

PROVOCACIÓN BRONQUIAL INESPECÍFICA

Carolina Cisneros Serrano, Gonzalo Segrelles Calvo, Ana Martínez Meca

RESUMEN

La hiperrespuesta bronquial (HRB) constituye un fenómeno complejo y de origen multifactorial que se encuentra presente en diferentes procesos que afectan a las vías respiratorias, aunque es característico del asma bronquial. Viene definida por la existencia de una broncoconstricción exagerada ante determinados estímulos que se compone, a su vez, de dos aspectos diferenciados, hipersensibilidad e hiperreactividad, que pueden determinarse mediante la curva dosis-respuesta obtenida en las diferentes pruebas de provocación bronquial (PPB). En las últimas décadas se han venido realizando, fundamentalmente, PPB con estímulos directos (metacolina e histamina) por su mejor estandarización. En los últimos años se han desarrollado ampliamente nuevas PPB utilizando estímulos indirectos que han aportado nuevos conocimientos, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y monitorización del asma, así como en la patogenia de la propia enfermedad.

En el presente trabajo se abordarán tanto el fenómeno de la HRB, su patogenia y significado, como la medición de la misma mediante los diferentes métodos de provocación bronquial (directos e indirectos), la expresión y análisis de los resultados, así como su relevancia y significación clínica.

Dado que la extensión del capítulo no permite extenderse demasiado en los pormenores de las distintas PPB, se remite al lector a las normativas internacionales existentes en cada una de ellas si desea ampliar conocimientos a este respecto.

INTRODUCCIÓN

La hiperrespuesta bronquial (HRB) constituye el trastorno fisiológico más relevante del asma estando presente en su definición desde hace décadas^(1,2).

Entendemos por HRB la reacción exagerada de las vías aéreas frente a una amplia variedad de estímulos, que se manifiestan por limitación al flujo aéreo⁽³⁾. Es un fenómeno multifactorial en el que se encuentran implicados la predisposición genética y diversos factores ambientales⁽⁴⁾. Aunque es característica del asma, la HRB puede observarse en diferentes procesos, incluso en un 10% de sujetos no asmáticos ni atópicos⁽⁵⁾.

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) permiten verificar la presencia o ausencia de HRB. Se pueden realizar con una amplia variedad de estímulos, clasificándose, según el estímulo utilizado, en específicas (alérgenos o agentes ocupacionales) e inespecíficas (agentes farmacológicos o estímulos físicos). Las PPB no específicas se dividen, a su vez, en directas e indirectas, según sea el mecanismo mediante el cual el estímulo empleado induce la broncoconstricción. Así, los directos, incluirán aquellos fármacos que actúan directamente sobre las células efectoras, fundamentalmente el músculo liso bronquial, mientras que los estímulos indirectos son aquellos que actúan sobre células capaces de liberar mediadores que, a su vez provocan broncoconstricción⁽⁵⁾.

En los últimos años, han cobrado cada vez mayor importancia las PPB con estímulos indirectos como, la adenosina, el ejercicio, la hiperventilación isocápnic o el manitol^(6,7). Asimismo, se han publicado múltiples trabajos

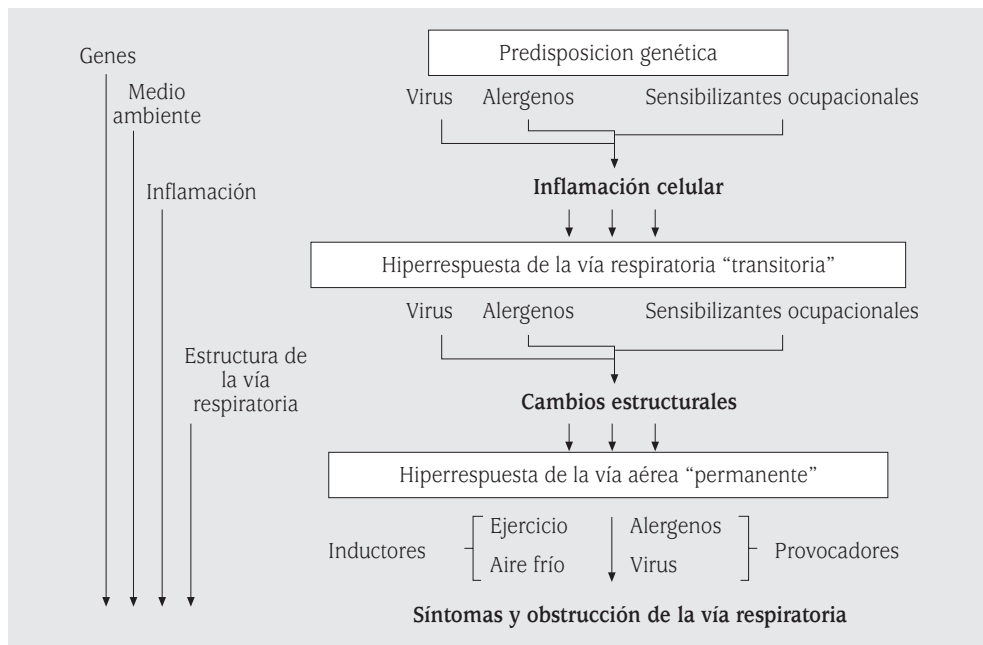


FIGURA 1. Hipótesis de la interacción entre factores genéticos y ambientales en la patogenia de la hiperrespuesta bronquial en los sujetos con asma (modificado de O’Byrne e Inman⁽⁴⁾).

que intentan aportar algo de luz sobre la imperfecta relación existente entre los fenómenos de inflamación- remodelación presentes en el asma y el fenómeno de la HRB.

PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

Se entiende por hiperrespuesta bronquial (HRB), el estrechamiento excesivo que tiene lugar en la luz del bronquio producido por la contracción del músculo liso presente en su pared, tras la exposición a determinados estímulos de diversa naturaleza que en condiciones normales no desencadenan dicho estrechamiento⁽⁴⁾.

Sabemos que la HRB es muy compleja y que sus mecanismos determinantes no se conocen en profundidad, pero se han relacionado tanto con aspectos inherentes al sujeto (predisposición genética), como con alteraciones estructurales en la propia mecánica ventilatoria pulmonar y la presencia de factores de exposición medioambiental, tales como la atopia

y el tabaquismo⁽⁵⁾. Por lo que respecta a su patogenia, la HRB en el caso del asma, vendría determinada en parte por el proceso inflamatorio característico de la misma, aunque éste no sería el único⁽⁸⁾, pues como se ha comentado con anterioridad, estarían implicados factores genéticos y medioambientales⁽⁵⁾ (Fig. 1).

En los últimos años se ha profundizado mucho en el fenómeno denominado “remodelación bronquial” presente en las vías respiratorias de los sujetos con asma. Así, se ha visto que la HRB se deriva de los cambios estructurales que experimenta el tracto respiratorio como consecuencia de lo que se denomina “ciclo inflamación-remodelación”⁽⁹⁻¹¹⁾ (Tabla 1).

Componentes de la hiperrespuesta bronquial

Cabría pensar que, por una parte, debe existir un mecanismo responsable de la HRB que está presente en los sujetos asmáticos y no en los normales, responsable del componente de “hipersensibilidad” (o la existencia de con-

TABLA 1. Cambios estructurales y funcionales en las vías respiratorias del asmático y su implicación en la patogenia de la hiperrespuesta bronquial

Cambios estructurales

- Engrosamiento interno de la pared de la vía respiratoria (secreciones en la luz bronquial)
- Engrosamiento de la adventicia
- Engrosamiento de la capa muscular
- Hipertrofia e hiperplasia del MLVR
- Depósito de tejido conectivo
- Engrosamiento-fibrosis de todas las capas

Cambios funcionales

- Disminución del calibre vascular de la vía respiratoria y amplificación del acortamiento del MLVR
- Aumento del acortamiento del MLVR por disminución de las cargas estáticas y dinámicas
- Incremento de la fuerza del músculo liso
- Aumento de la fuerza radial del MLVR
- Disminución de la distensibilidad de la vía respiratoria y adaptación del MLVR a longitudes cortas

MLVR: músculo liso de la vía respiratoria. Tomado de Perpiñá⁽¹¹⁾.

tracción ante concentraciones de estímulo más bajas que en condiciones de normalidad); pero, por otra, debe existir otro mecanismo que explique los cambios que se producen en la HRB en los sujetos asmáticos en los diferentes periodos de evolución de la enfermedad, responsable, a su vez, del componente de “hiperreactividad” (entendido como el desarrollo de una mayor respuesta contráctil)⁽¹²⁾ (Fig. 2).

Para entender mejor los factores que contribuyen al desarrollo de la HRB, se ha propuesto un modelo simplificado dividido en dos componentes: el componente “persistente” y el componente “variable”⁽¹³⁾. En dicho modelo, al componente persistente se le atribuyen los cambios estructurales en la vía aérea derivados de la remodelación que tiene lugar en aquellos sujetos con un asma más grave y de más larga evolución. Dichos cambios producirían una alteración de la arquitectura de las vías aéreas engrosándolas, disminuyendo su *compliance* y estrechándolas, lo que provocaría un mayor grado de constricción y cierre, ante un estímulo contráctil. Al otro componente, el variable, se le atribuye una relación con los fenómenos de inflamación que son variables en el tiempo

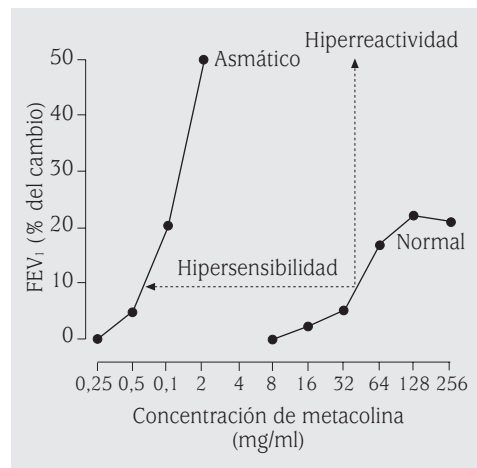


FIGURA 2. Cambios en el FEV₁ producidos tras la inhalación de concentraciones crecientes de metacolina en un sujeto sano y en un asmático. El desplazamiento hacia la izquierda de la curva obtenida en el asmático refleja la hipersensibilidad, y su mayor pendiente, la hiperreactividad (tomado de Perpiñá⁽¹¹⁾).

y están influenciados por diversos factores o desencadenantes (alérgenos, infecciosos, tratamientos). No obstante, dichos componentes

