

# Características de la respuesta de las vías aéreas a la inhalación de concentraciones altas de metacolina en pacientes con rinitis y PC20 en rango asmático

L. Prieto, J. Manuel Bertó, A. Peris\* y M.D. Hernández\*

Unidad de Alergia (Servicio de M. Interna). Hospital Dr. Peset y \*Servicio de Alergia. Hospital La Fe. Valencia.

En la mayoría de estudios realizados en pacientes con rinitis alérgica, se ha definido la hiperrespuesta bronquial a los agonistas farmacológicos mediante valores de la PC20 o PD20 inferiores a un punto de corte predefinido. Para estudiar las características de la respuesta bronquial a metacolina en pacientes con rinitis y PC20 en rango asmático, identificamos, en un primer grupo de 20 voluntarios con rinitis polínica (a los que se les intentó inducir caídas del  $FEV_1 > 50\%$ ), un grado de obstrucción que resultase seguro para su utilización en clínica y analizamos la relación entre la PC20, posición y respuesta máxima-plateau. En una segunda fase del estudio, se usaron concentraciones altas de metacolina en 52 pacientes con rinitis alérgica (20 perenne y 32 estacional), 23 individuos con rinitis perenne no alérgica y 27 asmáticos. En los sujetos de estas tres poblaciones con PC20 en rango asmático, se prolongó la exploración hasta inducir caídas del  $FEV_1 > 40\%$  (el grado de obstrucción identificado previamente como seguro y más rentable) o hasta administrar la concentración más alta (200 mg/ml) de metacolina.

En el grupo inicial de 20 pacientes, se objetivó que las caídas del  $FEV_1$  de hasta el 40% eran generalmente bien toleradas, sin más efectos colaterales que la sialorrea y permitían identificar plateau en una amplia proporción de individuos. Se encontró una correlación entre el log PC20 y el nivel del plateau ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,01$ ), pero no hubo correlación significativa entre EC50 y el nivel del plateau ( $r_s = 0,013$ ,  $p > 0,05$ ), ni entre PC20 y EC50 ( $r_s = 0,44$ ,  $p > 0,05$ ). En la segunda fase del estudio, se detectaron valores de la PC20 en rango asmático en 24 de los 52 pacientes con rinitis alérgica y en dos de los 23 con rinitis perenne no alérgica ( $p < 0,01$ ). Se identificó plateau en 10 de los 24 pacientes con rinitis alérgica y PC20 en rango asmático y en uno de los 26 pacientes asmáticos con PC20 en rango asmático ( $p < 0,01$ ). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional.

El concepto de hiperrespuesta bronquial a los agonistas farmacológicos tiene implicaciones más amplias que la simple determinación de la PC20 y, cuando se estudien las características de la respuesta bronquial a los agonistas farmacológicos en los pacientes con rinitis alérgica, debe de tenerse en cuenta la posibilidad de obtener curvas concentración-respuesta completas en aproximadamente la mitad de los individuos con valores de la PC20 en rango asmático.

*Arch Bronconeumol* 1993;29:212-219

Recibido el 19.10.1992 y aceptado el 24.11.1992

The characteristics of airway response to the inhalation of high concentrations of methacholine in patients with rhinitis and PC20 in an asthmatic range.

In most of the studies performed in patients with allergic rhinitis, the bronchial hyperresponse to pharmacologic agonists has been defined by PC20 or PD20 values lower than a predefined cut off point. To study the characteristics of bronchial response to methacholine in patients with rhinitis and PC20 in the asthmatic range, a grade of obstruction which was safe for clinical use was identified in a group of 20 volunteers with polynic rhinitis (in whom the induction of  $FEV_1$  falls  $> 50\%$  were attempted) and the relation between PC20, position and maximum plateau response was analyzed. In the second phase of the study high concentrations of methacholine were used in 52 patients with allergic rhinitis (20 perennial and 32 seasonal), 23 individuals with non allergic perennial rhinitis and 27 asthmatic subjects. In the subjects of these three populations who had PC20 in the asthmatic range, the exploration was prolonged until falls of  $FEV_1 40\%$  (the grade of obstruction previously identified as safe and more advantageous) were induced or until the highest concentration of methacholine (200 mg/ml) was administered.

In the initial group of 20 patients falls of  $FEV_1$  of up to 40% were generally observed to be well tolerated with no side effects other than sialorrhea allowing a plateau to be identified in a large number of individuals. A correlation was found between the log PC20 and the level of the plateau ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,01$ ). There was no significant correlation between EC50 and the plateau level ( $r_s = 0,013$ ;  $p < 0,05$ ) or between PC20 and EC50 ( $r_s = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ). In the second phase of the study PC20 values in the asthmatic range were detected in 24 out of the 52 patients with allergic rhinitis and in 2 out of the 23 patients with non allergic perennial rhinitis ( $p < 0,01$ ). The plateau was identified in 10 out of the 24 patients with allergic rhinitis and asthmatic range PC20 and in one of the 26 asthmatic patients with asthmatic range PC20 ( $p < 0,01$ ). No significant differences were observed between the patients with perennial and seasonal allergic rhinitis.

The concept of bronchial hyperresponse to pharmacologic agonists has implications which are more widespread than the simple determination of PC20 and when the characteristics of bronchial response to pharmacologic agonists is studied in patients with allergic rhinitis the possibility of obtaining complete concentration-response curves in approximately half of the individuals with asthmatic range PC20 should be kept in mind.



