



Maniobras de capacidad vital forzada durante la prueba de provocación farmacológica bronquial con metacolina

C. Pellicer, M. Perpiñá*, A. de Diego, V. Macián* y J.I. Jorquera*

Servicio de Neumología. Hospital Francisc de Borja. Gandía y *Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia.

El objetivo del presente trabajo ha sido determinar el número de espirogramas que deben realizarse en una prueba de provocación farmacológica bronquial (PPFB), tras cada dosis de metacolina inhalada. Para ello, en 280 individuos (92 asmáticos, 26 bronquíticos, 34 riniticos y 128 sujetos sanos), se construyeron curvas dosis-respuesta (CDR) utilizando tres espirogramas forzados registrados cronológicamente, tras cada una de 10 dosis crecientes (0,13 a 105,8 μm) de metacolina inhalada. En todos los grupos estudiados, la CDR, obtenida con el primer FEV₁, reflejaba un mayor grado de broncoconstricción. Ésta presentaba diferencias estadísticamente significativas respecto de la segunda y de la tercera CDR, para el grupo de asmáticos y sujetos sanos. Las dos últimas curvas no mostraron diferencias entre sí, en ninguno de los grupos analizados. Se concluye que en una PPFB, tras cada dosis de metacolina administrada, es suficiente con la obtención de dos espirogramas forzados.

Arch Bronconeumol 1993; 29:16-21

Manoeuvres of forced vital capacity during the test of pharmacologic bronchial provocation with methacholine

The aim the present study was to determine the number of spiograms which must be performed in a pharmacologic bronchial provocation test (PBPT) following each dose of inhaled methacholine. In two hundred eighty individuals (92 asthmatics, 26 bronchitics, 34 rhinitics and 128 healthy subjects) dose-response curves (DRC) were constructed using three forced spiograms chronologically registered following each of 10 increased doses (0.13 to 1.5.8 μm) of inhaled methacholine. In all the groups studied the DRC obtained with the first FEV₁ reflected a greater degree of bronchoconstriction presenting statistically significant difference with respect to the second and third DRC for the group of asthmatic and healthy subjects. No differences were observed between the two latter curves in any of the groups analyzed. It is concluded that following each dosis of methacholine administered in PBPT the obtaining of two forced spiograms is sufficient.

Introducción

Clásicamente se ha considerado que la construcción de curvas dosis-respuesta (CDR) es la mejor forma de presentación de los datos obtenidos tras la realización de una prueba de provocación farmacológica bronquial (PPFB)¹. A tal respecto, en diversas normativas publicadas¹⁻⁴, se detallan las recomendaciones básicas que permiten una correcta realización de esta técnica y que abordan aspectos tales como: la forma de administración del estímulo, el cálculo de la respuesta broncoconstrictora, el análisis de la CDR, etc.

Sin embargo, hay aspectos metodológicos aun sin precisar que, por simples que parezcan, pueden distorsionar la interpretación de los datos obtenidos. Hasta el momento actual, sigue sin precisarse el número de determinaciones del parámetro elegido que hay que hacer tras cada dosis de fármaco administrado, de forma que se pueda conocer el efecto real que éste ha provocado, sin que se prolongue innecesariamente el test. En la literatura se recogen escasas y en

ocasiones contradictorias indicaciones respecto al número óptimo de determinaciones de este parámetro e igualmente, en relación al valor que resulta más conveniente elegir o bien, si por el contrario, se debieran promediar los datos obtenidos en diversas determinaciones.

Resulta sorprendente que en varias de las recomendaciones publicadas no se haya hecho mención de estas cuestiones^{2,4,5}, llamando la atención por otro lado, las contradictorias orientaciones que se aconsejan desde otras publicaciones^{3,6-8}. Así, Cockcroft et al⁶ eligieron el valor de FEV₁ más bajo obtenido, tanto tras la inhalación de placebo como en los controles posthistamina o postmetacolina, mientras que Eiser et al³, se inclinaron por utilizar el FEV₁ más alto. Del mismo modo, Yan et al⁷, en su original descripción de un método rápido para la realización de una PPFB, eligieron el valor más alto reproducible de dos determinaciones. Estas discrepancias y sus implicaciones en la valoración de la respuesta broncoconstrictora han sido resaltadas por Woolcock⁸, que no obstante, ha aconsejado la utilización del valor de FEV₁ que se haya mostrado como el más estable, tras la realización de repetidas maniobras de FVC⁹.