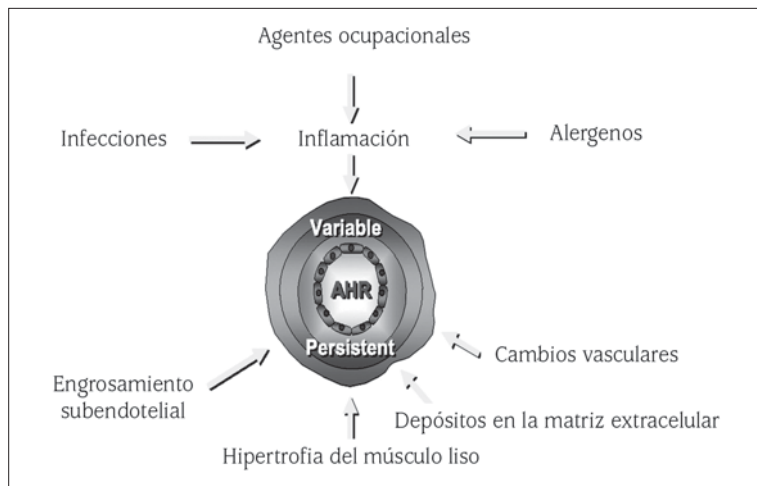


FIGURA 3. Factores que intervienen en el componente persistente y variable de la HRB (tomado de Busse⁽¹³⁾).

estarían interrelacionados o serían dependientes entre sí como parte del ciclo inflamación-remodelación (Fig. 3).

De manera algo simplista o arbitraria, se ha sugerido que el efecto causado por los estímulos “directos” (que producen broncoconstricción actuando directamente sobre las células implicadas, músculo liso, independientemente de la presencia de inflamación) se relacionaría más con los cambios estructurales que vendría a traducir o a identificar el componente persistente achacable a la HRB. Por otro lado, los estímulos “indirectos” (que actuarían estimulando células que, mediante otros mediadores, provocarían indirectamente la broncoconstricción, en presencia de inflamación) traducirían mejor el denominado componente variable de la HRB⁽¹³⁾.

FUNDAMENTOS TÉCNICOS DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL INESPECÍFICAS

Las PPB se realizan principalmente administrando el estímulo por vía inhalatoria.

La inhalación del fármaco se realiza mediante su aerosolización generada por un sistema de nebulización. Un aerosol es una suspensión estable de partículas sólidas y líquidas en el aire o en un gas que puede ser inhalado, y de cuyas características físicas de-

penderá que sus partículas alcancen o no las vías respiratorias.

Los factores que más van a influir en que los aerosoles lleguen adecuadamente a la vía aérea son⁽⁵⁾:

- El diámetro de la mediana de la masa aerodinámica. Es el diámetro en torno al que la masa de aerosolización se distribuye por igual y, en condiciones óptimas, debe situarse entre 1 y 5 μm . De lo contrario, la mayor parte del aerosol se depositaría únicamente en las vías altas (diámetro > 5 μm) o se exhalaría durante la maniobra de espiración (diámetro < 0,5 μm).
- El débito de salida o cantidad de aerosol generada por unidad de tiempo. Los nebulizadores más comúnmente utilizados en las PPB son los denominados nebulizadores de chorro, que generan por atomización neumática una aerosolización heterodispersa cuyo flujo puede variar en función de la cantidad y concentración del líquido a nebulizar, así como la presión aplicada al sistema.

Todos estos aspectos técnicos deben ser manejados con minuciosidad, pues se ha comprobado que existe una gran variabilidad entre los nebulizadores utilizados en los distintos laboratorios de función pulmonar, incluso los de un mismo tipo⁽¹⁴⁾. Se recomienda, por tanto, la

TABLA 2. Diferentes estímulos utilizados en las pruebas de provocación bronquial inespecífica

- A. Métodos directos:
- a. Metacolina
 - b. Histamina
 - c. Prostaglandinas
- B. Métodos indirectos:
- a. Estímulo físico:
 - Ejercicio físico
 - Respiración voluntaria isocapnica simple
 - b. Estímulo farmacológico:
 - Adenosina monofosfato (AMP)
 - Propranolol
 - Kininas
 - Factor activador de plaquetas
 - Ozono
 - Aspirina
 - Alérgenos

realización rutinaria de calibraciones del sistema, ya que la validez de los resultados va a depender de que las partículas alcancen el árbol bronquial y que lo hagan en cantidad suficiente para provocar broncoconstricción⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Las diversas normativas^(5,15,18,19) coinciden en que: el flujo del generador de partículas no debe ser excesivo, el flujo más recomendable debe oscilar entre 6-8 L/min, el volumen de líquido depositado en el nebulizador ha de ser siempre el mismo para cada concentración y suficiente para asegurar el número de inhalaciones o el tiempo de la prueba, y el diámetro óptimo de las partículas ha de ser entre 1-5 micras.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Los métodos de provocación bronquial se dividen según el estímulo utilizado en métodos directos e indirectos. A continuación se describen los más utilizados y mejor estandarizados.

TABLA 3. Ventajas y desventajas de los diferentes métodos de provocación bronquial⁽³⁷⁾

Medida	Directos	Indirectos
Contracción		
músculo liso	+++	++
Calibre vía	+++	±
Inflamación	++	++++
Dosis necesaria	Baja	Alta
Limitación dosis	No	Sí
Sensibilidad	Alta	Baja
Especificidad	Pre-test	Alta
Diagnóstico	Excluye	Confirma, específico para AIE

Los métodos directos incluirán aquellos fármacos que actúan directamente sobre las células efectoras, fundamentalmente el músculo liso bronquial, mientras que los estímulos indirectos son aquellos que actúan sobre células capaces de liberar mediadores que, a su vez, provocan broncoconstricción. La clasificación de los métodos se recoge en la tabla 2. Las ventajas y desventajas de cada uno de los métodos los resumimos en la tabla 3⁽³⁷⁾.

