosticado asma u otra enfermedad pulmonar.

Pruebas de función pulmonar

Tanto a los pacientes asmáticos como a los que tenían EPOC se les realizó una espirometría. Se tomó el mejor VEF_1 de cuando menos tres maniobras de espiración forzada consideradas como aceptables y reproducibles de acuerdo a los criterios de la American Thoracic Society^{15,16}.

Cuestionario

Se diseñó un cuestionario de siete reactivos, constituido por preguntas cerradas y respuestas dicotómicas (sí, no) utilizando vocabulario claro y sencillo para poder ser aplicado a cualquier sector de la población. El objetivo de las preguntas fue investigar aspectos relacionados con la historia familiar y personal de atopía, síntomas comunes en ambas enfermedades como falta de aire, silbidos, pecho apretado, edad de inicio de los síntomas, número de veces que ha ingresado a un servicio de urgencias, factores desencadenantes, diagnóstico y tratamiento pre-

vio. Cada pregunta se integró con uno a nueve incisos. A cada inciso se le asignó un peso que varió de 0 a 5 puntos, donde el 0 indica ausencia del síntoma, signo o antecedente y 5 que es muy evidente, intenso o frecuente el dato. La suma de todos los incisos de cada pregunta conformó el valor atribuido a esa pregunta y la suma del valor de todas las preguntas conformaron la calificación total del cuestionario. De modo que la calificación mínima podía ser de 3 y la máxima de 33. De acuerdo a nuestro diseño la máxima puntuación del cuestionario está orientada a detectar al paciente asmático y la mínima al que no tiene asma. Las preguntas elegidas para este fin fueron estructuradas mediante un consenso realizado por médicos de la Clínica de EPOC. Se incluyeron los síntomas más frecuentes que se presentan en ambas enfermedades. Los síntomas de mayor utilidad en los diversos cuestionarios diseñados para probar asma han sido sibilancias en los últimos 12 meses, pecho apretado, disnea espontánea, nocturna y posejercicio, así como exposición al polvo. Estas preguntas han mostrado ser muy útiles al correlacionarlas con cuestionarios previos^{8,17}. Nosotros no comparamos este cuestionario con otros. Además, no existen cuestionarios similares al nuestro, en tanto que el objetivo de éste fue diferenciar asma de EPOC. La variante de este cuestionario es darle más peso a los síntomas relacionados con asma y asignarles menor peso a los menos relacionados.

A diferencia de los cuestionarios reportados en la literatura^{8,17}, aquí se incluyeron preguntas acerca de los antecedentes familiares e historia personal de asma, pues se ha encontrado que el tener ciertas características en la infancia predicen el riesgo de tener asma en la vida adulta tales como ser mujer, tener padres asmáticos, y tener un VEF₁ bajo¹⁸.

Ceguedad

Para determinar la reproducibilidad intraobservador el cuestionario se aplicó por un entrevistador, que fue un médico residente cegado al diagnóstico. Éste aplicó el cuestionario en tres ocasiones, con una diferencia entre la primera y segunda aplicación de 4 h y entre la segunda y tercera de una semana. Para evaluar la reproducibilidad interobservador otro entrevistador que fue un médico neumólogo aplicó el cuestionario por cuarta ocasión, con una diferencia de dos semanas con respecto a la tercera entrevista del médico residente. Los cuestionarios se aplicaron por los entrevistadores personalmente en todas las ocasiones, excepto en cinco pacientes en quienes se aplicó por vía telefónica.

