

Asociación entre el cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ y la hiperreactividad bronquial

I. Urrutia^a, A. Capelastegui^a, J.M. Quintana^b, N. Muniozuren^c, F. Payo^d, J. Martínez Moratalla^e, J.A. Maldonado^f, X. Basagana^g, J.M. Anto^h, J. Sunyer^h y el Grupo Español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS-I)*

^aServicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Galdakao. Vizcaya. España.

^bUnidad de Epidemiología de Investigación Clínica. Hospital de Galdakao. Galdakao. Vizcaya. España.

^cDepartamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Bilbao. España.

^dHospital de Asturias. Oviedo. España.

^eComplejo Universitario. Albacete. España.

^fHospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.

^gUnidad de Investigación Respiratoria y Ambiental. Instituto Municipal de Investigación Médica. Barcelona.

^hUnidad de Investigación Respiratoria y Ambiental. Instituto Municipal de Investigación Médica. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. España.

OBJETIVO: La desproporción entre el calibre de la vía aérea y el parénquima pulmonar tiene una relación negativa con la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB).

El objetivo del presente estudio es medir la asociación entre el calibre de la vía aérea relativa a la talla pulmonar, expresado por el cociente entre el flujo mesoespiratorio entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada dividido por la capacidad vital forzada ($FEF_{25-75\%}/FVC$), con la HRB medida por el test de metacolina, ajustando por edad, altura, sexo, consumo de tabaco, área geográfica, síntomas respiratorios y volumen espiratorio forzado en el primer segundo previo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio multicéntrico transversal sobre población general española (2.647 sujetos) del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-I). Se aplicó un cuestionario llamado ECRHS, se determinó la inmunoglobulina E total y específica, y se realizaron pruebas cutáneas, espirometría y test de metacolina.

RESULTADOS: Se presenta la relación entre las diferentes variables sociodemográficas y clínicas con los 2 parámetros de positividad del test de metacolina. Hay aumento del riesgo de HRB a menor cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ ajustado por diferentes variables (*odds ratio* = 0,09; intervalo de confianza del 95%, 0,04-0,18, para PC_{20} , y *odds ratio* = 0,06; intervalo de confianza del 95%, 0,03-0,12 para PD_{20}).

CONCLUSIONES: El cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ está asociado significativamente a la HRB, independientemente de la edad, la existencia de atopia, el consumo de tabaco, el área geográfica, los síntomas respiratorios y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Palabras clave: Hiperreactividad bronquial. Talla pulmonar. $FEF_{25-75\%}/FVC$.

*El ECRHS está financiado con fondos de la Comunidad Económica Europea y ayudas FIS 91/00160600E-OSE y 93/0393.

Correspondencia: Dra. I. Urrutia.

Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao.

B.º Labeaga, s/n. 48960 Galdakao. Vizcaya. España.

Correo electrónico: isabelurrutia@airtel.net

Recibido: 2-10-2003; aceptado para su publicación: 12-1-2004.

Association Between the Forced Midexpiratory Flow/Forced Vital Capacity Ratio and Bronchial Hyperresponsiveness

OBJECTIVE: A long-standing hypothesis is that a low ratio of airway caliber to lung size is associated with bronchial hyperresponsiveness (BHR). The aim of our study was to measure the association between airway caliber relative to lung size (expressed as the ratio between forced expiratory flow, midexpiratory phase, divided by forced vital capacity [$FEF_{25\%-75\%}/FVC$]) and BHR measured by a methacholine challenge test, adjusting for age, height, sex, smoking history, geographic area, respiratory symptoms, and baseline forced expiratory volume in 1 second (FEV_1).

MATERIAL AND METHODS: We carried out a multicenter cross-sectional study of the general Spanish population in 2647 subjects from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS I). The ECRHS questionnaire was administered, total and specific immunoglobulin E were measured, and skin tests, spirometry, and a methacholine challenge test were performed.