Para la realización de la técnica es necesario personal cualificado y la supervisión de un médico, dado que estas sustancias pueden provocar broncoconstricción, es imprescindible contar con un equipo de soporte vital avanzado y medicación broncodilatadora. La mayoría de los efectos secundarios son transitorios e incluyen sibilancias, tos, disnea aunque lo habitual es que no se produzcan.

Previa a la realización de la prueba, se debe realizar una lista de los medicamentos que toma el paciente, ya que pueden reducir la respuesta broncoconstrictora de la vía aérea y el periodo previo a la prueba en que dejó de tomarlo. Existen otra serie de factores que pueden aumentar la respuesta de la vía aérea, como: exposición ambiental, sensibilización ocupacional, infección respiratoria, polución

TABLA 4. Principales factores que alteran la respuesta bronquial⁽³⁾

Factor	Intervalo libre recomendado
Humo del tabaco	2 horas
Beta-adrenérgicos inhalados	
Acción corta	12 horas
Acción larga	24 horas
Bromuro de ipratropio	12 horas
Teofilinas orales	24-48 horas
Cromonas	48 horas
Antihistamínicos H1	72 horas
Terfenadina, ceterizina, loratadina	5 días
Astemizol	30 días
Contaminantes atmosféricos	1 semana
Vacunas con virus atenuados	3-6 semanas
Infecciones respiratorias víricas	6 semanas
Sensibilizantes ocupacionales	3 meses

aérea, humo del cigarro e irritantes químicos, que debemos conocer para evitar los errores en la interpretación de la prueba⁽³⁾. En la tabla 4 se recogen los principales factores que alteran la respuesta bronquial.

Dentro de los estímulos directos, las sustancias más usadas han sido la metacolina y la histamina, ambos con un mecanismo de acción comparable y, dentro de los indirectos el manitol, disponible en cápsulas duras precargadas con polvo seco administradas mediante un inhalador, que no precisan de un aparataje diferente del utilizado para las PPB con estímulos directos, lo que facilita que la prueba pueda realizarse en la mayoría de laboratorios de función pulmonar. Los otros métodos indirectos precisan de unos equipos determinados no siempre al alcance de todos los laboratorios de función pulmonar.

Si se trata de metacolina o histamina, es necesario preparar las disoluciones de las diferentes concentraciones a administrar. Una vez preparada la disolución, se debe conservar en

nevera a 4°C sabiendo que, tras 2-3 meses, los fármacos pierden un 10% de su efectividad.

Cuando la forma de administración es mediante nebulizadores, deberemos tener en cuenta que los principales factores de entrada del fármaco son el tamaño de la partícula y el flujo que generamos; el mayor depósito pulmonar se consigue con particular de entre 3-4 micras. El flujo habitual es de unos 6-8 L/min.

Aunque todos ellos tienen resultados similares, los más utilizados y aceptados en la literatura son:

- El método con reservorio o de inhalación intermitente, fue descrito inicialmente por Chai et al.⁽¹⁹⁾, consistiendo la técnica de administración en la realización de 5 inhalaciones profundas de las concentraciones preparadas utilizando un sistema de generación de aerosol, conectado a un reservorio que actúa como dosímetro. Se suele usar el modelo DE Vilbiss 646. En el caso de no disponer de dosímetro, la cantidad de sustancia administrada puede expresarse en número de inhalaciones (una unidad inhalatoria es la cantidad de sustancia administrada mediante la inhalación de una solución que contenga una concentración de 1 mg/ml). Su ventaja consiste en su mayor precisión en la liberación de la dosis de aerosol y su principal inconveniente es su complejidad técnica, aunque está considerado como un método preciso y reproducible.

Conviene saber que la maniobra de inhalación profunda utilizada en este protocolo puede tener un efecto broncoprotector en sujetos sanos o con grados leves de HRB, de modo que podría subestimar la hiperrespuesta bronquial. Para evitar este problema, se ha propuesto la realización de maniobras inhalatorias submáximas⁽¹⁷⁾. La *American Thoracic Society* (ATS) ha modificado la secuencia de administración del estímulo cuadruplicando, en vez de duplicando, la dosis de inicio del fármaco⁽¹⁵⁾.

- El método de generación continua o de respiración a volumen corriente, descrito por Cockcroft et al.⁽²⁰⁾, consiste en la inhalación continua a volumen corriente durante dos minutos, de concentraciones progresivamente crecientes de una sustancia broncoconstrictora, duplicándose las dosis. Se puede acortar el protocolo teniendo en cuenta la clínica del paciente y su tratamiento, así como la respuesta obtenida en cada concentración administrada⁽²¹⁾. Su principal ventaja estriba en su simplicidad, pero aporta menos precisión que el dosímetro aunque también se considera reproducible. Se suele utilizar el nebulizador Wright y se precisa el doble de cantidad de fármaco a aerosolizar.

Dentro de los métodos farmacológicos, la metacolina y el monofosfato de adenosina (AMP) son comparables e igualmente útiles, para comprobar el control del asma con la medicación, en este caso el AMP es más útil para comprobar el efecto antiinflamatorio de la medicación⁽²²⁾. Existe una buena correlación entre los diferentes métodos de medida de la HRB (manitol, metacolina, AMP y ejercicio). En el caso del manitol, que se administra en polvo seco a diferentes dosis, los fármacos utilizados en el tratamiento del asma modifican la respuesta al mismo. Por tanto, el manitol se puede utilizar también, para la monitorización del tratamiento. La HRB al manitol se ha relacionado con el asma activo, no controlado con la medicación.