## Introducción

Diferentes estudios han constatado que un importante porcentaje de pacientes con rinitis alérgica<sup>1-7</sup> y no alérgica<sup>3</sup>, así como individuos con poliposis nasal<sup>8,9</sup> y rinitis perenne no alérgica con eosinofilia<sup>10</sup> presentan respuestas a la inhalación de diferentes agonistas farmacológicos (histamina, metacolina o carbacol) similares a las que se observan en el asma. En todos estos estudios, la respuesta al agonista farmacológico se ha identificado mediante la concentración o dosis del mismo capaz de inducir una caída del FEV<sub>1</sub> del 20 % (PC20 o PD20) o del 15 % (PC15 o PD15) o bien un deterioro del 35 % en la conductancia específica (PC35sGaw o PD35sGaw). Por tanto, se consideraron hiperrespondedores aquellos individuos que mostraron valores de la correspondiente PC o PD dentro del rango de los encontrados en la población asmática.

En la actualidad parece obvio que el término hiperrespuesta bronquial a los agentes farmacológicos tienen implicaciones más amplias que la simple identificación de una PC20 inferior a un valor predefinido<sup>11,12</sup> y que las curvas concentración-respuesta obtenidas mediante la inhalación de agonistas farmacológicos deben identificarse mediante su posición y su morfología. Aunque se ha argumentado<sup>13,14</sup> que la PC20 define la posición de las curvas concentración-respuesta, en realidad el parámetro que identifica la posición de las mismas<sup>15</sup> es la EC50 (concentración de agonista que induce el 50 % de la máxima respuesta alcanzable) y no se ha demostrado que PC20 y EC50 sean equivalentes. Además, para fijar adecuadamente la posición de las curvas concentración-respuesta es necesario obtener curvas completas y, por tanto, identificar el grado máximo de respuesta alcanzable<sup>16</sup>. La posibilidad de identificar esta respuesta máxima (*plateau*) en los sujetos no asmáticos<sup>17</sup> y en unos pocos individuos asmáticos<sup>18</sup> se ha demostrado en repetidas ocasiones.

Un importante porcentaje de los pacientes con rinitis alérgica y PC20 en rango asmático muestran *plateau*, cuando son explorados con concentraciones altas de metacolina y se les inducen grados de deterioro de la función pulmonar superiores a los convencionales<sup>2,7,19,20</sup>. En los estudios realizados en voluntarios<sup>18,19,21</sup>, para identificar respuesta máxima se ha prolongado la exploración con metacolina hasta inducir caídas del FEV<sub>1</sub> entre el 35 y 60 %. No obstante, difícilmente puede justificarse la necesidad de inducir grados acusados de obstrucción cuando la exploración se realiza con fines diagnósticos.

El objetivo inicial de este estudio fue el de identificar un grado máximo de caída del FEV<sub>1</sub> que permitiera objetivar *plateau* en el mayor número posible de individuos con rinitis alérgica con pocos riesgos y que, por tanto, pueda recomendarse para uso sistemático en clínica. En una segunda fase del ensayo, hemos estudiado las características de la respuesta a concentraciones altas de metacolina en un grupo grande de pacientes con rinitis y PC20 en rango asmático.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

El estudio se realizó en dos fases. En la primera, se sometió a exploración con metacolina a un grupo de voluntarios con rinitis alérgica estacional y, con los datos obtenidos en los mismos, se fijó el grado de deterioro del FEV<sub>1</sub> que, sin demasiados riesgos para el paciente, permitiese identificar al mayor porcentaje posible de individuos con respuesta máxima.

En la segunda fase, se realizó exploración con metacolina en un grupo amplio de individuos con rinitis y se estudiaron las características de la respuesta en aquellos pacientes con PC20 en rango asmático. Empleando una metodología idéntica a la utilizada en ese estudio, nosotros hemos determinado<sup>22</sup> que valores de la PC20  $\leq$  18 mg/ml se encuentran en rango asmático.

### Pacientes

Para la *primera fase* del estudio se seleccionaron 20 pacientes con rinitis alérgica estacional, no fumadores ni exfumadores y con edad  $\geq$  16 años. Ninguno de ellos refería síntomas actuales o pasados sospechosos de asma, ni manifestaciones sospechosas de asma al esfuerzo, ni episodios de tos concomitantes con las agudizaciones de la sintomatología nasal. Sus valores basales del FEV<sub>1</sub> fueron  $\geq$  80 % de su teórico y ninguno de ellos había sufrido infecciones respiratorias durante las 4 semanas previas. Todos estos individuos concedieron su autorización para ser incluidos en el estudio.

Para la *segunda fase* del estudio se seleccionaron 75 pacientes diagnosticados de rinitis perenne o estacional, no fumadores ni exfumadores, con edad  $\geq$  16 años, sin manifestaciones de rinitis infecciosa y sin poliposis nasosinusal. Ninguno de ellos refería síntomas sospechosos de asma en el presente o en el pasado, ni manifestaciones sospechosas de asma al esfuerzo, ni episodios de tos coincidiendo con las agudizaciones de la sintomatología nasal. Un total de 52 sufrían rinitis alérgica (20 perenne y 32 estacional), mientras que 23 padecían rinitis perenne no alérgica.

El grupo control estuvo integrado por 27 pacientes no fumadores ni exfumadores, con edad  $\geq$  16 años, que habían sido diagnosticados<sup>23</sup> de asma bronquial alérgica de intensidad ligera-moderada y que no habían sufrido infecciones respiratorias durante las 4 semanas previas. Un total de 16 sufrían asma perenne y 11 estacional.

Tanto a los sujetos con rinitis como a los asmáticos se les exigió un FEV<sub>1</sub> basal  $\geq$  80 % de su teórico.

### Métodos

*Prueba de provocación con metacolina.* La exploración con metacolina, en los individuos con rinitis alérgica y en los asmáticos, se realizó durante periodos sintomáticos (meses de mayo a julio en los pacientes polínicos y meses de octubre a diciembre en los sensibilizados a ácaros y/o otros antígenos). Para su realización, se siguió una metodología previamente descrita<sup>22</sup>. Inicialmente, los pacientes fueron entrenados hasta que fueron capaces de realizar maniobras espirométricas técnicamente correctas<sup>24</sup> y repetibles (variaciones del FEV<sub>1</sub>  $\leq$  5 % entre al menos tres determinaciones). Se exigió también un FEV<sub>1</sub> estable (variaciones  $\leq$  7 % tras inhalar solución salina tamponada con fosfato).