El objeto del presente trabajo ha sido pues, analizar el número de determinaciones del FEV₁, que resulta idóneo realizar, cuando se ha seleccionado este parámetro para valorar la respuesta broncoconstrictora en una PPFB.

Material y métodos

Sujetos

Hemos estudiado 280 sujetos adultos distribuidos en cuatro grupos diagnósticos. Grupo I: 72 sujetos sanos no fumadores (22 V, 50 M) y 52 fumadores (22 V y 34 M). Grupo II: constituido por 34 pacientes (12 V y 22 M) que referían episodios repetidos de rinitis. Grupo III: formado por 92 pacientes (41 V y 51 M) que cumplían criterios de asma bronquial¹⁰. En todos los casos, la enfermedad se encontraba estable y aunque algunos requerían medicación broncodilatadora, ésta pudo suprimirse en los plazos recomendados para proceder a la exploración funcional del paciente²⁻⁴. Finalmente, en el grupo IV, se incluyeron 26 sujetos (22 V y 4 M) con criterios diagnósticos de LCFA¹⁰. En este grupo, se exigió que presentaran un FEV₁ no inferior al 50 % y que su patología pulmonar permitiera también prescindir transitoriamente de su medicación broncodilatadora habitual.

Procedimiento experimental

El estudio se realizó en nuestro laboratorio por la mañana, por personal técnico entrenado y habiendo tomado el sujeto únicamente un desayuno ligero.

Como paso previo, se procedió a detectar la presencia de factores susceptibles de alterar la respuesta bronquial, retransándose en tal caso, la realización de la prueba durante el intervalo de tiempo recomendado a tal respecto²⁻⁴. En el caso de individuos fumadores, se les indicó la conveniencia de suspender su hábito tabáquico al menos 2 horas antes de las exploraciones. Con el fin de garantizar una adecuada colaboración, se informó a todos los pacientes del procedimiento experimental que se iba a seguir, así como de las diversas maniobras a realizar. Finalmente, los sujetos incluidos en el estudio otorgaron su consentimiento para la realización del mismo.

Exploración funcional basal. A todos los sujetos se les realizó una exploración funcional respiratoria basal y una prueba de provocación bronquial con metacolina.

La exploración funcional respiratoria basal incluyó la realización de una espirografía, determinación de volúmenes pulmonares y curvas flujo-volumen. Se utilizó para ello un espirógrafo seco de campana Minjardt modelo VG 2000. En todas las exploraciones se siguieron las recomendaciones establecidas por la SEPAR¹¹ en su normativa para la realización de espirometría forzada, tanto en lo referente a los

procederes técnicos como en la selección de los parámetros elegidos.

Prueba de provocación bronquial con metacolina. Para la realización de la prueba de provocación bronquial, se empleó un nebulizador manual Hudson modelo 1731 (Temecula), impulsado por un compresor eléctrico Pari Therapiegerät Privat a flujo constante entre 6 y 8 l/min. El débito de nebulización era de 0,13 ± 0,02 ml/min y las partículas generadas presentaban una masa media aerodinámica entre 1,8 y 2,3 µ.

Se prepararon 10 soluciones de 3 ml de metacolina en concentraciones progresivamente crecientes (0,1, 0,2, 0,3, 0,6, 1,25, 2,5, 5, 10 y 40 mg/ml). Se siguió para su administración el procedimiento descrito por Cockcroft¹². Así y tras comprobar que la inhalación de suero fisiológico no provocaba cambios superiores al 5 % en el FEV₁ basal, el individuo inhaló durante dos minutos, respirando a volumen corriente, las diversas soluciones de metacolina preparadas. Dos minutos después de cada inhalación, se obtuvieron tres espirogramas forzados que se registraron cronológicamente, entre los 30 y 60 segundos. La exploración finalizó cuando se hubo alcanzado la concentración máxima preparada, a excepción de aquellos casos en los que la presencia de severos grados de broncoconstricción desaconsejaron continuar la exploración.

Para el cálculo de la respuesta obtenida se utilizó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ descenso FEV}_1 = \frac{\text{FEV}_1 \text{ postsalino} - \text{FEV}_1 \text{ postmetacolina}}{\text{FEV}_1 \text{ teórico}} \%$$

Una vez finalizada la prueba de provocación, todos los sujetos recibieron salbutamol (200 µg), mediante cartucho presurizado y espaciador Volumatic, para revertir los efectos broncoconstrictores de la metacolina.

Para cada individuo se construyeron las CDR a metacolina utilizando los tres FEV₁ obtenidos cronológicamente. Se usaron ejes de coordenadas en escala semilogarítmica representándose los descensos % del FEV₁ en el eje de las y y el logaritmo de las dosis de fármaco administradas en el eje de las x.

