

Relación entre hiperrespuesta bronquial inespecífica, variación diaria del flujo espiratorio máximo y necesidades de medicación en pacientes con asma leve

L. Prieto, V. Gutiérrez, J.M. Bertó, B. Camps y M.J. Pérez

Sección de Alergia. Hospital Doctor Peset. Valencia.

Con el fin de estudiar la relación entre hiperrespuesta bronquial inespecífica, variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo (FEM) y síntomas de asma, se seleccionaron 36 individuos con asma alérgica de intensidad leve. Los pacientes fueron sometidos a provocación con metacolina hasta inducir descensos del FEV₁ mayores del 40% o administrar una concentración de 200 mg/ml. Durante los 14 días siguientes, registraron el FEM tres veces al día y anotaron los síntomas y las necesidades de salbutamol inhalado.

En los 11 pacientes en los que se obtuvieron curvas concentración-respuesta completas, la media geométrica de la variación diaria del FEM (porcentaje de amplitud media) fue del 5,0%, mientras que en los 25 pacientes cuyas curvas no mostraban *plateau* fue del 8,3% ($p < 0,01$). En los 36 individuos estudiados se detectó correlación ($r = -0,56$; $p < 0,001$) entre la PC₂₀ y el porcentaje de amplitud media del FEM. Sin embargo, en los 11 individuos con curvas completas no pudo detectarse relación entre el porcentaje de amplitud media del FEM y la PC₂₀ ($r = -0,31$; $p = \text{NS}$) o el nivel del *plateau* ($r = 0,19$; $p = \text{NS}$) o la EC₅₀ ($r = -0,26$; $p = \text{NS}$). La media geométrica de la PC₂₀ en los 12 sujetos que necesitaron salbutamol durante los 14 días posteriores a la exploración con metacolina fue de 1,06 mg/dl, mientras que en los individuos que permanecieron asintomáticos fue de 1,32 mg/ml ($p = \text{NS}$). Además, se detectó *plateau* en 2 de los 12 pacientes que presentaron síntomas de asma y en 9 de los 24 que permanecieron asintomáticos ($p = \text{NS}$).

Concluimos que la hiperrespuesta bronquial inespecífica no es el único factor que condiciona las variaciones diarias del FEM y que, por tanto, hiperrespuesta bronquial y variabilidad de la obstrucción no son términos equivalentes. Además, en los individuos con asma leve, la determinación de la respuesta a la metacolina inhalada carece de utilidad para predecir la evolución a corto plazo de la enfermedad.

Palabras clave: Hiperrespuesta bronquial. Asma. Flujo espiratorio máximo.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 433-439

Links between non-specific bronchial hyperreactivity, diurnal variation in peak expiratory flow and dose requirements in patients with mild asthma

To assess the relation between non-specific bronchial hyperreactivity, we recorded diurnal peak expiratory flow variation (PFV) and asthma symptoms in 36 individuals with mild allergic asthma. The patients were challenged with methacholine to induce decreases greater than 40% in FEV₁, or until a maximum of 200 mg/ml had been administered. Over the next 14 days, PFV was measured three times per day and symptoms and inhaled salbutamol requirements were recorded.

In the 11 patients with complete dose-response curves, the geometric mean of diurnal PFV variation (% mean range) was 5.0%; this parameter was 8.3% ($p < 0.01$) in the 25 subjects whose curves did not reach a plateau. A correlation ($r = -0.56$, $p < 0.001$) was found between PC₂₀ and % mean range. PFV for the sample as a whole. In the 11 patients with complete curves, however, no correlation ($r = -0.31$, $p = \text{NS}$) between % mean range of PFV and PC₂₀ was found. Nor could the plateau ($r = 0.19$, $p = \text{NS}$) or EC₅₀ ($r = -0.26$, $p = \text{NS}$) be found for these patients. The geometric mean for PC₂₀ in the 12 subjects who needed salbutamol throughout the 14-day study period after methacholine challenge was 1.06 mg/ml; this parameter was 1.32 mg/ml ($p = \text{NS}$) for those with no symptoms. A plateau was reached by 2 of the 12 patients who experienced asthma symptoms and in 9 of the 24 who were asymptomatic ($p = \text{NS}$).