Los beta-adrenérgicos inhalados se suspendieron desde 12 horas antes y el cromoglicato disódico, nedrocromil sódico y antihistamínicos H1 desde 72 horas antes. Ningún paciente estaba siendo tratado mediante esteroides tópicos o sistémicos, ni había recibido inmunoterapia durante los 6 últimos



meses, ni teofilinas o bromuro de ipratropio durante los 7 días previos. Los aerosoles se generaron mediante un nebulizador Hudson 1720 (Temecula, CA), con débito de  $0,198 \pm 0,017$  ml/min y se inhalaron a volumen corriente durante 2 minutos. Tras la inhalación de solución salina tamponada con fosfato (PBS), los individuos asmáticos inhalaban concentraciones dobles de metacolina (Sigma Chemical, St. Louis, MO) entre 0,095 y 200 mg/ml, mientras que los pacientes con rinitis recibieron concentraciones entre 0,39 y 200 mg/ml. Las diferentes concentraciones de metacolina se administraron con intervalos de 3,5 a 4 minutos y 60 a 90 segundos después de completar la inhalación de cada una de ellas, se realizó espirometría.

En los 20 pacientes con rinitis estacional incluidos en la primera fase del estudio, la exploración se detuvo cuando se objetivaron caídas del  $FEV_1 > 50\%$  o tras administrar la concentración de 200 mg/ml. Por el contrario, en los individuos con rinitis y pacientes asmáticos incluidos en la segunda fase del estudio, la exploración se prolongó hasta que se objetivaron caídas del  $FEV_1$  mayores del 40% (la caída del  $FEV_1$  definida como más rentable y segura en la primera fase del estudio) exclusivamente en aquellos individuos que mostraban PC20 en rango asmático ( $PC20 \leq 18$  mg/ml).

Las curvas concentración-respuesta obtenidas mediante la representación en abscisas del log de las concentraciones de metacolina y, en ordenadas, de las caídas del  $FEV_1$  en % con respecto al valor post-PBS, se caracterizaron mediante la PC20 (concentración de metacolina que produjo una caída del  $FEV_1$  del 20%), posición (EC50) y respuesta máxima. Estos dos últimos parámetros se calcularon exclusivamente en aquellas curvas en las que pudo identificarse respuesta máxima.

La PC20 se calculó mediante interpolación lineal, a partir de una fórmula de interpolación<sup>25</sup>.

Se consideró que las curvas concentración-respuesta mostraban *plateau* cuando no se objetivaron caídas del  $FEV_1 > 5\%$  tras al menos tres de las concentraciones más altas de metacolina. El nivel de obstrucción al que se detectó la respuesta máxima (nivel del *plateau*) se calculó<sup>17</sup> mediante la media aritmética de las caídas del  $FEV_1$  en los puntos que formaron el *plateau*.

La EC50 (concentración de metacolina que produjo el 50% de la respuesta máxima) se calculó mediante interpolación lineal.

**Determinaciones espirométricas.** Las determinaciones espirométricas se realizaron mediante un espirómetro PFT Horizon System Two (Sensormedics Co. Anaheim, CA), con capacidad de 9 litros. Como valores teóricos se utilizaron los de Crapo et al<sup>26</sup> para los individuos menores de 25 años y los de Quanjer<sup>27</sup> para los sujetos con edades  $\geq 25$  años.

#### Análisis estadístico

Todos los resultados se han referido mediante la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM). Valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos. Los valores de la PC20 se transformaron logarítmicamente antes de proceder a su análisis.

Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la t de Student para muestras independientes o el análisis de la varianza para un factor, dependiendo de que se comparasen dos o tres muestras, respectivamente.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba X<sup>2</sup> con la corrección de Yates.

Para analizar las relaciones entre los diferentes parámetros de las curvas concentración-respuesta se utilizó la correlación de Pearson (r) o Spearman (rs), dependiendo de que pudiera asumirse o no una distribución normal para nuestros valores.

## Resultados

### Identificación de un grado de obstrucción seguro

En la tabla I se detallan los resultados de la exploración con metacolina en los 20 individuos con rinitis alérgica estacional que se testaron con el fin de identificar un grado de obstrucción seguro y rentable para uso clínico. Las caídas del  $FEV_1$  de hasta el 40% fueron perfectamente toleradas, sin otro efecto colateral más que la sialorrea que sistemáticamente ocurrió con las concentraciones de 100 y 200 mg/ml. Por el contrario, las caídas del  $FEV_1 > 40\%$  se asociaron con sensación molesta de disnea en la mayoría de los individuos.

Por otra parte, en la tabla I puede observarse que prolongando la exploración hasta caídas del  $FEV_1 > 50\%$  se identificó *plateau* únicamente en dos pacientes más (n.º 14 y 18) que si la exploración se hubiese suspendido tras objetivar caídas del  $FEV_1 > 40\%$ . Por todo ello, nosotros hemos considerado que las caídas del  $FEV_1$  de hasta el 40% resultan seguras y suficientemente rentables para identificar *plateau* en los pacientes con rinitis alérgica.