RESULTS: We show the relationship of the various clinical and sociodemographic variables with the 2 parameters indicative of a positive methacholine test. The lower the $FEF_{25\%-75\%}/FVC$ ratio was, the greater the risk of HRB, after adjustment for variables (*odds ratio* [OR]=0.09; 95% confidence interval [CI], 0.04-0.18 for the concentration provoking a 20% decrease in FEV_1 , and OR=0.06; 95% CI, 0.03-0.12 for the dose provoking a 20% decrease in FEV_1).

CONCLUSIONS: There is a significant association between the $FEF_{25\%-75\%}/FVC$ ratio and BHR after adjustment for age, atopy, smoking, geographic area, respiratory symptoms, and initial FEV_1 .

Key words: Bronchial hyperresponsiveness. Lung size.

$FEF_{25\%-75\%}/FVC$.

Introducción

La hiperreactividad bronquial (HRB) se define como la respuesta exagerada de los bronquios, en forma de un aumento de la resistencia al paso del aire a una gran variedad de estímulos¹. El interés por ella viene de lejos, y ya en 1960 Orié et al² propusieron que la HRB de la vía aérea era un “factor del huésped” asociado con un riesgo aumentado de bronquitis crónica y enfermedad pulmonar inespecífica². Desde entonces se ha estudiado mucho la hipótesis de que las personas con hiperreactividad de la vía aérea es más probable que experimenten un gradual deterioro irreversible de obstrucción de la vía aérea que aquellas con menos respuesta³, además de preceder a los síntomas y al diagnóstico del asma en niños⁴ y en adultos⁵.

Dada la repercusión de esta enfermedad, parece importante conocer las variables que pueden incidir en su medida. Está bien estudiada la relación de la HRB con la atopia⁶, las enfermedades respiratorias de la infancia⁷, el bajo peso al nacimiento⁸, la ocupación⁹, la edad¹⁰ y el tabaco¹¹. Además de estas asociaciones “biológicas”, parte de la respuesta de la vía aérea se puede explicar por “variables geométricas”. Se ha postulado desde hace tiempo que la desproporción entre el calibre de la vía aérea y el parénquima pulmonar tiene una relación negativa con la presencia de HRB¹². El problema que se presenta es saber qué medida es más aproximada para valorar esta desproporción. En un estudio en el que se valoró la relación de los diámetros del bronquio principal, tráquea y área pulmonar obtenidos por radiografía de tórax, además del cociente entre el flujo mesoespiratorio entre el 25 y 75% de la capacidad vital forzada dividido por la capacidad vital forzada ($FEF_{25-75\%}/FVC$), los autores apuntan a este último como una medida sustitutoria del calibre de la vía aérea respecto a la pulmonar. Además, demuestran su asociación con la HRB en una población de varones con una edad media de 60 años¹³.

Nuestro objetivo es estudiar la asociación entre la relación de la medida del calibre de la vía aérea relativa a la talla pulmonar, expresado por el cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$, con la hiperreactividad bronquial medida por el test de la metacolina, después de ajustar por edad, altura, sexo, tabaco, área geográfica, síntomas respiratorios y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), en una muestra de varones y mujeres adultos jóvenes.

Material y métodos

Población

El método del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-I) se ha descrito en trabajos anteriores^{14,15}. Brevemente, se trata de un estudio multicéntrico transversal sobre población general que se ha realizado en 48 áreas geográficas, predominantemente en Europa occidental. En España, el estudio se ha llevado a cabo en Albacete, Barcelona, Galdakao, Huelva y Oviedo. En la primera fase se eligió una muestra al azar, por muestreo aleatorio simple, a partir de los padrones municipales de cada área, excepto en Oviedo, donde se utilizó el censo electoral. De cada área se identificó

una muestra de 1.500 individuos de cada sexo, de entre 20 y 44 años de edad. El instrumento de medida utilizado fue un cuestionario breve obtenido del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)¹⁶. Posteriormente, se volvió a realizar un muestreo aleatorio simple para conseguir un 20% del muestreo inicial, se invitó a los seleccionados a participar en una segunda fase del estudio que se realizaba en los hospitales y se les efectuaron las pruebas que se comentarán a continuación, previa firma del consentimiento informado. El porcentaje de negativa a colaborar osciló entre el 2,4 y 14,8% en las diferentes áreas, y fue muy similar según el sexo y grupo de edad en la mayoría de los centros, si bien cabe destacar diferencias significativas según el sexo en Albacete y Barcelona, con más mujeres, y en Huelva, con más varones¹⁵.