We conclude that non-specific bronchial hyperreactivity is not the only factor that influences diurnal PFV variation and that bronchial hyperreactivity and variability of obstruction are not equivalent terms. Moreover, determination of response to inhaled methacholine is of little use in predicting the short-term development of the condition in patients with mild asthma.

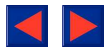
Key words: Bronchial hyperreactivity. Asthma. Peak expiratory flow.

Correspondencia: Dr. L. Prieto Andrés.
Sección de Alergia. Hospital Doctor Peset.
Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia.

Recibido: 12-2-94; aceptado para su publicación: 10-5-94.

Introducción

La hiperrespuesta bronquial inespecífica (HRBI) se ha definido¹ como la capacidad de las vías aéreas para responder exageradamente frente a diferentes estímu-



los no inmunológicos. Para su estudio, los agentes utilizados con mayor frecuencia en clínica han sido los agonistas farmacológicos (histamina, acetilcolina, metacolina y carbacol). Prácticamente de manera generalizada, la magnitud de la HRBI se ha expresado mediante el denominado valor umbral, es decir, mediante la concentración o dosis del agonista que induce un descenso del FEV₁ del 20% (PC₂₀ o PD₂₀). En consecuencia, HRBI y valor umbral inferior a un punto de corte preestablecido se han considerado equivalentes^{2,3}.

No obstante, en la actualidad parece evidente^{4,5} que el término HRBI tiene connotaciones más complejas que la simple determinación del valor umbral y que las curvas dosis-respuesta obtenidas mediante la administración de agonistas farmacológicos deben caracterizarse no sólo mediante el valor umbral, sino también mediante su posición (EC₅₀ = concentración del agonista que induce el 50% de la máxima respuesta posible) y su morfología (pendiente de la porción lineal y respuesta máxima-plateau). Por tanto, se acepta⁶ que la HRBI traduce la capacidad de las vías aéreas para responder fácil, rápida e intensamente frente a diferentes estímulos no inmunológicos. Lógicamente, para cuantificar adecuadamente el grado de respuesta bronquial a la inhalación de los agonistas farmacológicos deben obtenerse curvas dosis-respuesta completas, pues de otra manera no será posible definir la posición ni la pendiente ni tampoco el grado de obstrucción al que se detecta la respuesta máxima.

A pesar de que la información suministrada por la determinación del valor umbral es muy limitada, se le ha adjudicado un tremendo protagonismo en el asma⁷. Algunos estudios han encontrado^{8,9} una relación con la frecuencia de los síntomas de asma y con las necesidades de medicación para controlar la enfermedad, aunque esto no ha podido confirmarse por otros autores¹⁰⁻¹².

Desde otro punto de vista, el uso incorrecto del término HRBI ha inducido a muchos clínicos a considerar HRBI y reversibilidad o variabilidad de la obstrucción al flujo aéreo como términos equivalentes. En consecuencia, es una práctica bastante extendida la de diagnosticar a los asmáticos de "hiperreactividad bronquial", simplemente por el hecho de haber constatado reversibilidad de la obstrucción tras el tratamiento o variación circadiana aumentada del flujo espiratorio máximo (FEM). No obstante, la relación entre las variaciones diarias del FEM y la PC₂₀ o PD₂₀, no muestra una magnitud suficiente como para considerar ambos parámetros como idénticos^{10,13,14}.

En este estudio nos hemos propuesto analizar la información que sobre el grado de HRBI proporcionan las determinaciones seriadas del FEM y la relación entre HRBI y síntomas de asma o necesidades de medicación broncodilatadora. Para ello, hemos seleccionado pacientes con asma leve, pues en algunos de estos individuos pueden obtenerse curvas completas sin inducir grados de obstrucción demasiado peligrosos.