Análisis estadístico

Para determinar la variabilidad y concordancia intra e interobservador se utilizaron los coeficientes de variación (CV) y de correlación intraclase (CI) respectivamente. Para determinar la utilidad del cuestionario e identificar el diagnóstico de asma se hizo un análisis a través de tablas de 2x2 determinando su sensibilidad (S) y especificidad (E). Se hicieron curvas ROC con la finalidad de encontrar la mejor calificación que detectara asma con la mejor

sensibilidad y menos falsos positivos. Así como los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

RESULTADOS

Durante el estudio se obtuvieron un total de 96 cuestionarios. Se aplicaron en cuatro ocasiones diferentes a 12 pacientes con asma bronquial y a 12 con EPOC. El nivel sociocultural de los pacientes fue bajo, los 10 de los que tenían EPOC no sabían leer ni escribir ni la mitad de los asmáticos, por lo que el cuestionario fue aplicado por los investigadores en estos casos y autoaplicado en los otros, siendo contestado en su totalidad en un tiempo máximo de 10 minutos. Los pacientes acudieron a sus citas la mayor parte de las veces. Cinco pacientes no se presentaron a la 3ª y 4ª visitas, por lo que la estrategia que utilizamos en estos casos fue aplicarlos por vía telefónica. La inasistencia a la 3ª visita ocurrió en dos pacientes, uno asmático y otro con EPOC. Tres no asistieron a la 4ª visita, de los cuales, dos tenían asma.

Características generales de la población de estudio

En la Tabla I se muestran las características generales de los dos grupos de pacientes estudiados. La edad de los pacientes asmáticos fue significativamente menor que la de los pacientes con EPOC. En cuanto al género hubo un mayor número de mujeres en el grupo de asmáticos, con una relación 2:1 en comparación con los hombres, mientras que en los que tuvieron EPOC la proporción fue similar. De los pacientes con EPOC el 50% fueron fumadores con un IT de más de 20 paquetes año y el resto mujeres que estuvieron expuestas al humo de leña con un IEHL de más de 240 h/año. La función pulmonar mostró diferencias significativas entre los grupos, diferencias esperadas de acuerdo a los criterios de inclusión. La obstrucción de los pacientes con EPOC fue de diferentes grados.

Concordancia y variabilidad de los cuestionarios

En las Tablas II y III se muestran las calificaciones obtenidas de los cuestionarios a diferentes tiempos en

Tabla I. Características generales de los pacientes estudiados.

	ASMA n = 12	EPOC n = 12
	Promedio ± DE	Promedio ± DE
Edad	37.5 ± 18.6	63.9 ± 6.4 *
Sexo F/M	8/4	6/6
IT (paquetes/año)	—	23 ± 5
EHL (h/año)	—	240 ± 20
VEF ₁ %p	76 ± 5	54 ± 8*
VEF ₁ /CVF	79 ± 3	57 ± 6 *

* Prueba de "t" para muestras independientes p < 0.05

Tabla II. Calificación obtenida en las entrevistas a diferentes tiempos en pacientes con asma bronquial.

Pacientes	Edad	Calificaciones			
		Basal	4 horas	Una semana	Otro entrevistador tres semanas
1	42	30	30	29	28
2	23	27	27	25	25
3	25	26	26	26	24
4	71	23	23	21	20
5	30	23	23	24	22
6	15	23	23	23	20
7	58	22	22	20	20
8	57	21	21	21	19*
9	36	20	21	21	20
10	24	19	19	17*	17
11	11	19	19	19	21*
12	49	18	18	20	21
$\bar{X} \pm DE$	37.5 ± 18.6	22.5 ± 3.6	22.6 ± 3.5	22.1 ± 3.3	21.4 ± 2.96

* Cuestionario vía telefónica

Tabla III. Calificación obtenida en las entrevistas a diferentes tiempos en pacientes con EPOC.

Paciente	Edad	Calificaciones			
		Basal	4 horas	Una semana	Otro entrevistador tres semanas
1	57	19	18	19	18
2	68	17	15	16	15 *
3	72	14	15	16	16
4	69	14	13	13	13
5	52	13	12	13	12
6	57	12	13	10*	14
7	69	11	11	11	11
8	65	10	10	11	12
9	70	9	10	10	11
10	60	9	9	10	9
11	68	7	8	7	8
12	60	6	6	6	7
$\bar{X} \pm DE$	63.9 ± 6.4	11.75 ± 3.8	11.6 ± 3.3	11.8 ± 3.7	12.1 ± 3.2