Cuestionario y variable grupo de síntomas respiratorios

El cuestionario utilizado, llamado ECRHS, se elaboró a partir de diferentes cuestionarios ya utilizados en otros estudios internacionales¹⁶. Según fueran las respuestas a las preguntas del cuestionario, se realizaron una serie de grupos, de manera excluyente y descendente: grupo de síntomas relacionados con asma (despertarse por la noche por ataque de falta de aire y/o ataque de asma y/o tomar medicación para el asma en los últimos 12 meses), grupo bronquitis crónica (tos y flema durante más de 3 meses en los últimos 2 años), síntomas respiratorios menores (silbidos con falta de aire y/o tirantez torácica y/o falta de aire y/o disnea en los últimos 12 meses), tos habitual (tos y flema habituales sin cumplir criterios de bronquitis crónica) y sin síntomas respiratorios (respuesta negativa a cualquier síntoma).

Otras variables

Variable tabaco. Se definió como no fumador aquel sujeto que no había fumado nunca o había fumado menos de un total de 20 paquetes en toda su vida, y como fumador actual, el que fumaba como mínimo desde hacía un mes y continuaba fumando actualmente; en este caso, la cantidad de cigarrillos/día se estableció de la siguiente manera: 1-9, 10-20 y más de 20 cigarrillos/día. Se consideraron fumadores pasivos los sujetos no fumadores que habían estado expuestos con regularidad al humo del tabaco en los últimos 12 meses. “Con regularidad” significa la mayoría de los días y noches. Se definieron como ex fumadores aquellos que habían fumado más de 20 paquetes en toda su vida y actualmente no fumaban.

Variable inmunoglobulina E (IgE) y atopia. Se consideró que la IgE total era positiva si era superior a 100 U/ml. La atopia se refiere al individuo que tenía IgE específica superior a 0,35 U/ml a cualquiera de los 9 neumoalérgenos utilizados¹⁴.

Espirometría basal. El objetivo de la espirometría era registrar un valor preciso de la FVC de cada individuo, así como del $FEF_{25-75\%}$. En el caso de los individuos que relataban síntomas de infección respiratoria, se retrasaba la prueba 3 semanas.

Se utilizaron espirómetros iguales en los 5 centros, de campaña, modelo Otead-Wells Biomedin 9000, adquiridos en Padua (Italia). Todas las maniobras se realizaron según criterios de la Comisión Europea del Acero y del Carbón (ECSC)¹⁷ y de la American Thoracic Society (ATS)¹⁸. Efectuaron las espirometrías diplomados universitarios en enfermería debidamente adiestrados y con experiencia de al menos un año en un laboratorio de función pulmonar.

Variables de función pulmonar: FEV_1 y FVC, ambos expresados en l, y $FEF_{25-75\%}$, expresado en l/s.

Prueba de broncoprovocación con metacolina. La respuesta bronquial se midió mediante una prueba de broncoprovocación con metacolina. La preparación de diluciones de metacolina utilizada (Hoffman la Roche, Basilea, Suiza) se centralizó para todas las áreas españolas (Departament de Farmacia, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona). Se usó como diluyente un diluyente salino, tamponado con fosfato para obtener un pH fisiológico. La metacolina se administró durante maniobras de inspiración máxima hasta la capacidad pulmonar total, mediante un dosímetro presurizado programable (dosímetro Mefar MB3, Bovezzi, Italia) conectado a nebulizadores con concentraciones crecientes de metacolina. Se realizaba la espirometría basal tal como se ha indicado en el apartado correspondiente. Se registró el mejor FEV_1 como porcentaje del predicho. El FEV_1 control fue el FEV_1 medido a continuación de la inhalación del diluyente. Se dieron 4 inhalaciones del diluyente. A continuación se obtuvo el FEV_1 posdiluyente o FEV_1 control. Si el mejor FEV_1 control era menor del 90% del mejor FEV_1 inicial, no se realizaba la prueba de metacolina. La prueba se llevaba a cabo con un protocolo largo (duplicando la dosis de metacolina) si el individuo respondía afirmativamente a algunas preguntas sobre síntomas relacionados con el asma del cuestionario de la segunda fase. En caso de que no hubiera síntomas, se realizaba un protocolo corto (cuadruplicando las dosis de metacolina). Durante la broncoprovocación con metacolina se cambiaba a protocolo largo si el FEV_1 caía por debajo del 90% del mejor FEV_1 posdiluyente, y se interrumpía la prueba si el FEV_1 descendía por debajo del 80% del mejor FEV_1 posdiluyente o se alcanzaba una dosis máxima acumulada de 1 mg (5,117 μ mol). Las maniobras del test se ajustaron a las normas establecidas por la ECSC¹⁹.