El análisis de nuestros resultados fue realizado con el soporte estadístico e informático del programa *Statistics Packet For Social Sciences* (SPSS). Para el estudio comparativo se utilizó un análisis de varianza de clasificación múltiple y de doble vía^{13,14}.

Resultados

La tabla I muestra las características antropométricas de los sujetos estudiados, así como su exploración funcional respiratoria basal. Ésta se encontraba dentro de la normalidad, salvo para el V₅₀, que estaba

TABLA I
Datos antropométricos y exploración funcional respiratoria basal de la población estudiada

	Sujetos sanos	Riniticos	Asmáticos	Bronquíticos
Sexo				
♂	44	12	41	22
♀	84	22	51	4
Edad (años)*	41,2 ± 17,3	35,3 ± 13,6	35,5 ± 14,6	55,6 ± 12,8 (* ₁)
Peso (kg)*	66,9 ± 12,3	66,2 ± 13,2	68,8 ± 14,2	70,6 ± 10,8
Talla (cm)*	165,3 ± 8,8	165,6 ± 8,5	163,8 ± 14,1	164,1 ± 7,2
FVC(*)	101,7 ± 10,4	105,2 ± 14,5	100,5 ± 9,6	87,3 ± 12,8
FEV ₁ (*)	107,3 ± 13,4	110,0 ± 15,3	97,4 ± 13,8	80,3 ± 20,1 (* ₁)
V ₅₀ (*)	80,3 ± 24,8	85,4 ± 22,2	65,6 ± 24,7	42,7 ± 23,4 (* ₁)

Los valores se expresan como X ± 1 DE (*), en % del teórico de referencia^{15,16}, (*₁) p ≤ 0,01.