Pacientes y métodos

Pacientes

Hemos seleccionado 36 pacientes no fumadores, con edad ≥ 16 años y diagnosticados en nuestro centro de asma bronquial alérgica de intensidad leve. El diagnóstico de asma se realizó mediante la presencia de síntomas y reversibilidad documentada de la obstrucción (incrementos del FEV₁ $\geq 15\%$ tras la inhalación de 200 μg de salbutamol). La etiología del proceso se etiquetó mediante la presencia de test cutáneos positivos (*prick*-test con diámetro de pápulas al menos 3 mm mayores que la del control negativo) frente a alérgenos perennes y/o estacionales.

La catalogación de la intensidad del asma como leve se realizó de acuerdo con la evolución durante el año previo y siguiendo las directrices aceptadas más generalizadamente¹⁵: menos de dos exacerbaciones a la semana, ausencia de síntomas en período intercrítico, buena tolerancia al ejercicio excepto esfuerzos violentos, síntomas nocturnos con frecuencia menor de dos veces al mes, ausencia de pérdidas de días de trabajo o escolares por asma, FEV₁ $\geq 80\%$ del valor teórico, buena respuesta de las agudizaciones al tratamiento con broncodilatadores (betaadrenérgicos únicamente o asociados con teofilina oral) y ausencia de necesidad de tratamiento continuo.

Se eliminaron los individuos con manifestaciones sospechosas de bronquiectasias, bronquitis crónica, enfisema, procesos hepáticos o renales o enfermedades cardiovasculares, así como los sujetos que habían sufrido infecciones respiratorias durante las 4 semanas previas al estudio.

El estudio se realizó entre los meses de junio y diciembre de 1993. Los pacientes sensibilizados exclusivamente a pólenes fueron estudiados durante la época del año de máxima exposición natural a los agentes etiológicos (meses de junio y julio). Durante el período de duración del estudio se suspendieron los antihistamínicos H₁ (desde al menos 3 días antes del inicio) y los esteroides nasales tópicos o el cromoglicato disódico nasal (desde al menos una semana antes del comienzo del estudio). Ningún paciente estaba siendo tratado con astemizol ni había recibido esteroides sistémicos durante al menos los 2 meses previos. La única medicación permitida durante el estudio fue salbutamol inhalado (Ventolin, Glaxo S.A., Madrid) para el tratamiento de los síntomas de asma y un vasoconstrictor tópico nasal, nafazolina (Vasoconstrictor, Pensa, Valencia) para el tratamiento de los síntomas nasales. El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de nuestro hospital y todos los pacientes concedieron su consentimiento para ser incluidos en el mismo.

Diseño del estudio

Los sujetos acudieron a nuestra consulta en 3 días distintos. En la primera visita se examinaron los criterios de inclusión y de exclusión y se realizó espirometría. En una segunda visita (al cabo de entre uno y 7 días de la anterior) se realizó prueba de provocación con metacolina y se instruyó a los pacientes en el manejo del medidor de flujo y en la forma correcta de completar el diario de síntomas y de necesidades de medicación de rescate. Los pacientes fueron instruidos para utilizar el inhalador de salbutamol ante la presencia de síntomas de asma (tos, disnea, sibilancias, opresión torácica) e independientemente de los registros del FEM. A partir del día siguiente y durante 14 días, los pacientes realizaron 3 determinaciones al día del FEM y, coincidiendo con la determinación de la noche, anotaron los síntomas y las necesidades de medicación de rescate.



En la tercera visita se inspeccionaron los diarios de síntomas y de medicación, así como los registros del FEM.

Determinaciones espirométricas

Se realizaron mediante un espirómetro PFT Horizon System Two (Sensormedics Co., Anaheim, CA, EE.UU.). Inicialmente, los pacientes fueron instruidos hasta que fueron capaces de realizar maniobras técnicamente correctas¹⁶ y repetibles (variaciones del FEV₁ ≤ 5% entre al menos 3 determinaciones). Como valores de referencia se utilizaron los de Crapo et al¹⁷ para los individuos con edades entre 16 y 25 años y los de la CECA¹⁸ para los sujetos mayores de 25 años.