* Cuestionario vía telefónica

pacientes con asma y EPOC, donde se observa la consistencia de los resultados por un entrevistador (basal, 4 h y una semana) y por el segundo investigador (tres semanas después) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los promedios de las cuatro calificaciones a diferentes tiempos en los dos grupos de pacientes mediante un análisis de varianza (Tabla IV). La concordancia determinada mediante el coeficiente de correlación intraclase (RI) entre la primera y segunda entrevista (Tabla V), así como entre la primera y tercera

fueron muy similares. El RI interobservador mostró una marcada diferencia entre asmáticos y los que tenían EPOC y fue de 0.48 y 0.85 respectivamente. El CV intraobservador entre la primera y segunda entrevista fue del 2% en los asmáticos y 4.5% en los de EPOC, mientras que entre la primera y tercera fue de 3 y 8.7%. El CV interobservador fue de 6 y 7.4% respectivamente. El análisis de la curva ROC (Figura 1) mostró que el mejor punto de corte para diferenciar a los asmáticos de los pacientes con EPOC se obtiene con una calificación de

Tabla IV. Calificaciones obtenidas en los cuestionarios a diferentes tiempos.

Cuestionarios	Asma* X \pm DE Calificación	EPOC** X \pm DE Calificación
1		
Intraobservador	22.5 \pm 4	11.7 \pm 4
2		
Intraobservador	22.6 \pm 4	11.6 \pm 3
3		
Intraobservador	22.1 \pm 3	11.8 \pm 4
4		
Interobservador	21.4 \pm 3	21.1 \pm 3

Anova para muestras repetidas, *p = 0.22, ** p = 0.547

La evaluación de las calificaciones obtenidas en los cuestionarios a diferentes tiempos no mostró diferencias significativas mediante un análisis de varianza en los dos grupos de pacientes.

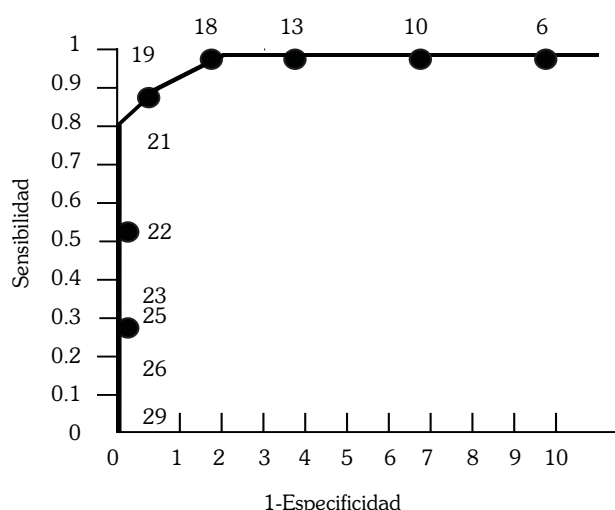


Figura 1. Curvas ROC de las calificaciones obtenidas en los cuestionarios. Se trazaron diferentes puntos de corte y se encontró que una calificación de 18 puntos o más, es la más sensible y específica para diferenciar a los asmáticos de los pacientes con EPOC.

18 puntos o más. Con esta calificación el cuestionario fue altamente sensible 100% y específico 91% para hacer el diagnóstico de asma, con valores predictivos positivo (VVP) del 91% y negativo del 100%.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la validez del cuestionario, y su utilidad como prueba diagnóstica para diferenciar los casos de asma bronquial de los de EPOC. La aplicación repetida intra e interobservador muestran una

Tabla V. Concordancia y variabilidad del puntaje obtenido en los cuestionarios a diferentes tiempos.