### Relación entre los parámetros de las curvas concentración-respuesta

En la figura 1 se han representado las curvas individuales de los 17 individuos con rinitis estacional (tabla I) en los que se obtuvieron curvas completas. En estas curvas hemos analizado la información que pro-

TABLA I  
Características clínicas y resultados de la exploración con metacolina en los pacientes con rinitis estacional. Primera fase

N.º	Edad	Sexo	$FEV_1$ % teórico	PC20 (mg/ml)	Nivel <i>plateau</i> (%)	EC50 (mg/ml)
1	30	V	132	20,70	27,9	7,99
2	18	M	107	21,60	22,3	3,10
3	36	M	134	> 200	18,8	2,98
4	55	V	105	154,80	19,4	2,02
5	23	V	102	> 200	9,5	2,82
6	38	M	110	2,91	37,9	2,49
7	31	M	98	1,15	> 50	NC
8	49	V	107	> 200	8,9	2,80
9	44	M	113	1,56	29,6	0,85
10	55	V	85	> 200	16,1	12,38
11	33	V	91	10,40	23,5	1,53
12	59	V	113	100,00	18,7	2,53
13	42	V	101	4,40	30,7	2,74
14	22	V	116	1,25	43,0	1,33
15	47	M	117	> 200	16,8	6,87
16	24	V	133	23,60	25,4	6,55
17	37	V	99	4,40	> 50	NC
18	38	M	120	1,28	> 50	NC
19	41	M	136	4,80	46,0	5,98
20	41	M	114	> 200	12,9	2,99
MED	38,1		111,6		23,9*	4,00*
SEM	2,6		3,2		2,6	0,73
GM					7,24**	

V: varón; M: mujer; PC20: concentración de metacolina que produjo una caída del  $FEV_1$  del 20%; EC50: concentración de metacolina que produjo el 50% de la máxima respuesta alcanzable; NC: no calculable; \*: en los 17 pacientes con *plateau*; \*\*: en los 14 en que pudo calcularse; GM: media geométrica.



porciona cada parámetro. Se documentó una correlación significativa y negativa ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,01$ ) entre el log PC20 y el nivel del *plateau* en los 12 pacientes en los que pudieron calcularse ambos parámetros.

Por el contrario, no se documentó correlación (fig. 2) entre posición (EC50) y nivel del *plateau* ( $r_s = 0,013$ ,  $p > 0,05$ ) en los 17 pacientes con curvas completas, ni tampoco (fig. 3) entre PC20 y posición de la curva ( $r_s = 0,44$ ,  $p > 0,05$ ) en los 11 pacientes en los que ambos parámetros pudieron determinarse.

#### Características de la respuesta a metacolina en los pacientes con rinitis

En la tabla II se detallan las características de los pacientes con rinitis alérgica, rinitis perenne no alérgica y asma. Las tres poblaciones fueron homogéneas en lo que se refiere a la edad y distribución por sexos. Además, el grupo de pacientes con rinitis alérgica y el de individuos con asma alérgica fueron igualmente homogéneos en lo que se refiere a la proporción de cuadros perennes y estacionales. No obstante, los individuos asmáticos mostraron valores del FEV<sub>1</sub> significativamente más deteriorados con respecto a su teórico que los individuos con rinitis alérgica o con rinitis perenne no alérgica ( $p < 0,05$ ).

Por otra parte, las poblaciones de individuos con rinitis alérgica y no alérgica fueron homogéneas en otros aspectos como los años de evolución del proceso ( $8,9 \pm 0,8$  vs  $11,5 \pm 1,9$  en la rinitis alérgica y no alérgica, respectivamente) y la prevalencia de antecedentes familiares próximos de asma (11 pacientes con rinitis alérgica y seis con rinitis no alérgica referían antecedentes familiares de asma).

En la figura 4 se representan los valores individuales de la PC20 en los asmáticos, pacientes con rinitis alérgica y sujetos con rinitis no alérgica. Se detectaron valores de la PC20 en rango asmático en 24 pacientes (46 %) con rinitis alérgica, dos individuos (8,7 %) con rinitis no alérgica y 26 pacientes (96 %) asmáticos. La prevalencia de PC20 en rango asmático fue significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en los individuos con rinitis alérgica que en los sujetos con rinitis no alérgica.

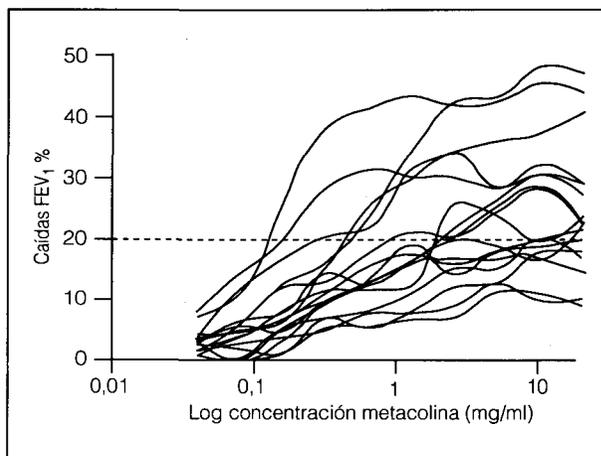


Fig. 1. Curvas concentración-repuesta completas en 17 individuos con rinitis alérgica estacional. Para mejorar la claridad de la figura, se han representado las curvas más aproximadas a los puntos reales. Puede intuirse que la PC20 y el nivel del *plateau* se relacionan negativamente, es decir, cuanto mayor es la PC20 menor es el nivel del *plateau*.

TABLA II  
Características de los individuos incluidos en la segunda fase del estudio

	Asma	Rinitis alérgica	Rinitis no alérgica	P
Número	27	52	23	
Edad (años)	$32,1 \pm 2,3$	$31,1 \pm 1,5$	$34,9 \pm 1,9$	$> 0,05$
Sexo (V/M)	14/13	27/25	6/17	$> 0,05$
FEV <sub>1</sub> *	$103,1 \pm 2,9$	$111,5 \pm 1,9$	$111,4 \pm 2,9$	$< 0,05$
Tipo (P/E)	16/11	20/32	-	$> 0,05$

V: varón; M: mujer; P: perenne; E: estacional; \*: en porcentaje con respecto al teórico.