Variables de hiperreactividad bronquial. La PC_{20} se consideró positiva para aquellos sujetos en los que se produjo una caída en el FEV_1 del 20% o superior respecto al mejor FEV_1 posdiluyente durante la prueba (dosis acumulada máxima permitida por el protocolo de 5,117 μ mol de metacolina inhalada).

La PD_{20} se consideró positiva en aquellos sujetos que no presentaron caída superior al 20% del FEV_1 durante la prueba de broncoprovocación, pero sí extrapolando a una dosis acumulada de hasta 8 μ mol. El resto de los sujetos no presentaban ni caída superior al 20% del FEV_1 durante la prueba y tampoco a una dosis acumulada de metacolina de hasta 8 μ mol. En todos los casos la pendiente dosis-respuesta se calcula de la siguiente forma: porcentaje de caída del FEV_1 /dosis acumulada de metacolina (μ mol).

Control de calidad

Se diseñó un plan de control de calidad del trabajo de campo para todos los centros participantes. Este plan incluía la supervisión de cada uno de los pasos del estudio por un técnico experimentado del centro coordinador que visitaba los distintos centros participantes. Asimismo, un equipo de control de calidad externo auditó *in situ* el grado de seguimiento al menos en 2 ocasiones durante el estudio¹⁴.

Análisis estadístico

Se presentan datos descriptivos con medias \pm desviación estándar, frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de la χ^2 cuando las variables eran categóricas, y el test de la t de Student cuando eran continuas, para el estudio de la asociación de variables sociodemográficas y clínicas con el test de positividad de la metacolina. Para el estudio de la asociación del $FEF_{25-75\%}/FVC$ con la HRB se emplearon 2 modelos de regresión logística. La HRB se consideró una variable dicotó-

mica (o sea, la presencia o ausencia de respuesta bronquial cuando la concentración de metacolina causaba una disminución del FEV_1). Para examinar la relación de la dosis-respuesta aplicamos el modelo Weibull descrito con detalle en otros artículos²⁰.

La variable independiente fue el cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$, que se ajustó por hábito tabáquico, atopía, área geográfica, edad, sexo, IgE mayor de 100 U/ml, FEV_1 basal y síntomas respiratorios. Para el área geográfica se tomó Galdakao como zona de referencia, los no fumadores en el hábito tabáquico, y para los síntomas respiratorios, el grupo sin síntomas respiratorios.

Resultados

En total hemos estudiado a 2.647 sujetos, de los cuales el 51,83% eran mujeres, con una media de edad de 32 años en ambos sexos (tabla I). Los sujetos se han repartido entre Albacete, Barcelona, Galdakao, Huelva y Oviedo. En cuanto a los grupos de síntomas, el más numeroso fue el de sujetos sin síntomas respiratorios, seguido por el grupo de síntomas respiratorios menores, síntomas relacionados con asma, tos habitual y bronquitis crónica. En cuanto al hábito tabáquico, se observaron tasas altas de prevalencia, si bien la proporción de fumadores fue mayor en los varones. Encontramos un mayor número de tests de metacolina positivos en las mujeres que en los varones; en cambio, era mayor el número de varones con IgE superior a 100 U/ml y datos de atopía.