Entrevistas	Asma n=12		EPOC N=12	
	CV %	RI	CV %	RI
1-2				
Intraobservador	2	0.99	4.5	0.95
1-3				
Intraobservador	3	0.85	8.7	0.90
4				
Interobservador	6	0.48	7.4	0.85

CV: coeficiente de variación, RI: coeficiente de correlación intraclass. 1-2 se refiere a la 1ª y 2ª entrevista; 1-3 se refiere a la 1ª y 3ª entrevista, 4 se refiere a la entrevista aplicada por un investigador diferente a las entrevistas 1,2, y 3 y la comparación se hizo con la 3ª entrevista.

buena reproducibilidad. Nuestros resultados sugieren con una certeza del 100% que si un paciente obtiene una calificación de 18 puntos o más, realmente tiene asma y la probabilidad de no tener asma con una calificación menor de 18 es del 91%. Además, la probabilidad de que un sujeto no tenga asma cuando su calificación es menor de 18, es también del 100%; es decir, tuvo un excelente valor predictivo negativo.

Durante la fase de aplicación de los cuestionarios se introdujo una variable no prevista consistente en cinco entrevistas telefónicas. Los resultados mostraron que las calificaciones obtenidas de esta forma no contribuyeron significativamente a la variabilidad en ambos grupos. Sin embargo, es probable que este método de recolección de la información haya influido al menos parcialmente a la baja concordancia interobservador encontrada en los asmáticos. En general, los resultados obtenidos del cuestionario en pacientes asmáticos como en los que tuvieron EPOC no mostró una variabilidad importante y sólo fue un poco mayor en el segundo grupo. La posible explicación al respecto de estos hallazgos de concordancia y variabilidad pueden ser debidos a sesgo del recuerdo. La validación de cuestionarios para hacer diagnóstico de asma se ha llevado a cabo con fines epidemiológicos en población adulta e infantil en otros países^{8-10,17} y han mostrado ser sensibles (85%) y específicos (81%). La validez de contenido de las preguntas para hacer diagnóstico de asma ha sido analizada en otros estudios y se ha encontrado que, los silbidos tanto en niños como adultos tienen un peso mayor para predecirlo. En adultos,⁸ los ataques de asma, pecho apretado y disnea en reposo y posejercicio, así como el tratamiento previo instituido con broncodilatadores son los que con más frecuencia se han encontrado útiles para hacer el diagnóstico de asma. En el cuestionario que realizamos mediante un consenso de médicos neumólogos, además de incluir estos síntomas que han mostrado tener más peso, consideramos

Cuestionario para hacer diagnóstico diferencial entre Asma y EPOC.

Nombre _____ Edad _____ Expediente _____ Fecha _____

Ocupación _____ Índice tabáquico(paq/año) _____ Índice humo leña(h/año) _____

	Calificación
1. ¿Tiene algún familiar con silbido de pecho, tos y falta de aire?	Sí (2)
1.1 ¿Tiene algún familiar con asma bronquial o alguna enfermedad alérgica?	Sí (1)
2. ¿Usted ha tenido alguna vez asma bronquial?	Sí (2)
3. ¿Usted ha tenido alguna de las siguientes molestias en el último año?	
a) tos y flemas por las mañanas	Sí (0)
b) dificultad para respirar al realizar cualquier actividad o en reposo	Sí (1)
c) ha sentido el pecho apretado en cualquier momento	Sí (2)
d) ha escuchado un silbido en su pecho	Sí (3)
4. ¿A qué edad comenzó con estos síntomas?	
a) antes de los 10 años	Sí (5)
b) entre los 11 y 20 años	Sí (4)
c) entre los 21 y 30 años	Sí (3)
d) entre los 31 y 40 años	Sí (2)
e) después de los 41 años	Sí (1)
5. ¿Cuántas veces en su vida ha tenido que acudir a un servicio de urgencias por falta de aire, silbido de pecho y/o pecho apretado (ataques de asma)?	
a) ninguna	Sí (0)
b) una vez	Sí (1)
c) entre 2 y 5 veces	Sí (2)
d) entre 6 y 10 veces	Sí (3)
e) más de 10 veces	Sí (4)
6. ¿Qué factores le desencadenan los síntomas de falta de aire, silbido de pecho y/o pecho apretado?	
a) cambios de temperatura	Sí (1)
b) polvo	Sí (1)
c) aire frío	Sí (1)
d) ejercicio o esfuerzo (correr, subir escaleras)	Sí (1)
e) humo de cigarro o leña	Sí (1)
f) contacto con animales (perros, gatos)	Sí (2)
g) medicamentos como la aspirina	Sí (2)
h) trastornos emocionales	Sí (1)
i) infecciones respiratorias	Sí (1)
7. ¿Qué enfermedad le han diagnosticado cuando acude al médico por falta de aire, silbidos y pecho apretado?	
a) bronquitis crónica o enfisema pulmonar (EPOC)	Sí (0)
b) asma bronquial	Sí (1)
7.1 ¿Qué medicamentos ha recibido para su enfermedad?	
a) aerosoles (Ventolin),	Sí (1)
b) Atrovent, Combivent	Sí (0)