Dentro de los métodos físicos, nos centraremos en el ejercicio. En la prueba de esfuerzo⁽³⁾, las variables que determinan la broncoconstricción post-esfuerzo son: el volumen minuto conseguido, la humedad del aire inspirado y la temperatura del aire inspirado. La combinación de estas tres variables determina el grado de broncoconstricción.

La respuesta de broncoconstricción por el ejercicio puede estar modificada por otros factores, como: la forma de ventilación nasal o bucal, la intensidad y duración del trabajo, el intervalo con que se repite el ejercicio, la premedicación (especialmente con la toma

previa de agonistas beta-2-adrenérgicos) y el entrenamiento previo.

Existen varios protocolos relacionados con el ejercicio:

- Protocolo del tapiz rodante.
- Protocolo de bicicleta ergométrica, test incremental.
- Protocolo de rampa o triangular.

Durante la realización de la prueba medimos, tanto en reposo como durante el ejercicio, el volumen espirado, el consumo de oxígeno, el cociente respiratorio, la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno.

La prueba se debe suspender en caso de disnea importante, clínica compatible con "angor", mareo, signos de mala perfusión periférica, extrasístoles ventriculares e hipertensión arterial con TAS > 260 mmHg.

La provocación bronquial por ejercicio tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico de asma inducido por el ejercicio y es útil para la valoración de la efectividad del tratamiento⁽²²⁾.

MEDIDA DE LA RESPUESTA

Principales parámetros

El parámetro ideal para analizar la obstrucción de las vías aéreas desencadenada durante una prueba de provocación bronquial debería ser sensible, reproducible, no invasivo, capaz de diferenciar el lugar de la obstrucción (pequeña o gran vía aérea), y de fácil ejecución⁽³⁾. Entre los parámetros disponibles para medir la respuesta broncoconstrictora destacan el FEV₁ y el flujo espiratorio máximo (PEF), que informan sobre todo de lo que tiene lugar a nivel de grandes vías aéreas. Por otro lado, los flujos instantáneos (FEF_{75%}, FEF_{50%}, FEF_{25%}) y los mesoespiratorios (FEF_{25-75%}) orientan sobre lo que ocurre en las vías de menor calibre. Las resistencias de las vías aéreas (Raw) y la conductancia específica de las vías aéreas (SGaw), medidas mediante pletismografía, se encuentran en una posición intermedia.

Aunque existe controversia en cuanto al mejor parámetro a utilizar en la medida de

la HRB, la variable más empleada es el FEV₁, puesto que es muy reproducible (coeficiente de variación < 8%), de fácil realización y no precisa de un equipo demasiado complejo. Además, se ha considerado que es el parámetro que mejor discrimina entre asmáticos y sanos aunque, en su realización se requiere de maniobras de espiración forzada que pueden inducir, por sí mismas, variaciones en el calibre de las vías aéreas⁽¹⁵⁾. Posee una gran especificidad pero una menor sensibilidad.

En cuanto al resto de variables antes mencionadas, poseen una menor reproducibilidad y sensibilidad que el FEV₁. En cualquier caso, hay que recordar que las maniobras de la espirometría (sobre todo de la realizada en condiciones basales) deberán ser efectuadas siguiendo los estrictos criterios preestablecidos en las diferentes normativas pues, de lo contrario, una maniobra inadecuada puede proporcionar un resultado falso positivo o falso negativo⁽¹⁵⁾.

Expresión y análisis de la curva dosis-respuesta

La interpretación de la provocación bronquial se lleva a cabo relacionando la intensidad del estímulo y la respuesta observada mediante la construcción de una curva dosis-respuesta (CDR). Consiste en la representación en escala semilogarítmica de la dosis o concentración del fármaco empleado en el eje de abscisas, mientras que la respuesta obtenida se sitúa en el eje de ordenadas. Las diferentes aproximaciones al análisis de la curva dosis-respuesta se basan en el estudio de la sensibilidad, de la reactividad y de la respuesta máxima. Todas ellas muestran distintos aspectos de su morfología.

Umbral o sensibilidad

La respuesta broncoconstrictora se mide generalmente con la PD₂₀ (o PC₂₀), que expresa la dosis (o concentración) de fármaco capaz de provocar un descenso en el FEV₁ del 20%. Se ha elegido este punto de corte, puesto que representa una caída dos veces superior al coeficiente de variación intrasujeto del FEV₁⁽⁵⁾.

El cálculo de la PD₂₀ se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$PD_{20} = \text{Antilog} \cdot \frac{(20 - R_1) \times (\log \cdot D_2 - \log \cdot D_1)}{R_2 - R_1} + \log \cdot D_1$$

(D₁: dosis previa a la caída del FEV₁; D₂: primera dosis con una caída del FEV₁ ≥ 20%; R₁: % de caída del FEV₁ después de D₁; R₂: % de caída del FEV₁ después de D₂).

Según sea la PD₂₀ o PC₂₀ obtenida, se puede clasificar el grado de HRB en normal, leve, moderada o grave, aunque existen diferencias a este respecto, según las distintas normativas. Se considera una prueba negativa cuando la PC₂₀ > 16 mg/ml⁽¹⁵⁾. La expresión de la HRB mediante la PD₂₀ o PC₂₀ muestra el umbral o sensibilidad de la vía aérea, es decir, la dosis o concentración mínima que desencadena una respuesta excesiva, pretendiendo así discriminar entre sujetos con y sin HRB. Generalmente se entiende la PD₂₀ como sinónimo de hiperreactividad, cuando en realidad indica “hipersensibilidad”. Pero la PD₂₀ no siempre resulta ser el parámetro más adecuado para valorar la gravedad del asma, pues no mide la intensidad de la respuesta y mantiene una relación imprecisa con la expresión clínica del asma^(20,23).