Prueba de provocación con metacolina

La exploración con metacolina se realizó mediante el método de inhalación a volumen corriente, siguiendo una metodología similar a la propuesta por Cockcroft et al¹⁹ y de acuerdo con la normativa del Comité de Pruebas de Provocación Bronquial de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica²⁰.

Los aerosoles se generaron mediante un nebulizador Hudson 1720 (Temecula, CA, EE.UU.) con un débito (media ± DE) de 0,190 ± 0,018 ml/min y se inhalaban a volumen corriente durante 2 minutos, con la nariz ocluida. Tras la inhalación de solución salina tamponada con fosfato (PBS), los pacientes inhalaban concentraciones dobles de metacolina (Sigma Chemical, St. Louis, MO, EE.UU.) entre 0,095 y 200 mg/ml. Al cabo de 60-90 segundos de completar la inhalación de cada concentración se realizó una única espirometría, a no ser que la maniobra fuese técnicamente incorrecta²¹. La exploración se suspendió cuando se objetivaron descensos del FEV₁ > 40% tras alguna de las concentraciones. Cuando esto último no ocurría, se prolongó la exploración hasta administrar la concentración de 200 mg/ml.

Registros del FEM

Los registros del FEM se realizaron mediante un medidor de flujo mini-Wright (Clement Clarke International, Londres, Reino Unido) y se realizaron tres veces al día: por la mañana (8-9 h), a primera hora de la tarde (14-15 h) y por la noche (21-22 h). En cada uno de los horarios anteriores, el paciente realizó 3 determinaciones y anotó el resultado de todas ellas. Para el análisis se tomó el mejor de los dos valores más semejantes (± 20 l/min). Los sujetos recibieron un cuaderno de recogida de datos con espacios para las anotaciones y se les indicó que era preferible que dejaran espacios en blanco a que inventaran algunos valores. Todas las determinaciones se realizaron en bipedestación.

Análisis de los datos

La variabilidad del FEM se expresó mediante el porcentaje de la amplitud diaria con respecto a la media del día (porcentaje de amplitud media), que se calculó mediante la fórmula: FEM más alto del día-FEM más bajo del día/FEM medio del día × 100. A partir de este valor, se calculó la media aritmética para 13 días, desde el día 2 al día 14, mientras que el primer día se consideró de entrenamiento y no se analizó.

La PC₂₀ (concentración de metacolina necesaria para inducir un descenso del FEV₁ del 20%) se calculó, a partir de las curvas dosis-respuesta, mediante interpolación logarítmica²².

Se consideró que las curvas mostraban respuesta máxima *plateau* cuando no se observaron deterioros del FEV₁ > 5% tras al menos tres de las concentraciones más altas de metacolina. El grado de obstrucción al que se detectó respuesta máxima se calculó²³ mediante la media aritmética de los descensos del FEV₁ en los puntos que formaron el *plateau*. La posición de las curvas, en los casos en los que se identificó *plateau*, se expresó mediante la concentración de metacolina que indujo el 50% de la máxima respuesta posible (EC₅₀) y se calculó mediante interpolación.

Los valores de la PC₂₀, EC₅₀ y porcentaje de amplitud media se transformaron logarítmicamente antes de ser analizados y se expresaron, por tanto, mediante la media geométrica.

La bondad de ajuste a una distribución normal se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y un valor de p > 0,05 se obtuvo para todas las variables analizadas, excepto para el número total de dosis de salbutamol. Por tanto, se utilizó estadística paramétrica (t de Student para comparar medias y Pearson para correlaciones) para todas las variables cuantitativas, excepto para analizar la relación entre el número de dosis de salbutamol y la variabilidad diaria del FEM o la PC₂₀ metacolina, que se realizaron mediante correlación de Spearman. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. La hipótesis nula se rechazó para un valor de p < 0,05.

Resultados

Únicamente se analizaron los registros del FEM en aquellos días en los que se realizaron las 3 determinaciones. En 27 pacientes pudieron analizarse los registros de los 13 días, mientras que en tres se analizaron 12 días, en cuatro se analizaron 10 días y en dos se analizaron 9 días.