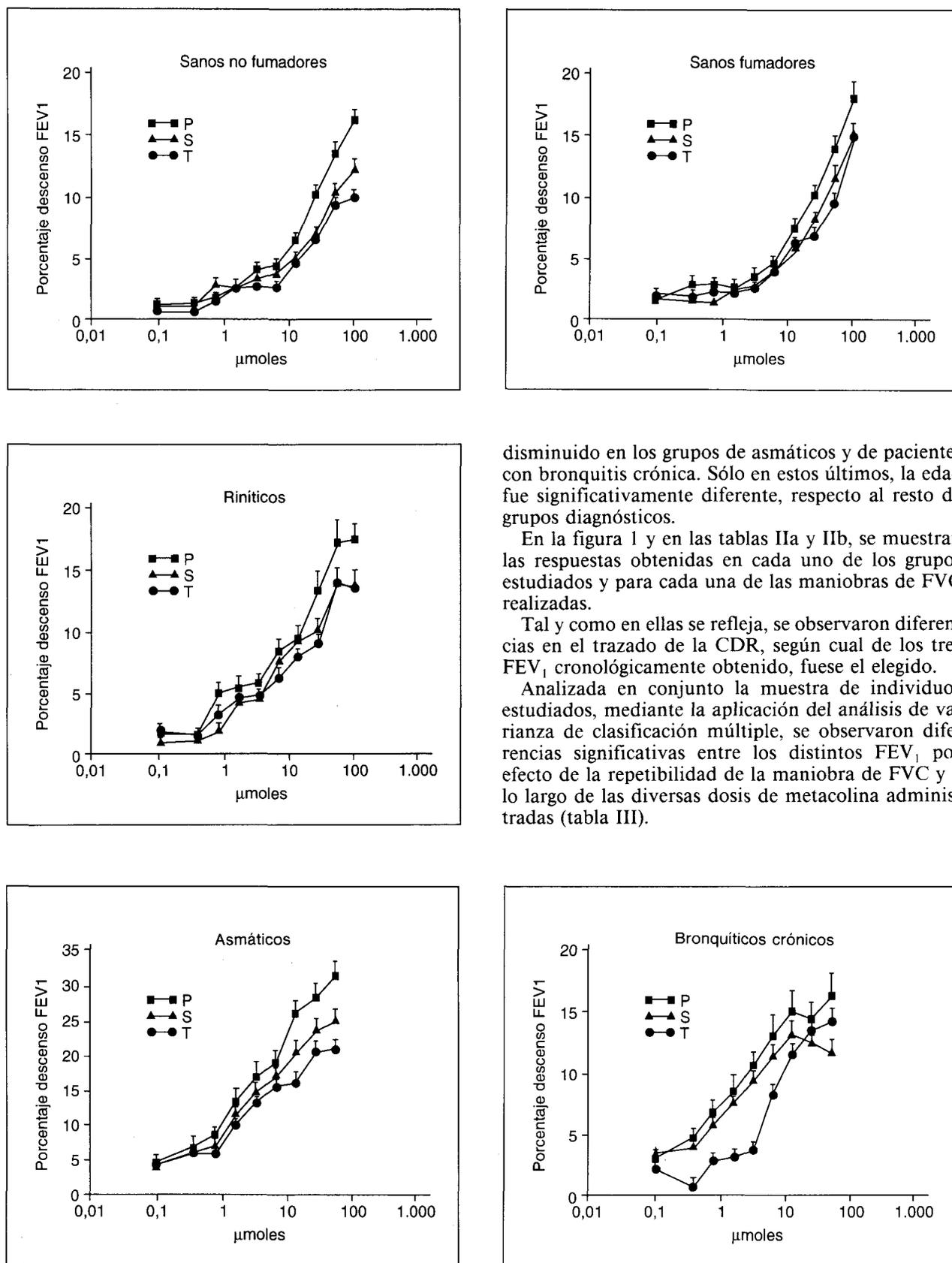


Fig. 1. Curvas dosis-respuesta a metacolina en los diversos grupos estudiados y para cada una de las maniobras de FVC realizadas.

disminuido en los grupos de asmáticos y de pacientes con bronquitis crónica. Sólo en estos últimos, la edad fue significativamente diferente, respecto al resto de grupos diagnósticos.

En la figura 1 y en las tablas IIa y IIb, se muestran las respuestas obtenidas en cada uno de los grupos estudiados y para cada una de las maniobras de FVC realizadas.

Tal y como en ellas se refleja, se observaron diferencias en el trazado de la CDR, según cual de los tres FEV₁ cronológicamente obtenido, fuese el elegido.

Analizada en conjunto la muestra de individuos estudiados, mediante la aplicación del análisis de varianza de clasificación múltiple, se observaron diferencias significativas entre los distintos FEV₁ por efecto de la repetibilidad de la maniobra de FVC y a lo largo de las diversas dosis de metacolina administradas (tabla III).



TABLA IIa
Descenso del FEV₁ para cada dosis de metacolina administrada, en cada una de las maniobras de FVC

Metacolina (µm)	No fumadores			Fumadores		
	P	S	T	P	S	T
0,13	0,9 ± 3,6	1,1 ± 3,2	0,7 ± 2,9	1,7 ± 3,3	1,5 ± 3,0	1,8 ± 2,9
0,36	1,3 ± 3,3	0,9 ± 3,1	0,6 ± 2,9	2,8 ± 4,4	1,5 ± 3,1	1,7 ± 2,9
0,76	1,8 ± 2,9	2,8 ± 2,5	1,5 ± 2,1	2,7 ± 3,5	1,4 ± 2,7	2,1 ± 2,5
1,56	2,5 ± 3,2	2,6 ± 2,7	2,5 ± 2,6	2,3 ± 3,7	2,4 ± 2,1	2,0 ± 1,9
3,21	4,1 ± 3,0	3,3 ± 2,6	2,7 ± 2,5	3,4 ± 3,1	2,5 ± 1,8	2,6 ± 2,0
6,51	4,3 ± 4,8	3,7 ± 3,5	2,6 ± 2,9	4,6 ± 3,2	4,1 ± 2,3	4,1 ± 2,1
13,11	6,5 ± 6,6	5,1 ± 4,9	4,6 ± 4,5	7,3 ± 7,6	5,8 ± 5,3	6,0 ± 5,8
26,30	10,2 ± 8,2	6,9 ± 6,2	6,6 ± 5,8	10,1 ± 7,9	8,4 ± 5,0	6,8 ± 5,6
52,80	13,6 ± 8,5	10,4 ± 7,6	9,3 ± 7,2	13,8 ± 9,0	11,5 ± 6,2	9,4 ± 6,1
105,80	16,2 ± 10,1	12,2 ± 8,4	10,0 ± 7,7	17,8 ± 11,4	15,1 ± 8,3	14,8 ± 7,2

P: primera, S: segunda, T: tercera.