Reactividad

Una evaluación integrada de la totalidad de puntos de la CDR podría describir de una manera más fiable y útil la broncomotricidad de la vía aérea. Así, se propuso estudiar no solo la dosis umbral sino la pendiente de la curva o “reactividad”.

El grupo de Woolcock⁽²⁴⁾ describió el *índice de distribución normalizada (iPDR)* para el estudio de la pendiente de la curva. Dicho parámetro aportaba información adicional a la PD₂₀, pudiendo obtenerse en la mayoría de los sujetos (incluso en los que no era posible cuantificar la PD₂₀ por no presentar una caída del FEV₁ suficiente). Además, discriminaba mejor a los sujetos según sus antecedentes respiratorios.

En general, el análisis de la reactividad bronquial determina la pendiente con la que

se produce la caída del FEV₁ ante el aumento consecutivo de la dosis del fármaco broncoconstrictor^(5,11). Así, la expresión hiperreactividad bronquial haría referencia a aquellos pacientes con una curva dosis-respuesta de pendiente muy pronunciada (Fig. 4).

En las últimas décadas, se han propuesto diversos índices de reactividad bronquial, todos ellos miden de manera diferente la pendiente de caída de la CDR.

O'Connor et al.⁽²⁵⁾ describieron el *índice dose-response slope* (DRS), que corresponde a la pendiente de la recta cuyo origen es el porcentaje de caída del FEV₁ post-diluyente y cuyo final es la respuesta a la dosis final o a la dosis que produce una caída del FEV₁ > 20 %.

Otro parámetro es el índice continuo de respuesta (CIR) que normaliza a la expresión anterior, ya que es el logaritmo de la DRS⁽²⁶⁾. Por último, se ha propuesto el índice de reactividad bronquial (BRI), (10 + (Log caída FEV₁/dosis)), que constituye otra forma de expresar la reactividad⁽²⁶⁾.

No obstante, existen discrepancias en la literatura sobre la forma más idónea de medir la reactividad y la sensibilidad de las vías aéreas, así como la relación entre ambas^(27,28). Se ha visto que el análisis de estos índices valora mejor la intensidad de la broncoconstricción, así como la gravedad del asma, aunque existe controversia en cuanto a su capacidad para discriminar entre sujetos asmáticos y no asmáticos⁽²⁹⁾. Recientemente, García-Río et al.⁽³⁰⁾ han descrito su utilidad como medida complementaria al análisis de sensibilidad bronquial en la identificación de enfermos con asma, así como su relación con la gravedad del asma y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)⁽³¹⁾.

Respuesta máxima

En las curvas dosis-respuesta, se acepta la existencia de una meseta o *plateau* cuando no se objetivan caídas de FEV₁ > 5 % después de las tres dosis de metacolina más altas. El nivel de meseta viene dado por el grado de obstrucción al que se detecta la respuesta máxima, y

se calcula mediante la media aritmética de las caídas del FEV₁ en los puntos que forman la CDR. La utilización de la respuesta máxima en la práctica clínica habitual, resulta muy difícil, ya que se necesitan dosis altas de fármaco y la provocación se suele suspender cuando la caída del FEV₁ se sitúa en torno al 60 %. Así, una respuesta máxima ausente o elevada se interpreta como una posible broncoconstricción grave.

INTERPRETACIÓN

Mediante estudios epidemiológicos o clínicos, se ha determinado la dosis que produce un cambio dos veces superior al coeficiente de variación del parámetro de medida empleado (en este apartado desarrollaremos los parámetros de medida más utilizados), habitualmente el FEV₁. En los casos en que utilicemos el FEV₁ se acepta como punto de corte el descenso del 20 % (PD₂₀FEV₁) tras la administración de un broncoconstrictor. En el caso de la prueba con manitol se calcula el PD₁₅, lo que es lo mismo que un punto de corte con un descenso del 15 % del FEV₁. Los límites establecidos son arbitrarios para intentar dar la mayor sensibilidad y especificidad posible. Los asmáticos presentan una concentración de agentes broncoconstrictores (histamina o metacolina) que causan una PD₂₀ con una concentración menor de 8 mg/dl, mientras en muchos no asmáticos la concentración necesaria es mayor de 16 mg/dl. Entre estos dos niveles queda un cierto nivel de solapamiento en la que es difícil de diferenciar entre asmáticos y no asmáticos.

Los pacientes con una respuesta positiva con < 8 mg/dl se pueden clasificar en:

- Hiperrespuesta ligera: PC₂₀ entre 8 y 2 mg/dl.
- Hiperrespuesta moderada: PC₂₀ entre 0,25 y 2 mg/dl.
- Hiperrespuesta grave: PC₂₀ < 0,25 mg/dl.

RELEVANCIA CLÍNICA: INDICACIONES

Las pruebas de provocación bronquial son una práctica rutinaria en la clínica, aplicada tanto para el diagnóstico como para el

seguimiento y control del asma. Aunque la hiperrespuesta bronquial constituye un rasgo característico del asma, se ha demostrado que no es exclusiva de ésta. Describiremos a continuación las indicaciones más relevantes. En la tabla 5 se muestran las indicaciones y contraindicaciones de las PPB.