Por otra parte, solamente uno de los 26 asmáticos con  $PC20 \leq 18$  mg/ml mostraba *plateau*, mientras que esto ocurría en 10 de los 24 pacientes con rinitis alérgica y PC20 en rango asmático ( $p < 0,01$ ) y en uno de los dos individuos con rinitis perenne no alérgica y PC20 en rango asmático. El escaso número de pacientes de este último grupo que mostraron PC20 en rango asmático hace imposible su comparación con las otras dos poblaciones.

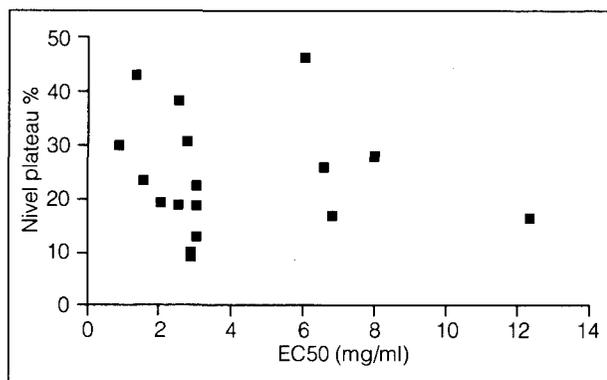


Fig. 2. Relación entre posición de las curvas (EC50) y *plateau*. No se detecta correlación ( $r_s = 0,013$ ,  $p > 0,05$ ) en los 17 pacientes con curvas concentración-respuesta completas.

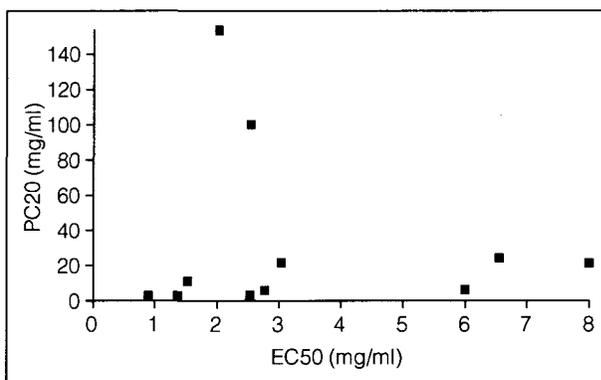


Fig. 3. Relación entre PC20 y posición de la curva (EC50). No se encontró correlación significativa ( $r_s = 0,44$ ;  $p > 0,05$ ) en los 11 pacientes en los que ambos parámetros pudieron determinarse.

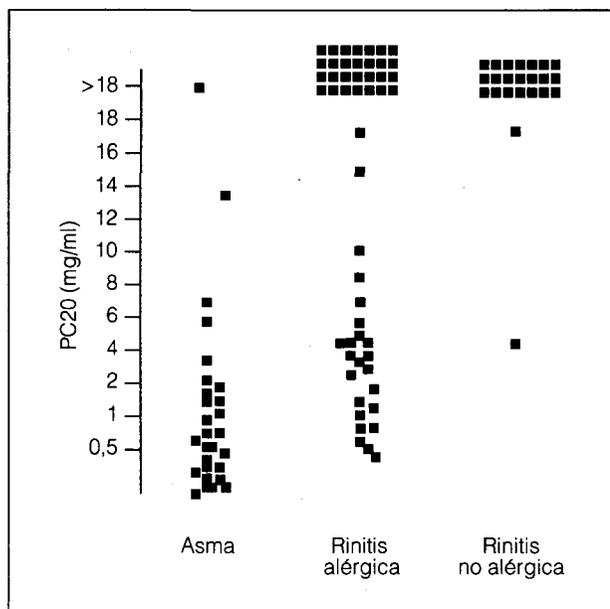


Fig. 4. Valores individuales de la PC20 en asmáticos, individuos con rinitis alérgica y sujetos con rinitis perenne no alérgica. La prevalencia de PC20 en rango asmático fue significativamente mayor en los pacientes con rinitis alérgica que en los individuos con rinitis no alérgica.

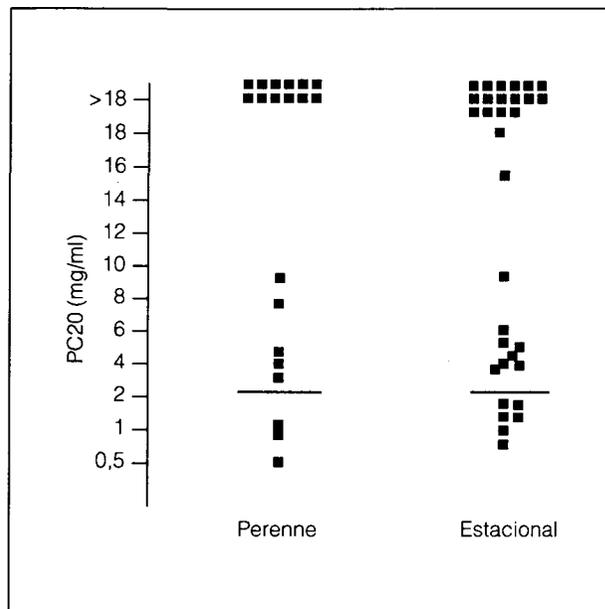


Fig. 5. Valores individuales de la PC20 en los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional. Un total de ocho de los 20 con rinitis alérgica perenne y 16 de los 32 con rinitis estacional mostraron PC20 en rango asmático. La media geométrica (línea horizontal) de la PC20 en los pacientes con rinitis alérgica perenne fue de 2,45 y, en los pacientes con rinitis estacional, de 3,09. Ninguna de las diferencias alcanzó significación estadística.

*Características de la hiperrespuesta bronquial en los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional*

En la tabla III se detallan las características de los individuos con rinitis alérgica y perenne y estacional. Las dos poblaciones fueron homogéneas en lo que se refiere a la distribución por sexos, años de evolución, FEV<sub>1</sub> basal y prevalencia de antecedentes familiares próximos de asma, pero los individuos con rinitis alérgica perenne fueron significativamente ( $p < 0.001$ ) más jóvenes.