TABLA IIb
Descenso del FEV₁ para cada dosis de metacolina administrada, en cada una de las maniobras de FVC

Metacolina (µm)	Riniticos			Asmáticos			Bronquíticos		
	P	S	T	P	S	T	P	S	T
0,13	1,5 ± 4,1	0,8 ± 2,0	1,7 ± 3,2	4,4 ± 4,2	4,0 ± 3,9	3,9 ± 3,3	2,7 ± 2,8	3,0 ± 3,1	1,9 ± 2,6
0,36	1,2 ± 1,9	0,9 ± 2,2	1,2 ± 3,6	6,5 ± 6,4	6,0 ± 5,6	5,8 ± 5,4	4,3 ± 5,5	3,7 ± 3,3	0,5 ± 1,7
0,76	4,8 ± 4,2	1,7 ± 2,1	3,1 ± 3,2	8,8 ± 7,3	6,9 ± 5,4	5,9 ± 5,2	6,6 ± 5,8	5,4 ± 3,8	2,5 ± 2,2
1,56	5,2 ± 5,7	4,2 ± 3,3	4,4 ± 3,7	13,4 ± 11,7	11,7 ± 8,6	10,1 ± 8,2	8,3 ± 7,8	7,3 ± 4,2	2,8 ± 2,1
3,21	5,6 ± 4,8	4,3 ± 3,5	4,6 ± 4,0	17,0 ± 14,3	14,8 ± 10,0	13,5 ± 9,5	10,4 ± 8,4	9,2 ± 5,1	3,4 ± 3,0
6,51	8,3 ± 7,7	7,5 ± 5,2	6,1 ± 4,7	19,3 ± 13,1	17,5 ± 10,8	16,0 ± 10,6	12,8 ± 11,1	11,1 ± 7,2	7,9 ± 5,3
13,11	9,4 ± 8,6	9,3 ± 7,6	7,8 ± 5,1	26,3 ± 13,8	20,7 ± 11,5	16,2 ± 13,2	14,8 ± 9,9	13,0 ± 7,7	11,3 ± 6,8
26,30	13,4 ± 10,8	10,1 ± 8,3	9,1 ± 6,7	28,7 ± 15,3	24,0 ± 12,6	20,8 ± 13,6	14,2 ± 8,8	12,2 ± 7,0	13,2 ± 6,8
52,80	17,2 ± 13,2	13,8 ± 8,9	13,9 ± 7,9	32,0 ± 15,2	25,5 ± 12,1	21,1 ± 10,8	16,1 ± 10,4	11,5 ± 6,6	14,1 ± 6,6
105,80	17,5 ± 11,0	13,6 ± 9,6	13,7 ± 9,1						

P: primera, S: segunda; T: tercera.

Dado que en algunos individuos asmáticos y en algunos con bronquitis crónica sólo se pudieron realizar dos maniobras de espiración forzada, tras cada dosis de metacolina se repitió este tipo de análisis considerando únicamente los valores de FEV₁ obtenidos con la primera y la segunda maniobra de FVC. Los resultados fueron similares a los ya descritos (tabla III).

Se procesaron nuevamente los datos analizando de forma pareada cada uno de los FEV₁; de esta forma se detectaron diferencias significativas entre el FEV₁ obtenido con la primera maniobra de espiración forzada y las otras dos, no pudiéndose sin embargo diferenciar estadísticamente, entre el FEV₁ segundo y tercero (tabla IV). Cuando el estudio se realizó grupo a grupo, este comportamiento sólo se detectó en los individuos asmáticos, así como en el grupo de sujetos sanos tanto fumadores como no fumadores. En los

primeros, las diferencias se detectaron a partir de la tercera dosis de metacolina y, en los segundos, desde la quinta dosis (tabla V).

En nuestro estudio pues, la CDR construida con el FEV₁ de la primera maniobra de espiración forzada resultó ser significativamente distinta de las otras dos, reflejando además ésta, un mayor grado de broncoconstricción. Por el contrario, el trazado de las CDR construidas con el FEV₁ segundo y tercero, no pudieron diferenciarse entre sí, en términos estadísticos.

Discusión

Nuestros resultados confirmaron la acción broncoconstrictora de la metacolina y su capacidad para provocar un efecto dosis-dependiente significativamente distinto para cada grupo diagnóstico. Esta acción varió además según cual fuese el FEV₁ que se

TABLA III
Análisis de varianza de clasificación múltiple

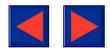
Test de Hotelling	"Efecto dosis"	Grupos por dosis	"Efecto repetición"	Grupos por repetición	Repetición a lo largo de las dosis
A	0,001	0,007	0,001	0,891	0,016
B	0,001	0,001	0,001	0,261	0,034

Niveles de significación al considerar, en la prueba de provocación bronquial con metacolina, el "efecto dosis", grupo diagnóstico y "efecto repetición": A con la realización de 3 FEV₁, B con la realización del 1.º y 2.º FEV₁.