TABLA I
Descripción de las variables del estudio

N.º de sujetos	Mujeres 1.372 (52%)	Varones 1.275 (48%)
Edad media (años)	32,41 \pm 7,20	32,19 \pm 7,50
Altura (cm)	159 \pm 5,9	172 \pm 6,92
Área		
Albacete	320 (23)	306 (24)
Barcelona	292 (21)	224 (17)
Galdakao	292 (21)	300 (23)
Huelva	203 (15)	191 (15)
Oviedo	265 (19)	254 (20)
Tabaco		
No fumadores	214 (16)	120 (9)
Pasivos	369 (27)	225 (18)
Ex fumadores	190 (14)	174 (14)
Fumadores de 1-9 cigarrillos/día	175 (13)	118 (9)
Fumadores de 10-20 cigarrillos/día	346 (25)	405 (32)
Fumadores > 20 cigarrillos/día	78 (6)	212 (17)
Con síntomas respiratorios		
Síntomas relacionados con asma	291 (21)	264 (21)
Bronquitis crónica	58 (4)	102 (8)
Síntomas respiratorios menores	319 (23)	307 (25)
Tos habitual	130 (9)	157 (12)
Sin síntomas respiratorios	574 (42)	445 (35)
FEV_1 (l)	3,048 \pm 0,479	4,095 \pm 0,743
FEV_1/FVC	83,9 \pm 6,92	81,74 \pm 7,23
HRB ^a	146 (16)	128 (13)
Atopia ^b	253 (29)	373 (40)
IgE mayor de 100 U/ml	210 (22)	296 (31)

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; HRB: hiperreactividad bronquial; IgE inmunoglobulina E. Se indican las frecuencias (número) con el porcentaje entre paréntesis para todas las variables excepto para la edad, la altura, el FEV_1 y el FEV_1/FVC , donde se presentan las medias \pm desviación estándar.

^aExpresado como número de sujetos que presentaron una caída en el FEV_1 del 20% o superior respecto al mejor FEV_1 posdiluyente durante el test de metacolina;

^bSujeto positivo a la prueba de reactividad cutánea o IgE específica.

TABLA II
Resultados del test de metacolina positiva según variables clínicas y sociodemográficas

	PC ₂₀ positivo	p	PD ₂₀ positivo	p
IgE mayor de 100	101 (23,7)	< 0,001	130 (32,7)	< 0,001
Atopia	133 (21,2)	< 0,001	173 (29,7)	< 0,001
Hábito tabáquico				< 0,001
No fumadores	28 (13,3)		33 (16,8)	
Fumador pasivo	60 (14,4)		72 (18,51)	
Ex fumador	28 (11,5)		46 (19,9)	
Fumadores de 1-9 cigarros/día	30 (13,7)		39 (19,1)	
Fumadores de 10-20 cigarros/día	91 (16,9)		118 (23,7)	
Fumadores > 20 cigarros/día	36 (17,4)		57 (30,6)	
Síntomas respiratorios		< 0,001		< 0,001
Síntomas relacionados con asma	109 (28,4)		134 (37,5)	
Bronquitis crónica	25 (20,4)		39 (34,2)	
Síntomas respiratorios menores	68(15,4)		94 (23,3)	
Tos habitual	21 (9,95)		31 (15,7)	
Sin síntomas respiratorios	51 (7,3)		70 (10,7)	
Área geográfica		< 0,001		< 0,001
Barcelona	48 (19,4)		62 (25,4)	
Galdakao	51 (11,6)		50 (11,4)	
Albacete	107 (22,5)		147 (34,7)	
Oviedo	40 (11,1)		71 (19,8)	
Huelva	28 (8,4)		38 (14,8)	
Edad media (años)	31,44 ± 7,38		31,42 ± 7,3	
FEV ₁ (ml)	3.424 ± 0,78	< 0,001	3.448 ± 0,74	< 0,001
FEF _{25-75%} /FVC	82,01 ± 27,46	< 0,01	82,31 ± 26,59	< 0,001

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IgE: inmunoglobulina E; FEF_{25-75%}: flujo mesoespiratorio máximo entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada.