Indicaciones de la provocación bronquial inespecífica

Diagnóstico diferencial de la hiperrespuesta bronquial

Estudios epidemiológicos llevados a cabo sobre grandes grupos de población han identificado una amplia variedad en la respuesta bronquial, tanto en asmáticos como en sujetos sanos y con otras enfermedades. Así, se ha detectado un aumento de la reactividad bronquial en pacientes con EPOC, fibrosis quística, bronquiectasias, rinitis, sarcoidosis e insuficiencia cardíaca⁽³²⁻³⁴⁾. Además, se ha documentado hiperrespuesta bronquial hasta en un 10 % de sujetos sanos. Por otro lado, hay que tener en cuenta que, entre los sujetos con HRB, la prevalencia de asma es tan solo de un 47-52 %. Si a este hecho unimos que la HRB en el asma se comporta de manera intermitente, habrá que tener presente que, en ocasiones, los asmáticos muestran una respuesta bronquial disminuida como, por ejemplo, cuando se encuentran en fase estable, asma ocupacional fuera del ambiente laboral o sujetos no expuestos durante largo tiempo a sus agentes desencadenantes⁽³⁾.

Utilidad en el diagnóstico de asma

El diagnóstico de asma se fundamenta en la sospecha clínica (presencia de tos persistente, disnea, opresión torácica y/o sibilancias) y la demostración de la variación en el calibre de las vías aéreas (espirometría con prueba broncodilatadora). Pero los síntomas de asma son comunes a muchas enfermedades respiratorias y no dejan de ser subjetivos y de difícil cuantificación. Por otro lado, en muchos pacientes con asma, no se logra identificar obstrucción ni reversibilidad en la espirometría y hoy en

TABLA 5. Indicaciones y contraindicaciones de las pruebas de provocación bronquial⁽³⁾

Indicaciones

- Diagnóstico de pacientes con historia clínica indicativa de asma y espirometría normal con prueba broncodilatadora negativa
- Evaluación de medidas preventivas en enfermedades con hiperreactividad bronquial (HRB)
- Estudio de atopia y neumonitis por hipersensibilidad
- Descartar HRB en pacientes con infección respiratoria o inmunización reciente
- Estudio de HRB en fumadores o expuestos a otros tóxicos
- Estudio de HRB en otras enfermedades diferentes al asma (EPOC, la sarcoidosis, fibrosis quística, enfermedades del tejido conectivo, etc.)
- Valoración de HRB secundaria a enfermedades de la infancia (fistula traqueoesofágica corregida quirúrgicamente, displasias broncopulmonares secundarias a ventilación mecánica por distrés, etc.)
- Estudio epidemiológico de agentes laborales y polucionantes, estudios médico legales

Contraindicaciones absolutas

- Limitación severa al flujo aéreo medido como un FEV₁ menor al 40 % del teórico
- Cardiopatía isquémica, IAM o ANGOR inestable, o accidente cerebro-vascular en los últimos 3 meses
- Arritmias severas
- Aneurisma arterial
- Hipersensibilidad a histamina o fármacos colinomiméticos

Contraindicaciones relativas

- Limitación moderada de la vía aérea (FEV₁ < 60 %)
- Agudización asma
- Hipertensión arterial no controlada
- Embarazo
- Epilepsia que requiere tratamiento

día carecemos de un “patrón oro” para el diagnóstico de esta enfermedad.

Aunque la base patogénica del asma es la inflamación, los métodos para medir o demostrar la existencia de la misma son numerosos (presencia de eosinófilos en el esputo inducido, medición de óxido nítrico en el aire exhalado, lavado broncoalveolar o biopsia bronquial), pero de difícil acceso, hoy por hoy, en la práctica clínica habitual. Así pues, la provocación bronquial sigue siendo una herramienta de apoyo muy utilizada en el diagnóstico del asma bronquial. La provocación bronquial inespecífica posee un elevado valor predictivo negativo, por lo que, en realidad, resulta más útil para descartar el diagnóstico de asma que para confirmarlo siendo, por tanto, su indicación principal el excluir asma cuando existe sospecha clínica y la espirometría es normal. Pero el hecho de que no permita establecer un diagnóstico definitivo de asma, no le resta utilidad, puesto que puede alcanzar una alta rentabilidad si se acompaña de una importante sospecha clínica.

Podemos considerar que, en presencia de síntomas recientes y realizando técnicas de volumen corriente o mediante dosímetro, una $PC_{20} < 1 \text{ mg/ml}$ (considerada un grado de HRB moderada) alcanza una especificidad y un VPP cercano al 100%⁽³⁵⁾, sobre todo con una probabilidad clínica pre-test elevada⁽³⁶⁾. En este punto hay que considerar que los métodos directos son más sensibles y menos específicos que los indirectos. Asimismo, podemos afirmar que los métodos indirectos serían los de elección en el caso de sospecha de asma inducida por ejercicio⁽³⁷⁾.

Papel en el control del asma

Algunos estudios han demostrado la utilidad de la hiperrespuesta bronquial como guía para adecuar el tratamiento en el seguimiento del asma⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Se podría considerar como un indicador de la eficacia del tratamiento antiinflamatorio en aquellos pacientes en los que se logre revertir la hiperrespuesta. El famoso estudio AMPUL⁽⁴⁰⁾ ya demostró una mejoría en

el control de los pacientes utilizando una estrategia de ajuste de dosis basada en la mejoría de la HRB. A este respecto se ha visto que resultan más útiles las PPB con agentes físicos, como el ejercicio o el frío, que los agentes químicos que son los más utilizados en investigación.