Las características de los 36 pacientes estudiados se detallan en la tabla I. Mediante la inhalación de concentraciones elevadas de metacolina se consiguieron curvas completas en 11 pacientes, mientras que en los

TABLA I
Características de los pacientes

	Resultado
Número	36
Edad (años)*	29,5 ± 1,8
Varones/mujeres	17/19
Perenne/estacional	21/15
Años de evolución*	10,3 ± 0,9
FEV ₁ (porcentaje teórico)*	99,6 ± 2,0
PC ₂₀ (mg/ml)	
Media geométrica	3,55
Rango	0,10-87,69
Plateau (sí/no)	11/25
Nivel <i>plateau</i> (%)*	31,9 ± 1,9
EC ₅₀ (mg/ml)	
Media geométrica	1,23
Rango	0,4-45,0
Porcentaje de amplitud media	
Media geométrica	7,1
Rango	2,7-16,7

PC₂₀: concentración de metacolina que indujo un descenso del FEV₁ del 20%. Nivel *plateau*: media aritmética de los descensos del FEV₁ en los puntos que formaron el *plateau*, en los 11 pacientes en los que pudo detectarse. EC₅₀: concentración de metacolina que indujo el 50% de la máxima respuesta alcanzable, en los 11 pacientes con *plateau*. Porcentaje de amplitud media: variabilidad diaria del FEM en porcentaje con respecto a la media del día. *Media ± EEM.

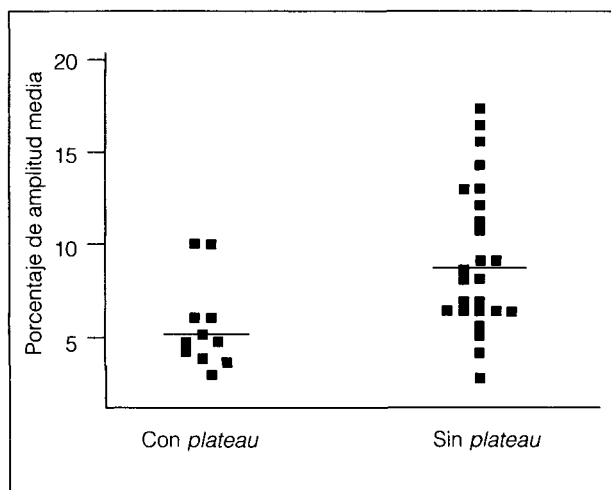


Fig. 1. Valores individuales de la variabilidad media diaria del FEM (porcentaje de amplitud media) en los pacientes que mostraron *plateau* y en aquellos en los que no pudo detectarse respuesta máxima. La línea horizontal representa la media geométrica.

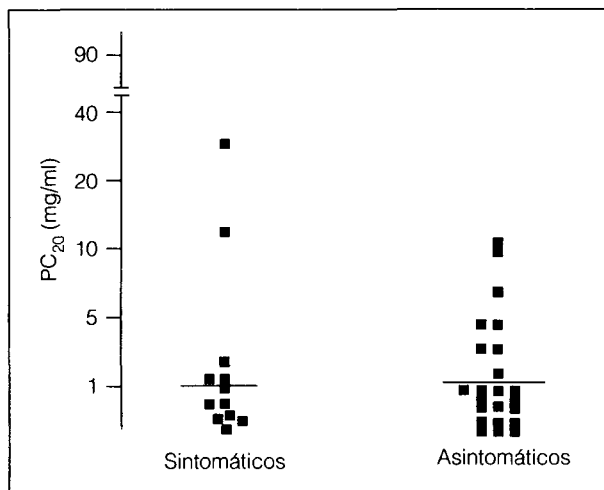


Fig. 3. Valores individuales y media geométrica (línea horizontal) de la PC₂₀ en los pacientes que presentaron síntomas durante el período de observación y en los individuos que permanecieron asintomáticos.