Se indican las frecuencias (número) con el porcentaje entre paréntesis para todas las variables excepto para la edad, el FEV₁ y FEF_{25-75%}, donde se presentan las medias ± desviación estándar.

Se han utilizado las pruebas de la χ^2 , para las variables categóricas, y de la t de Student, para variables continuas.

El valor de p se refiere a la comparación entre los sujetos que dan positivo en el test y los que dan negativo.

En el análisis univariante de la tabla II se estudia la relación entre las diferentes variables sociodemográficas y clínicas con los 2 parámetros de positividad del test de metacolina. Se aprecian diferencias significativas

para todas ellas, excepto para la edad, y destaca la mayor frecuencia de positividad a medida que aumenta el número de cigarros/día y en los sujetos con síntomas relacionados con asma.

TABLA III
Asociación entre el cociente FEF_{25-75%}/FVC y la hiperreactividad bronquial

	OR	PC ₂₀ IC del 95%	-2 log L	OR	PD ₂₀ IC del 95%	-2 log L
FEF _{25-75%} /FVC	0,97	0,96-0,98*	84,85	0,97	0,96-0,97*	110,63
FEV ₁	0,51	0,40-0,64*	20,11	0,49	0,39-0,60*	27,2
Hábito tabáquico			9,59			3,83
Fumadores pasivos	0,99	0,54-1,81		1,15	0,64-2,04	
Ex fumadores	0,91	0,47-1,77		1,43	0,77-2,64	
Fumadores de 1-9 cigarros/día	0,92	0,46-1,84		1,11	0,58-2,13	
Fumadores de 10-20 cigarros/día	1,04	0,58-1,86		1,1	0,63-1,93	
Fumadores > 20 cigarros/día	1,11	0,56-2,16		1,47	0,77-2,78	
Síntomas respiratorios			73,65			73,87
Síntomas relacionados con asma	3,25	2,12-4,99*		3,37	2,26-5,01*	
Bronquitis crónica	2,42	1,29-4,54*		3,42	1,88-6,21*	
Síntomas respiratorios menores	1,66	1,06-2,61*		1,91	1,27-2,88*	
Tos habitual	0,94	0,49-1,79		1,09	0,62-1,92	
Atopia	1,73	1,22-2,44*	9,39	1,85	1,34-2,23*	14,14
IgE mayor de 100 UI/ml	2,09	1,48-2,95*	175,75	2,73	1,99-3,75*	207,04
Edad (años)	0,94	0,92-0,97*	19,86	0,93	0,91-0,95*	31,01
Área geográfica			38,79			82,57
Barcelona	1,31	0,75-2,29		2,54	1,48-4,34*	
Albacete	2,03	1,32-3,11*		3,42	1,88-6,21*	
Oviedo	0,82	0,49-1,37		1,91	1,27-2,88	
Huelva	0,47	0,26-0,84*		1,09	0,62-1,92	

FEF_{25-75%}/FVC: cociente entre el flujo mesoespiratorio máximo entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada dividido por la capacidad vital forzada; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IgE: inmunoglobulina E.

Modelo de regresión logística cuya variable dependiente es la PC₂₀ en el primer modelo y la PD₂₀ en el segundo, siendo la variable independiente el FEF_{25-75%}/FVC, ajustada por FEV₁, hábito tabáquico, atopia, área geográfica, edad, sexo e IgE mayor de 100 y síntomas respiratorios.

*p < 0,05.

En la tabla III se presentan los resultados de la asociación (medida ésta como *odds ratio* e intervalo de confianza del 95%) del cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ y la HRB. Después de ajustar por el valor del FEV_1 , el hábito tabáquico, la atopía, el área geográfica, la edad, el sexo, las concentraciones elevadas de IgE y los síntomas respiratorios, se observa que cuanto menor es el cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ mayor es el riesgo de presentar hiperreactividad. De todas las variables incluidas para el ajuste, la primera que entraba en los modelos era el $FEF_{25-75\%}/FVC$ como variable continua, seguida de los síntomas respiratorios, la IgE y el área geográfica, en tanto que los que menos contribuían eran la atopía y el hábito tabáquico, que no resultaban estadísticamente significativos. Esto se repetía en las 2 variables: PC_{20} y PD_{20} .