que la edad de inicio de la enfermedad y el número de veces que acuden a un servicio de urgencias así como la historia familiar son también muy importantes para el diagnóstico. El diagnóstico de asma basado sólo en la presencia de síntomas puede considerarse como un criterio blando, no obstante la objetividad y dureza de estos síntomas y preguntas ha sido comprobada mediante la prueba de reto con metacolina en algunos estudios^{10,17}. Nosotros no realizamos la prueba de reto farmacológica a los sujetos estudiados,

debido a que algunos de los pacientes con EPOC tenían obstrucción severa al flujo aéreo que contraindicaba la prueba. El valor de este instrumento para hacer diagnóstico de asma será mayor al aplicarlo junto con otros métodos disponibles para este fin. Las ventajas que ofrece con respecto a otros cuestionarios para pacientes asmáticos es que se trata de un instrumento sencillo, que consta de pocas preguntas, consume poco tiempo y podría utilizarse en cualquier consultorio.

REFERENCIAS

1. American Thoracic Society. *Standards for the diagnosis care of patients with chronic obstructive lung disease (COPD) and asthma*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-244.
2. American Thoracic Society. *Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema*. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-768.
3. Anthonisen NR, Wright EC, IPPB Trial Group. *Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 814-819.
4. George T, O'Connor, David Sparrow, Scott T. Weiss. *State of the Art: The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 225-252.
5. Woolcock AJ, Anderson SD, Peat JK, Du Toit JI, Zhang YG, Smith C, et al. *Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease and asthma*. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1438-1443.
6. De Vries K, Goej JT, Booy-Noord H. *Changes during 24 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitic patients*. Intern Arch Allergy 1962; 20:93-101.
7. Boushey HA, Holtzman MK, Sheller JR, Nadel JA. *Bronchial hiperreactivity*. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 389-413.
8. J Bai, Peat JK, Berry G, Marks GB, Woolcock AJ. *Questionnaire items that predict asthma and other respiratory conditions in adults*. Chest 1998;114:1343-1348.
9. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S. *Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison*. Eur Respir J 1989; 2:940-945.
10. Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders N, Wlodarczyk. *Evaluation of new asthma questionnaire*. J Asthma 1991; 28: 129-139.
11. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AA. *What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the IUATLD*. Int J Epidemiol 1989; 18:167-173.
12. Bailey WC, Richards JM, Manzella BA. *Characteristics and correlates of asthma in a university clinic population*. Chest 1990; 98: 821-828.
13. Crockett AJ, Ruffin RE, Schembri DA, Alpers JH. *The prevalence rate of respiratory symptoms in schoolchildren from two South Australian rural communities*. Aust NA J Med 1986;16: 653-657.
14. Pérez P, Regalado J, Sverre V, Paré P, Chapela R, Sansores R, Selman M. *Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican woman. A case-control study*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 701-706.
15. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry*. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1285-1298.
16. American Thoracic Society. *Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218.
17. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hooper JL, Dalton MF, et al. *Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma*. Int J Epidemiol 1996; 3: 609-615.