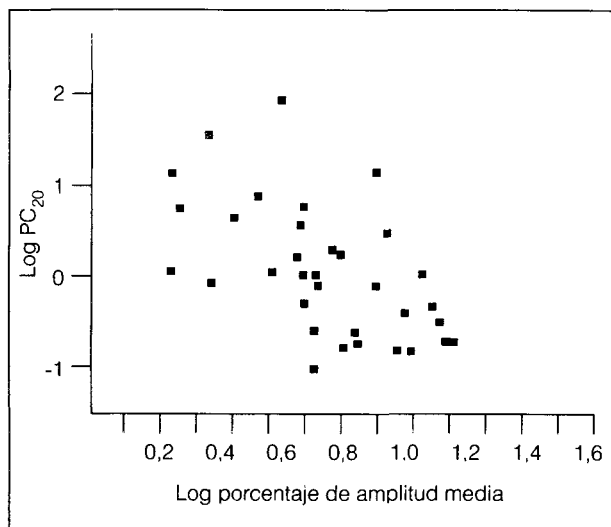


Fig. 2. Relación entre PC₂₀ y variabilidad media diaria del FEM (porcentaje de amplitud media).

25 restantes se detectaron descensos del FEV₁ (media ± EEM) del 45,8 ± 1,0% sin evidencia de *plateau*.

En los individuos con *plateau*, la media geométrica (rango) de la variación diaria del FEM (porcentaje de amplitud media) fue del 5,0% (2,7-10,1%), comparado con 8,3% (2,7-16,1%) en los individuos sin *plateau* (p < 0,01). Los valores individuales se representan en la figura 1.

En los 36 individuos estudiados, se detectó una correlación visualmente poco evidente (fig. 2), aunque significativa (r = -0,56; p < 0,001) entre la PC₂₀ y el porcentaje de amplitud media del FEM. Sin embargo, en los 11 individuos en los que se obtuvieron curvas completas, el porcentaje de amplitud media del FEM no se correlacionaba significativamente con la PC₂₀

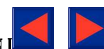
(r = -0,31; p = 0,35) ni con el grado de obstrucción al que se detectó *plateau* (r = -0,19; p = 0,57) ni con la EC₅₀ (r = -0,26; p = 0,44).

Un total de 12 pacientes presentaron síntomas de asma durante el período de 14 días de observación y utilizaron el inhalador de salbutamol, mientras que 24 permanecieron asintomáticos. La media geométrica (rango) del porcentaje de amplitud media del FEM fue de 8,7% (3,4-16,7%) en los que presentaron síntomas y de 6,4% (2,7-15,8%; p < 0,05) en los que permanecieron asintomáticos. Dos de los 12 pacientes que precisaron salbutamol mostraban *plateau*, mientras que esto ocurría en 9 de los 24 que permanecieron asintomáticos (p = NS). Además (fig. 3), la media geométrica (rango) de la PC₂₀ en los sujetos que necesitaron el salbutamol fue de 1,06 mg/ml (0,10-34,99 mg/ml), mientras que en los individuos que permanecieron asintomáticos fue de 1,32 mg/ml (0,16-87,69 mg/ml; p = 0,35). El número de dosis de salbutamol, en los pacientes que sufrieron síntomas durante el período de observación, tendía a relacionarse con la PC₂₀ (p = -0,56), aunque no alcanzaba significación estadística (p = 0,058).

Por otra parte, 11 de los 12 pacientes que utilizaron el salbutamol de rescate lo hicieron coincidiendo con días en los que se documentaron variaciones del FEM ≥ 20%, mientras que únicamente en 2 pacientes de los 24 que no utilizaron el salbutamol se observaron variaciones del FEM ≥ 20% en alguno de los días de registro.

Discusión

En este estudio hemos encontrado una relación entre el valor umbral (PC₂₀-metacolina) y la variabilidad diaria del FEM en los individuos con asma leve. Sin embargo, no hemos podido detectar relación entre la variabilidad diaria del FEM y la posición de las curvas dosis (concentración)-respuesta a la metacolina



inhalada o el nivel de obstrucción al que se detectó *plateau*. Además, nuestros resultados no confirman la utilidad del estudio de la HRBI para predecir los síntomas y la necesidad de medicación a corto plazo en el asma.