Discusión

El interés de este estudio se centra sobre todo en averiguar si la proporción entre la vía aérea y el parénquima pulmonar tiene efecto sobre la medida de la respuesta bronquial. Se ha postulado desde hace tiempo que la desproporción entre la vía aérea y el parénquima pulmonar tiene una relación negativa con la presencia de HRB¹², lo cual tiene importantes implicaciones para estudios epidemiológicos en los que se valora la prevalencia de HRB.

Nuestros resultados indican que, en una muestra de varones y mujeres de 20-44 años de edad, el descenso del cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$, tomado como medida sustitutoria de la desproporción de la vía aérea respecto a la talla pulmonar, se asocia significativamente con mayor HRB después de ajustar por los diversos factores conocidos por su relación con la respuesta de la vía aérea.

Para valorar esta desproporción, Mead²¹ desarrolló una fórmula, consistente en una relación entre el máximo flujo espiratorio al 50% de la capacidad vital ($\dot{V}_{m\acute{a}x50}$) dividido por la presión elástica de retroceso del pulmón al 50% de la capacidad vital ($Pst[L]_{50}$) y la capacidad vital ($\dot{V}_{m\acute{a}x50} [VC \times Pst(L)]_{50}$), a la que llamó *disanapsis*. Posteriormente otros autores demostraron que el cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ era una estimación razonable para esta fórmula y señalaron que el tono broncomotor basal contribuye relativamente poco a las diferencias en la espiración máxima en las curvas flujo-volumen, el cual estaba asociado negativamente con la presencia de HRB valorada en una muestra de niños y adultos jóvenes²². Incluso en una muestra con una media de edad superior ($60,5 \pm 77,5$) de 929 varones en los que se estudiaba esta misma medida ajustada por el FEV_1 , edad, tabaco, recuento de eosinófilos y concentración de IgE, se concluyó que el $FEF_{25-75\%}/FVC$ estaba significativamente relacionado con el grado de la respuesta de la vía aérea a la metacolina¹³. Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro análisis, con la aportación de una muestra más joven de varones y mujeres, y además ajustada por los síntomas respiratorios.

No se conocen los mecanismos por los cuales la talla pulmonar influye en la respuesta de la vía aérea. En un estudio en el que se examinó a 1.613 niños de 7 a 12

años de edad y a 1.298 adultos de 25 a 50 años, usando la FVC como medida sustitutoria de la talla pulmonar y el FEV_1/FVC como medida de la vía aérea, se encontraron pequeños pero significativos efectos en la respuesta de la vía aérea, y los autores apuntan que está claro que ambos, talla pulmonar y calibre de la vía aérea, deben tenerse en cuenta cuando se comparan medidas de respuesta de la vía aérea, ya que la cantidad efectiva y la concentración del aerosol recibido por los pulmones puede diferir¹². Así, los resultados de prevalencia de hiperrespuesta de la vía aérea entre grupos de diferente edad y sexo pueden no ser comparables, ya que sujetos con pequeña talla pulmonar recibirán una dosis proporcional mayor que aquéllos con mayor talla pulmonar²³. De este modo, es difícil resolver si las diferencias aparentemente significativas en la prevalencia de HRB entre niños y adultos son secundarias a diferencias en la talla pulmonar²⁴.

Entre las variables de ajuste de nuestro análisis se encuentran factores relacionados positivamente con la HRB, además del $FEF_{25-75\%}/FVC$, como los síntomas respiratorios, el FEV_1 , la edad, la IgE elevada, fácilmente comprensibles, y llaman la atención las diferencias por área geográfica. Esto podría deberse, por una parte, al método de calibración de los dosímetros, con pérdidas por evaporación que llevarían a sobrestimar la dosis nebulizada, y por otra, al efecto de la estacionalidad¹⁵.

Las limitaciones que encontramos en nuestro estudio se deben, sobre todo, a que, al ser transversal, no podemos conocer las implicaciones de esta condición en la etiología de la HRB. Esperamos que con el análisis del estudio realizado en esta cohorte en los años 1999-2001 sea posible comprobar si los sujetos con valores bajos del $FEF_{25-75\%}/FVC$ desarrollan HRB.