TABLA IV
Análisis de varianza de clasificación múltiple

	1.º y 2.º FEV ₁	1.º y 3.º FEV ₁	2.º y 3.º FEV ₁
Efecto repetición	0,001	0,001	0,938
Grupos por repetición	0,058	0,675	0,942

Niveles de significación al considerar de forma pareada la repetición en el FEV₁ y la diferenciación a tal efecto entre grupos diagnósticos.



valorase. El primero era significativamente inferior al segundo y al tercero y, de forma más llamativa, para algunos grupos diagnósticos.

Scott et al¹⁷ estudiaron la repercusión de utilizar dos maniobras consecutivas de FEV₁, sobre la interpretación de una PPFb con histamina. Estos autores estudiaron una pequeña muestra de sujetos que incluía sólo asmáticos no fumadores pese a lo cual, detectaron la existencia de diferencias en la CDR, según que ésta se construyese con el primer o con el segundo FEV₁. En el primer caso, el grado de broncoconstricción era mayor y estas diferencias tomaban significación estadística a partir del inicio de la porción más escarpada de la CDR.

Nosotros hemos confirmado en 280 individuos, utilizando metacolina, los hallazgos que Scott et al observaron en ocho sujetos. En nuestro caso, analizamos tres maniobras cronológicamente registradas de FEV₁, si bien la aportación que significó la realización de la tercera maniobra no difirió de forma significativa de los hallazgos obtenidos con el trazado de la segunda CDR.

Ciertamente, estas modificaciones podían ser atribuidas a los cambios en el calibre de la vía aérea que induce la propia realización de la maniobra de inspiración profunda previa a la de espiración forzada. Este es efectivamente, uno de los factores que puede influir en la valoración de la respuesta broncomotora y ha sido explorado por diversos autores¹⁸⁻²². Para Orehek et al, la inspiración profunda causa una disminución en la resistencia de la vía aérea, transitoria pero significativa, en los sujetos sanos y riniticos; en cambio, en los individuos asmáticos, el efecto de ésta varía desde una broncodilatación, en algunos casos de asma ligera, a una broncoconstricción de grado variable, pero relacionada con la severidad del asma. En estos estudios, la magnitud de la broncodilatación inducida por la inspiración profunda, dependía de los siguientes factores: el flujo inspiratorio, el tiempo de

apnea que mantenía el sujeto a nivel de capacidad pulmonar total y el grado de broncoconstricción provocado.

Estos hallazgos han propiciado la utilización del FEV₁ en la valoración de la HB, cuando se intenta separar los asmáticos de los no asmáticos y en concreto, de la población sana, ya que el comportamiento frente a la inspiración profunda contribuye a exagerar las diferencias propias de la respuesta al fármaco broncoconstrictor. En tal caso, cabe pensar que la inspiración profunda debiera haber ayudado a diferenciar el comportamiento de los asmáticos respecto de los sujetos sanos. Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible diferenciar entre los diversos grupos diagnósticos, por efecto de la repetibilidad de la maniobra de FVC y, en concreto, fueron los asmáticos y los sujetos sanos los que manifestaron un comportamiento más similar. Al igual que para el grupo de Scott et al., las diferencias en el trazado de la CDR, según cual fuera el FEV₁ utilizado, tomaban significación estadística en la porción más pendiente de la curva. Para los asmáticos, a partir de la tercera dosis de metacolina y en los sujetos sanos, tanto fueran fumadores como no fumadores, a partir de la quinta dosis administrada.

Queda por aclarar, si se hubieran obtenido resultados similares en caso de haber utilizado otro parámetro para valorar la respuesta. Que duda cabe que, la mejor forma de interpretar las respuestas broncomotoras exigiría poder realizar una batería de pruebas que nos permitieran evaluar mejor la obstrucción de la vía aérea. Técnicamente es, sin embargo, difícil realizar un amplio número de medidas espirométricas y pletismográficas de forma repetida durante una exploración sin prolongar excesivamente la prueba. Tal como se especificó en el procedimiento experimental, nosotros administramos en la mayor parte de los casos 10 concentraciones progresivamente crecientes de metacolina y, tras cada inhalación, se realizaron tres

TABLA V
Descenso del FEV₁ para cada dosis de metacolina administrada, en cada una de las maniobras de FVC