Pero un aspecto a tener en cuenta en este campo, es el hecho de utilizar como medida de la HRB los índices de reactividad más que los de sensibilidad de las vías aéreas, ya que parecen reflejar de forma más adecuada la gravedad de la respuesta^(25,26,31).

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V. Guía española para el manejo del asma GEMA. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl. 7): 2-35.
2. GINA 2006. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. <http://ginasthma.com>.
3. Valencia Rodríguez A, Casan Clara P, Perpiñá Tordera M, Sebastián Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. http://www.separ.es/doc/publicaciones/normativa/normativa_004.pdf
4. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. Chest. 2003; 123: 411S-6S.
5. Pellicer Ciscar C. Estudio de la hiperrespuesta bronquial. Estímulos directos. En: Perpiñá Tordera M, García-Río F, eds. Curso SEPAR de FMC en asma. Curso 2. Madrid: Sanitaria 2000; 2006. p. 35-49.
6. Joos GF, O'Connor B. Indirect airway challenges. Eur Respir J. 2003; 21: 1050-68.
7. Anderson SD. Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine and mannitol. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14: 39-45.
8. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway responsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. Thorax. 1998; 53: 992-8.
9. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. Am Rev Respir Dis. 1989; 139: 242-6.
10. Wang L, McParland BE, Paré PD. The functional consequences of structural changes in the airways. Implications for airway hyperresponsiveness in asthma. Chest. 2003; 123: 356S-62S.

11. Perpiñá M. Hiperrespuesta bronquial en el asma. Patogenia y medición. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 (Supl5): 8-13.
12. Perpiñá Tordera M. Repercusión clínica y funcional. En: Sobradillo Peña V, Viejo Bañuelos JL, eds. *Inflamación y remodelado en los procesos obstructivos respiratorios*. Madrid: Medical&Marketing Communications; 2003. p. 83-95.
13. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138 (2 Suppl): 4S-10S.
14. Pellicer Ciscar C, Sanchís Aldas J. Prueba de provocación farmacológica bronquial. Hiperreactividad bronquial inespecífica. En: *Monografías Clínicas en Neumología*. Barcelona: Doyma; 1993. p. 99-115.
15. American Thoracic Society Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 309-29.
16. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods. Direct challenges. *Clin Allergy Immunol*. 2003; 24: 19-26.
17. Todd DC, Davis BE, Smycniuk AJ, Cockcroft DW. Importance of dosimeter calibration method on nebulizer output. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94: 45-47.
18. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993; 6 (Suppl 16): 53-83.
19. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 1975; 56: 323-7.
20. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977; 7: 235-43.
21. Cockcroft DW, Marciniuk DD, Hurst TS, Cotton DJ, Laframboise KF, Mc Nab BD, et al. Methacholine challenge: test-shortening procedures. *Chest*. 2001; 120: 1857-60.
22. Anderson S. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010; 138: 25S-30S.
23. Josephs LK, Gregg Y, Mulle MA, Holgatem ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 350-7.
24. Peat JK, Salomé CM, Berry G, Woolcock AJ. Relation of dose-response curves to methacholine. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 136: 1412-7.
25. O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, Segal M, Weiss S. Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for population studies. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1412-7.
26. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relationships of bronchial responsiveness assessed by methacholine to serum IgE, lung function, symptoms, and diagnoses in 11-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90: 376-85.
27. Perpiñá M, Pellicer C, Marco V. Sensibilidad y reactividad bronquial en los sujetos asmáticos: su interrelación y significado. *Arch Bronconeumol*. 1986; 22: 223-6.
28. Prieto L, Bertó JM, López San Martín M, Peris A. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. Análisis de la relación entre sensibilidad, reactividad y respuesta máxima. *Arch Bronconeumol*. 1993; 29: 57-63.
29. Cockcroft DW, Berscheid BA. Slope of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial responses to inhaled histamine. *Thorax*. 1983; 38: 55-61.
30. García-Río F, Mediano O, Ramírez M, Viñas A, Alonso A, Álvarez-Sala R, et al. Usefulness of bronchial reactivity analysis in the diagnosis of bronchial asthma in patients with bronchial hyperresponsiveness. *Respir Med*. 2004; 98: 199-204.
31. Cisneros C, García-Río F, Romera D, Villasante C, Girón R, Ancochea J. Bronchial reactivity indices are determinants of Elath-related quality of life in patients with stable asthma. *Thorax*. 2010; 65: 795-800.
32. Mellis CM, Levison H. Bronchial reactivity in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1978; 61: 446-50.
33. Mallory GB, Chaney H, Mutich RL, Motoyama EK. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopul-

- monary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 11: 8-14.
34. Sanashall PD, Chug KF. Airway obstruction and bronchial hiperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 945-56.
 35. Cockcroft D, Murdock K, Berscheid B, Gore B. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college student. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 103: 363-70.
 36. Perpiñá M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macián V. Prognostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. *Chest.* 1993; 104: 149-54.
 37. Cockcroft D. Direct challenge tests. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138 (2 Suppl): 18S-24S.
 38. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy.* 1988; 18: 165-76.
 39. Woolcock AJ, Jenkins CR. Assessment of bronchial responsiveness as a guide to prognosis and therapy in asthma. *Med Clin North Am.* 1990; 74: 753-65.
 40. Sont JK, Willems LN, Bel EH, Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1043-51.
 41. Prieto L, Gutiérrez V, Morales C. Maximal response plateau to methacholine as a reliable index for reducing inhaled budesonide in moderate asthma. *Eur Respir J.* 1999; 13: 1236-44.