Un total de ocho de los 20 pacientes con rinitis alérgica perenne y 16 de los 32 con rinitis estacional mostraban PC20 en rango asmático (fig. 5). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La media geométrica (rango) de la PC20 en los pacientes con rinitis alérgica perenne fue de 2,45 (0,48 – 9,10) mg/ml y, en los pacientes con rinitis

estacional fue de 3,09 (0,60 – 17,5) mg/ml, diferencias que tampoco fueron estadísticamente significativas.

Se detectó *plateau* en dos de los ocho individuos con rinitis alérgica perenne y PC20 en rango asmático y en ocho de los 16 con rinitis estacional y PC20 en rango asmático, diferencias que tampoco fueron estadísticamente significativas.

**Discusión**

Nuestros resultados confirman que la información proporcionada por las curvas concentración-respuesta completas, obtenidas mediante la inhalación de concentraciones altas de metacolina, es bastante mayor que la obtenida mediante la simple determinación de la PC20. La ausencia de relación entre este último parámetro y la EC50 (posición real de las curvas completas) sugiere que la PC20 no identifica con exactitud la posición real de las curvas. Por tanto, no parece correcto equiparar hiperrespuesta bronquial y valores de la PC20 inferiores a uno predefinido.

Por otra parte, cuando hemos intentado obtener curvas completas mediante la inhalación de metacolina, hemos encontrado que, aunque aproximadamente la mitad de los pacientes con rinitis alérgica presentan PC20 en rango asmático, las curvas de muchos de estos últimos individuos son morfológicamente distintas de las encontradas en el asma. En este sentido, la diferencia más llamativa reside en la mayor prevalencia de *plateau* en los sujetos con rinitis alérgica y PC20 en rango asmático en comparación con los individuos con asma.

TABLA III

Características de los pacientes con rinitis alérgica perenne y con rinitis estacional

	Perenne	Estacional	P
Número	20	32	
Edad (años)	23,4 ± 1,3	35,9 ± 1,8	< 0,001
Sexo (V/M)	11/9	16/16	> 0,05
Años evolución	7,7 ± 1,1	9,8 ± 1,0	> 0,05
FEV <sub>1</sub> *	110,5 ± 3,2	112,1 ± 2,5	> 0,05
Antecedentes familiares próximos de asma (sí/no)	6/14	5/27	> 0,05

V: varón; M: mujer; \*: valores en porcentaje del teórico.



Nuestros datos demuestran también que los pacientes con rinitis alérgica muestran valores de la PC20-metacolina en rango asmático con mayor frecuencia que los individuos con rinitis perenne no alérgica y que no hay diferencias apreciables, en la respuesta a la metacolina, entre los pacientes con rinitis alérgica perenne y los sujetos con rinitis estacional.

Diferentes autores<sup>1-7</sup> han encontrado que entre el 21 y el 81 % de los pacientes con rinitis alérgica presentan respuestas a la inhalación de metacolina, histamina o carbacol dentro del rango de las encontradas en la población asmática. Estas grandes variaciones en las cifras de prevalencia pueden deberse a distintos factores. En primer lugar, la inclusión, en algunas series<sup>2,4,6</sup>, de pacientes fumadores pudiera haber modificado la respuesta a la inhalación de los diferentes agonistas farmacológicos en estos sujetos atópicos<sup>28</sup>. En segundo lugar, en la mayoría de las series revisadas<sup>1,4,5,7</sup>, la respuesta se evaluó mediante el FEV<sub>1</sub> y se expresó mediante el punto de la curva concentración (dosis) respuesta correspondiente a una caída del FEV<sub>1</sub> del 20 % (PC20 o PD20). El punto de corte para considerar una respuesta en rango asmático osciló entre una PC20 de 8 a 9 mg/ml (16 a 18 mg/ml cuando se tuvo en cuenta la repetibilidad de la exploración) y una PD20  $\leq$  200 unidades inhalativas. No obstante, algunos autores<sup>3,6</sup> utilizaron la PD15 o la PD35sGaw.

Nosotros hemos encontrado que el 46 % de los pacientes con rinitis alérgica presentan valores de la PC20 en el rango de los encontrados en el asma. En estudios previos<sup>22,29</sup> hemos definido que un punto de corte para la PC20 de 9 mg/ml (es decir, valores inferiores a 18 mg/ml, teniendo en cuenta la repetibilidad de la exploración) muestra una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 93 %, cuando se comparan población asmática e individuos sanos no fumadores. Por ello hemos utilizado este punto de corte en nuestros pacientes con rinitis. Nuestra cifra de prevalencia es similar a la comunicada por otros autores<sup>4,5</sup>, pero bastante más alta que la encontrada por Cockcroft et al<sup>1</sup> y muy inferior a la comunicada por Stevens et al<sup>3</sup>. Probablemente, las diferencias en los criterios utilizados para seleccionar a los pacientes y para interpretar los resultados de la exploración puedan explicar estas discrepancias.

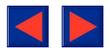
Además, conviene tener en cuenta que nuestros pacientes fueron testados durante la época del año en la que hubo una mayor oferta antigénica (meses de mayo a julio en los polínicos y meses de octubre a diciembre en los sensibilizados a ácaros y/o otros antígenos), mientras que, en otros estudios<sup>1</sup> no se indica el período del año durante el que se realizó la exploración. Puesto que se ha demostrado<sup>30-32</sup> que la exposición ambiental al agente etiológico modifica tanto los valores de la PC20 como otros parámetros de la curva concentración-respuesta<sup>31</sup> a metacolina o histamina, es de esperar que los estudios que, como el nuestro, se realicen durante épocas de intensa oferta antigénica encuentren una mayor prevalencia de sujetos con PC20 en rango asmático. En un estudio pre-

vio<sup>7</sup>, utilizando unos criterios de selección y una metodología similar a la utilizada en el ensayo actual, nosotros encontramos que únicamente el 28 % de los pacientes con rinitis alérgica mostraban PC20 en rango asmático. Cuando se comparan ambos estudios, se observa que, en nuestra primera serie<sup>7</sup>, el número de pacientes con rinitis polínica y PC20 en rango asmático fue mucho menor que en el actual estudio. Esto probablemente fuese debido a la menor oferta antigénica durante el período en el que se realizó nuestro primer ensayo.