Metacolina (µm)	No fumadores			Fumadores			Asmáticos		
	P	S	T	P	S	T	P	S	T
0,13	0,9 ± 3,6	1,1 ± 3,2	0,7 ± 2,9	1,7 ± 3,3	1,5 ± 3,0	1,8 ± 2,9	4,4 ± 4,2	4,0 ± 3,9	3,9 ± 3,3
0,36	1,3 ± 3,3	0,9 ± 3,1	0,6 ± 2,9	2,8 ± 4,4	1,5 ± 3,1	1,7 ± 2,9	6,5 ± 6,4	6,0 ± 5,6	5,8 ± 5,4
0,76	1,8 ± 2,9	2,8 ± 2,5	1,5 ± 2,1	2,7 ± 3,5	1,4 ± 2,7	2,1 ± 2,5	8,8 ± 7,3	* 6,9 ± 5,4	5,9 ± 5,2
1,56	2,5 ± 3,2	2,6 ± 2,7	2,5 ± 2,6	2,3 ± 3,7	2,4 ± 2,1	2,0 ± 1,9	13,4 ± 11,7	*11,7 ± 8,6	10,1 ± 8,2
3,21	4,1 ± 3,0	* 3,3 ± 2,6	2,7 ± 2,5	3,4 ± 3,1	* 2,5 ± 1,8	2,6 ± 2,0	17,0 ± 14,3	*14,8 ± 10,0	13,5 ± 9,5
6,51	4,3 ± 4,8	* 3,7 ± 3,5	2,6 ± 2,9	4,6 ± 3,2	* 4,1 ± 2,3	4,1 ± 2,1	19,3 ± 13,1	*17,5 ± 10,8	16,0 ± 10,6
13,11	6,5 ± 6,6	* 5,1 ± 4,9	4,6 ± 4,5	7,3 ± 7,6	* 5,8 ± 5,3	6,0 ± 5,8	26,3 ± 13,8	**20,7 ± 11,5	16,2 ± 13,2
26,30	10,2 ± 8,2	** 6,9 ± 6,2	6,6 ± 5,8	10,1 ± 7,9	** 8,4 ± 5,0	6,8 ± 5,6	28,7 ± 15,3	**24,0 ± 12,6	20,8 ± 13,6
52,80	13,6 ± 8,5	**10,4 ± 7,6	9,3 ± 7,2	13,8 ± 9,0	**11,5 ± 6,2	9,4 ± 6,1	32,0 ± 15,2	**25,5 ± 12,1	21,1 ± 10,8
105,80	16,2 ± 10,1	**12,2 ± 8,4	10,0 ± 7,7	17,8 ± 11,4	**15,1 ± 8,3	14,8 ± 7,2			

P: primera, S: segunda, T: tercera.
*p < 0,05; **p < 0,01.



maniobras de capacidad vital forzada, de forma que, dado el diseño de nuestro trabajo, no se procedió a la utilización de otro parámetro, (vgr. las Raw) que en efecto, nos hubieran permitido valorar si se observaban los mismos hallazgos que con el FEV₁ pero hubiera significado una excesiva prolongación de la prueba broncomotora.

No creemos factible argüir que se trate de un problema de metabolización del fármaco administrado, pues precisamente, las propiedades farmacológicas de la metacolina han sido ampliamente estudiadas²³⁻²⁵ y es bien conocido que su acción se inicia de forma rápida, alcanzando su pico máximo entre 1 y 4 minutos (tiempo en el que se hicieron las determinaciones), prolongándose su acción durante una hora como promedio. Es más bien probable, que estos hallazgos se deban a la propia acción de la metacolina, sugiriendo la rapidez tanto en su presentación como en la atenuación de este efecto, la intervención de algún mecanismo reflejo. Probablemente se podría considerar, al igual que para la histamina, la existencia de un mecanismo reflejo vagal que sería el responsable de estos cambios detectados en el calibre de la vía aérea y que actuaría independientemente de la propia acción de la metacolina sobre los receptores parasimpáticos muscarínicos, responsables de la contracción del músculo liso bronquial.

Que nosotros conozcamos, no se ha publicado hasta la actualidad ningún estudio dirigido a clarificar este aspecto, y por tanto no podemos establecer conclusiones definitivas sobre los mecanismos que puedan justificar esta variabilidad en el FEV₁.