Así pues, nuestros resultados muestran que el cociente $FEF_{25-75\%}/FVC$ está asociado significativamente a la respuesta de la vía aérea a la metacolina, independientemente de la edad, la atopía, el consumo de tabaco, el área geográfica, los síntomas respiratorios y valor previo del FEV_1 . Así pues, parece evidente que esta relación vía aérea/parénquima es interesante para ajustar por ella cuando se realicen estudios epidemiológicos que estimen la prevalencia de la HRB, sobre todo cuando se trate de establecer comparaciones entre diferentes grupos de edad. Esto permitirá precisar y medir el resto de factores de riesgo involucrados en la HRB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Holgate ST. Pathogenesis and hyperreactivity. En: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, editores. Respiratory medicine. London: Baillière Tindall, 1990;17,3:558-603.
2. Orie NGM, Switer HJ, De Uries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. En: Orie NGM, Switer HJ, editores. Bronchitis. Assen, the Netherlands: Royal Vangorcum, 1961; p. 43-59.
3. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and non-specific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 225-52.
4. Carey VJ, Weiss ST, Tager IB, Leader SR, Speizer FE. Airway responsiveness, wheeze onset, and recurrent asthma episodes in young adolescents. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:356-61.
5. Sparrow D, O'Connor GT, Basner RC, Rosner B, Weiss ST. Predictors of the new onset of wheezing among middle-aged and older men. Am Rev Respir Dis 1993;147:367-71.

6. Soriano JB, Tobías A, Kogevinas M, Sunyer J, Sáez M, Martínez-Moratalla J and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey Atopy and Non-specific Bronchial Responsiveness. A population-based assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1636-40.
7. Gurwitz D, Murdorff C, Levison H. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1981;98:551-5.
8. Mallory GB, Chaney H, Mutrich RL, Motoyama EK. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:8-14.
9. Chang-Yeung M, Vedal S, Kus J, MacLean L, Enarson D, Ise KS. Symptoms, pulmonary function, and bronchial hyperreactivity in western red cedar workers compared with those in office workers. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1038-41.
10. Weiss Scott T, Tager IB, Weiss W, Muñoz A, Speizer FE, Ingram R. Airway responsiveness in a population sample of adults and children. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:898-902.
11. Sunyer J, Antó JM, Kogevinas M, Soriano JB, Tobías A, Muñoz A and the Spanish Group of the European Study of Asthma. Smoking and bronchial responsiveness in nonatopic and atopic young adults. *Thorax* 1997;52:235-8.
12. Peet JK, Salome CM, Xuan W. On adjusting measurements of airway responsiveness for lung size and airway calibre. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:870-5.
13. Litkonjua AA, Sparrow D, Weiss ST. The FEF_{25-75}/FVC is associated with methacholine airway responsiveness. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1574-9.
14. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
15. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1996;106:761-7.
16. Burney PGJ, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987;91:795-835.
17. Quanjer PH, Tammelin GJ, Cotes JE, Pedersen R, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows: report of working party, standardisation of lung function test. Community for steel and coal official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):5-40.
18. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
19. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological physical and sensitising stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6 (Suppl 16):53-83.
20. Sunyer J, Muñoz A and the Spanish Group of the European Asthma study. Concentrations of methacholine for bronchial responsiveness according to symptoms, smoking and immunoglobulin E. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1273-9.
21. Mead J. Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil and vital capacity. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:339-42.
22. Tager IB, Weis ST, Muñoz A, Welty C, Speizer FE. Determinants of response to eucapnic hyperventilation with cold air in a population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:502-8.
23. Collis GG, Cole H, Le Souëf PN. Dilution of nebulised aerosols by air entrainment in children. *Lancet* 1990;336:341-3.
24. Peat JK, Gray EJ, Mellis CM, Leader SR, Woolcock AJ. Differences in airway responsiveness between children and adults living in the same environment: an epidemiological study in two regions of New South Wales. *Eur Respir J* 1994;7:1805-13.