Por el contrario, muy pocos autores<sup>3,10</sup> se han ocupado de estudiar la respuesta bronquial a la inhalación de agonistas farmacológicos en los pacientes con rinitis perenne no alérgica. Nuestros resultados demuestran que estos individuos (eliminados los sujetos con poliposis nasal) presentan valores de la PC20 en rango asmático con una frecuencia significativamente menor que los individuos con rinitis alérgica, lo que confirma los resultados obtenidos por otros autores<sup>3</sup>. Nuestra cifra de prevalencia del 8.7 % es muy inferior a la comunicada en otras series<sup>3,10</sup> y bastante similar al 6 % que hemos detectado en sujetos sanos no fumadores<sup>29</sup>. Por tanto, en lo que hace referencia a valores de la PC20, los individuos con rinitis perenne no alérgica se comportan como los sujetos sanos.

En la actualidad, parece evidente que hiperrespuesta bronquial y PC20 no son términos equivalentes<sup>11,13</sup> y que la respuesta de los asmáticos a los agentes farmacológicos se diferencia de la de los sujetos sanos no sólo en los valores de la PC20, sino también en el grado máximo de obstrucción que es posible inducir<sup>18</sup>. Mientras que en las curvas concentración (dosis) – respuesta de los asmáticos no es posible identificar un grado máximo de obstrucción o bien, para identificarlo, es necesario inducir deterioros acusados de la función pulmonar<sup>18</sup>, en los sujetos no asmáticos y en particular en los pacientes con rinitis alérgica<sup>2,7,19,20</sup>, la máxima respuesta alcanzable puede detectarse con mayor facilidad. La identificación de la respuesta máxima-plateau es absolutamente necesaria para definir adecuadamente las curvas concentración-respuesta, no sólo en lo que se refiere a su morfología, sino también a su disposición<sup>11,16</sup>. La posición únicamente podrá cacularse en las curvas completas, pero no en aquellas en las que no se consiga identificar el máximo grado de obstrucción alcanzable (nivel del plateau). Por tanto, sólo excepcionalmente será posible definir la posición de las curvas en los asmáticos, mientras que esto se conseguirá con mayor frecuencia en los individuos no asmáticos.

Repetidamente se ha afirmado<sup>13,14</sup>, que la PC20 o PD20 identifican la posición de las curvas concentración (dosis) – respuesta, pero la ausencia de relación que nosotros hemos encontrado entre PC20 y posición (EC50) sugiere que la información proporcionada por la PC20 tiene poco que ver con la posición real de las curvas. Por otra parte, nuestros resultados confirman<sup>17,33,34</sup> la buena correlación entre PC20 y respuesta máxima, pero la ausencia de correlación entre posición y nivel del plateau parece apoyar la opi-



nión<sup>11,13</sup> de que estos dos últimos parámetros de las curvas pudieran estar inducidos y/o regulados por mecanismos independientes.

A la vista de nuestros resultados, parece obvio que la PC20 aporta una información escasa y muy limitada y que considerar equivalentes hiperrespuesta bronquial y valores de este parámetro inferiores a un punto de corte predefinido no es correcto. Como consecuencia de ello, resulta complicado comprender las pretendidas propiedades de la PC20 para valorar la gravedad del asma<sup>35</sup>, para servir como marcador de hiperrespuesta bronquial en los estudios diseñados para evaluar el carácter genético de la misma<sup>36</sup> o en las investigaciones epidemiológicas<sup>37</sup> y para identificar el riesgo de evolución a asma en los pacientes con rinitis alérgica<sup>4,38</sup>. Si se tiene en cuenta que el concepto de hiperrespuesta bronquial a los antagonistas farmacológicos es mucho más amplio que la simple determinación de la PC20 o PD20, no resulta sorprendente que estudios recientes no hayan podido confirmar<sup>39</sup> una relación entre gravedad del asma y PC20, ni que los estudios que han pretendido demostrar la capacidad de la PC20 para predecir el riesgo de evolución a asma en los individuos con rinitis alérgica sean criticables en lo que se refiere a su metodología<sup>38</sup> o a su tratamiento estadístico<sup>4</sup>. Por razones idénticas, la capacidad de determinados fármacos para inducir un aumento de la PC20 en los asmáticos no puede aceptarse como una prueba irrefutable de su eficacia para reducir la hiperrespuesta bronquial y, en este sentido, las únicas medidas terapéuticas que se han mostrado eficaces para modificar la hiperrespuesta bronquial en su sentido amplio han sido los esteroides tópicos<sup>40</sup> y la evitación de los alérgenos<sup>31</sup>.

Pues bien, cuando se prolongó la exploración con metacolina hasta inducir deterioros del FEV<sub>1</sub> superiores al 20 % convencional, se objetivó *plateau* en un porcentaje significativamente mayor de pacientes con rinitis alérgica y PC20 en rango asmático que de sujetos asmáticos. Ello confirma resultados previos<sup>2,7,19,20</sup> y nos permite concluir que solamente el 27 % de los pacientes con rinitis alérgica presentan respuestas a la inhalación de metacolina similares a las encontradas en el asma. Indudablemente, si la exploración con metacolina se hubiese prolongado hasta grados de deterioro del FEV<sub>1</sub> superiores a los definidos en este estudio, se podría haber identificado *plateau* en mayor número de pacientes con rinitis alérgica y seguramente también en algunos asmáticos más, pero a costa de un riesgo difícilmente justificable. Las caídas del FEV<sub>1</sub> de hasta el 40 % pueden inducirse sin demasiados riesgos cuando la exploración se realice con fines diagnósticos y, de esta manera, probablemente mejorará la especificidad de la exploración con metacolina para diferenciar asmáticos y pacientes con rinitis. Son necesarios estudios sobre series grandes de pacientes para confirmar esta última afirmación.