Scott et al recomiendan la realización de un espirograma forzado cuando se realiza una prueba broncomotora con histamina. Nosotros, utilizando metacolina como agente broncoconstrictor y el FEV₁ como parámetro para medir la respuesta, consideramos que no es necesario realizar más de dos maniobras de FVC, tras cada dosis de metacolina administrada puesto que, una tercera maniobra no aporta ninguna otra información adicional. Las diferencias entre las recomendaciones de Scott et al y las nuestras se deben, probablemente, al diseño del estudio ya que estos autores no estudiaron la aportación de una tercera CDR. Queda por resolver, no obstante, cual de las dos CDR refleja de una forma más real la acción del fármaco, cual nos aporta mayor información sobre el comportamiento de los diversos grupos diagnósticos frente a la HB y, por tanto, cuál debiéramos utilizar para la construcción de CDR. A tal efecto, es necesario diseñar estudios dirigidos a clarificar el significado de cada una de estas dos curvas, este trabajo nos permite concluir que para valorar la respuesta broncoconstrictora, tras cada dosis de metacolina administrada, es suficiente la obtención de dos FEV₁

BIBLIOGRAFÍA

1. Orehek J, Gayraud P. Les tests de provocation bronchique non-spezifiques dans l'asthme. Bull Europ Physiopath Resp 1976; 12:565-598.

2. Cropp GJA, Berstein IL, Boushey HA, Hyde RW, Rosenthal RR, Spector SH, Townley RG. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. ATS News 1980; 11-19.

3. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstrictin agents. Bull Europ Physiopath Resp 1983; 19:495-514.

4. Valencia Rodríguez A, Casan Clara P, Díaz Fernández M, Perpiñá Tordera M, Sebastián Gil MD. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecifica. SEPAR. Barcelona: Doyma, 1987.

5. Chai H, Farr RS, Froehlich LA et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 1975; 56:323-327.

6. Cockcroft DW. Measurement of airway responsiveness to inhaled histamine or methacoline: method of continuous aerosol generation and tidal breathing inhalation. En: Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. Airway responsiveness. Measurement and interpretation. Canada: Astra 1985; 22-28.

7. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. Thorax 1983; 38:760-765.

8. Woolcock AJ. Expression of results of airway hyperresponsiveness. En: Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. Airway responsiveness. Measurement and interpretation. Canada: Astra; 1985; 80-85.

9. Woolcock AJ. Test of airway responsiveness in epidemiology. En Hargreave FE, Woolcock AJ, eds. Airway responsiveness. Measurement and interpretation. Canada: Astra; 1985; 136-140.

10. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136:228-231.

11. Sanchis Aldas J, Casan Clara P, Castillo Gómez J et al. SEPAR. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Ed Doyma SA 1987.

12. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. Clin Allergy 1977; 7:235-243.

13. Nie H, Hadlai Hull C, Jenkins JG, Steinbrenner K, Bent DH. Statistical package for the social sciences. 2nd Ed. New York: MacGraw-Hill, 1975.

14. Sokal RR, Rohlf FI. Biometry, the principles and practice of statistics in biological research. San Francisco: WH Freeman and Co, 1969.

15. Morris JF, Koski A, Jhonson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. Am Rev Respir Dis 1971; 103:57-67.

16. Cherniack RM, Raber MB. Normal standards for ventilatory function using an automated wedge spirometer. Am Rev Respir Dis 1972; 106:38-46.

17. Scott GC, Kung M. How many spirometry tests for a histamine challenge? Am Rev Respir Dis 1985; 132:268-271.

18. Orehek J, Charpin D, Velardocchio JM, Grimaud C. Bronchomotor effect of bronchoconstriction in man. Am Rev Respir Dis 1980; 121:297-305.

19. Orehek J, Nicoli MM, Delpierre S, Beaupre A. Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. Am Rev Respir Dis 1981; 123:269-272.

20. Beaupre A, Orehek J. Factors influencing the bronchodilator effect of a deep inspiration in asthmatics patients with provoked bronchoconstriction. Thorax 1982; 37:124-128.

21. Sestier M, Pineau L, Cartier A, Martin RR, Malo JL. Bronchial responsiveness to methacholine and effects of respiratory maneuvers. J Appl Physiol 1984; 56:122-128.

22. Hida W, Arai M, Shindoh C, Liu YN, Sasaki H, Takishima T. Effect of inspiratory flow rate on bronchomotor tone in normal and asthmatic subjects. Thorax 1984; 39:86-92.

23. MacDonald NC, Whitmore CK, Makoid MC, Crobby J. Stability of methacholine chloride in bronchial provocation solutions. Amer J Hosp Pharm 1981; 38:868-871.

24. Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS, Johnson B. Stability of stored methacholine chloride solutions: clinically useful information. Am Rev Respir Dis 1982; 126:717-719.

25. Juniper EF, Rosenfeld JM, Hargreave FE. Rate of degradation of methacholine under storage conditions. Bull Europ Physiopathol Resp 1983; 19 (suppl 1): 11 P.