Por otra parte, nosotros no hemos sido capaces de identificar diferencias entre los pacientes con rinitis alérgica perenne y estacional, en lo que se refiere a su

respuesta a la inhalación de metacolina. Estos resultados están en contradicción con los de un estudio reciente<sup>6</sup> que objetivó una prevalencia de PD15FEV<sub>1</sub> o PD35sGaw en rango asmático significativamente mayor en los pacientes con rinitis alérgica perenne que en aquellos con rinitis estacional. Las diferencias en los criterios utilizados para seleccionar a los pacientes y para valorar el resultado de la exploración pueden ser las responsables de esta discrepancia.

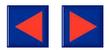
En resumen, nuestros resultados confirman la necesidad de replantearse el concepto de hiperrespuesta bronquial a los agonistas farmacológicos y sugieren la conveniencia de tener en cuenta la posibilidad de obtener curvas concentración-respuesta completas a la hora de interpretar el resultado de la exploración en determinados procesos que clásicamente se ha aceptado que cursan con hiperrespuesta. Parece conveniente diferenciar el comportamiento de los individuos que muestran *plateau* del de aquellos pacientes en los que no puede objetivarse este máximo grado de obstrucción, cuando se realicen estudios prospectivos en pacientes con rinitis alérgica.

#### Agradecimientos

Los autores desean expresar su más sincero agradecimiento a los pacientes que participaron en el estudio, así como a las enfermeras Berta Camps y María José Pérez, por su colaboración.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 235:253-243.
- Townley RJ, Ryo UY, Kolotkin BM, Kong B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:429-442.
- Stevens WJ, Verriere PA. Bronchial responsiveness to histamine and allergen in patients with asthma, rhinitis, cough. *Eur J Respir Dis* 1980; 61:203-212.
- Braman SS, Barrows AA, De Cotiis BA, Settignano GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis; a risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91:671-674.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Tech M, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:573-577.
- Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 576-582.
- Prieto L, Marín J. Measurement of response to methacholine inhalation challenge in asthma and allergic rhinitis. PC20 or PC35FEV<sub>1</sub>? *Allergol Immunopathol* 1990; 18:285-289.
- Jacobs RL, Freda AJ, Culver WG. Primary nasal polyposis. *Ann Allergy* 1983; 51:500-505.
- Prieto L, Pastor A, Palop J, Salvador MD, Castro J. Hiperexcitabilidad bronquial en la poliposis nasal. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1987; 2:415-419.
- Jacobs RL, Chevalier JE, Boswell RN. Nonallergic perennial eosinophilic rhinitis with cholinergic bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:150 (abstr).
- Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1.171-1.180.
- Macklem PT. The clinical relevance of respiratory muscle research. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:812-815.
- Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989; 2:267-274.



14. Boonsawat W, Salome ChM, Woolcock AJ. Effect of allergen inhalation on the maximal response plateau of the dose-response curve to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:565-569.
15. Eiser NM. Bronchial provocation tests. En Nadel JA, Pauwels R, Snashall PD, Eds. *Bronchial hyperresponsiveness*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987; 173-254.
16. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1.251-1.258.
17. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:272-277.
18. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:71-75.
19. Hopp RJ, Weiss SJ, Nair NH, Bewtra AK, Townley RG. Interpretation of the results of methacholine inhalation challenge test. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:821-830.
20. Townley RG, Hopp RJ. Measurement and interpretation of nonspecific bronchial reactivity. *Chest* 1989; 94:452-453.
21. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited maximal airway narrowing in nonasthmatic subjects. Role of neural control and prostaglandin release. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:865-870.
22. Prieto L, Marín J. Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. I. Repetibilidad, definición de los puntos de corte y métodos para calcular los resultados. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6:103-111.
23. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-234.
24. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1.285-1.298.
25. Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JT. Determination of histamine PC20. Comparison of linear and logarithmic interpolation. *Chest* 1983; 84:505-506.
26. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:659-664.
27. Quanjer PhH Ed. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopath Resp* 1983; 19 (supl. 5):1-95.
28. Buczko GA, Zamel N. Combined effect of cigarette smoking and allergic rhinitis on airway responsiveness to inhaled methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:15-16.
29. Prieto L, Marín L. Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. II. Utilidad diagnóstica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6:153-159.
30. Boulet LPh, Cartier A, Thomson NC, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE. Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:399-406.
31. Prieto L, Bertó JM, López M, Peris A. Modifications of PC20 and maximal degree of airway narrowing to methacholine after pollen season in pollen sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:172-178.
32. Madonni E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Macagni G, Cardani A, Saporitti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:358-363.
33. Sterk PJ, Timmers MC, Dijkman JH. Maximal airway narrowing in humans in vivo. Histamine compared with methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:714-718.
34. Prieto L, Bertó JM, López Martín M, Peris A. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. Análisis de la relación entre sensibilidad, reactividad y respuesta máxima. *Arch Bronconeumol* 1993; 29:57-63.
35. Hargreave FE, Dolovich J. Nonspecific bronchial responsiveness. *Chest* 1982; 82(supl):22-23.
36. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:265-270.
37. Brand PLP, Postma DS, Kerstjens HAM, Koëter GH, and the Dutch CNSLD Study Group. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:916-921.
38. Guiazdowski R. Perennial atopic rhinitis as an early stage of bronchial asthma. *Acta Otolaryngol* 1979; 88:257-267.
39. Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Non specific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:350-357.
40. Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:109-113.