En nuestros pacientes, la relación entre PC_{20} y metacolina y variabilidad del FEM fue significativa estadísticamente, aunque de una magnitud que no permite en absoluto considerar ambos parámetros como equivalentes. Los individuos estudiados padecían asma leve, mientras que en otras series publicadas^{13,14} se estudiaron individuos asmáticos no seleccionados de acuerdo con la intensidad del proceso. Por tanto, nuestros resultados no son estrictamente comparables con los de otros autores. Sin embargo, la correlación entre variabilidad del FEM y PC_{20} que nosotros hemos detectado ($r = -0,56$) es similar a la encontrada por Brand et al¹³ en 81 asmáticos ($r = -0,41$) y por Higgins et al¹⁴ en un grupo amplio de pacientes asmáticos diagnosticados mediante cuestionario de síntomas ($r = -0,51$). No obstante, una mejor correlación fue comunicada por Ryan et al²⁴ en 32 asmáticos ($r = -0,81$), pero esta excelente correlación solamente se detectó cuando la variación diaria del FEM se calculó mediante la diferencia entre el mejor valor postsalbutamol y el valor más bajo del día. Por el contrario, cuando, como en nuestro estudio, se analizaron los valores del FEM obtenidos antes de la inhalación de salbutamol, la relación fue más parecida ($r = -0,41$) a la obtenida por nosotros. Parece, por tanto, que la variabilidad circadiana de la función pulmonar en el asma no sólo depende de la facilidad con la que se induce un descenso del FEV₁ del 20% tras la inhalación de metacolina y que otros factores pudieran influir.

La información que sobre el grado de HRBI proporciona la PC_{20} es muy limitada^{4,5} y parece lógico suponer que el análisis de las curvas dosis-respuesta completas pudiera resultar más apropiado. Nosotros hemos podido obtener curvas dosis-respuesta completas en 11 de nuestros pacientes con asma leve y hemos confirmado, por tanto, que la presencia de *plateau* no es un hallazgo exclusivo de los individuos no asmáticos^{4,25}. Sorprendentemente, en los pacientes en los que pudimos obtener curvas completas, no hemos detectado correlación entre variabilidad diaria del FEM y los diferentes parámetros que identifican las curvas (PC_{20} , EC_{50} y grado de obstrucción al que se detectó respuesta máxima), a pesar de que los individuos con *plateau* mostraban variaciones diarias del FEM significativamente menores que las de los pacientes en los que no pudo identificarse respuesta máxima. Indudablemente, los pacientes con curvas completas no parecen representativos de la población general de asmáticos y puede argumentarse que la relación entre las variaciones circadianas del FEM e HRBI pudiera mejorar si se hubieran conseguido curvas completas en todos los individuos. Este sesgo es difícilmente evitable debido a que no resulta ético inducir grados de obstrucción más intensos y que pudieran resultar peligrosos para los pacientes. Además, en otros estu-

dios^{4,26,27} se han inducido descensos del FEV₁ del 50 al 60% en voluntarios con asma e, incluso con estos grados más severos de obstrucción, solamente se ha podido identificar *plateau* en una pequeña proporción de los mismos. En cualquier caso, nuestros resultados permiten afirmar que la presencia de *plateau* en las curvas dosis-respuesta de los pacientes con asma leve se asocia con menores variaciones diarias del FEM, pero que el estudio de la HRBI y de la variabilidad del FEM proporcionan información sobre aspectos sólo parcialmente relacionados de la enfermedad, pero no idénticos.

Parece evidente que hiperrespuesta bronquial a los agonistas farmacológicos y asma no son términos equivalentes²⁸, puesto que se han detectado respuestas similares a las encontradas en los asmáticos en un importante porcentaje de sujetos atópicos sin asma²⁸⁻³¹, así como en muchos pacientes con enfermedades respiratorias diferentes del asma^{32,33}. Además, tanto la PC_{20} ³⁴ como la variabilidad diaria del FEM³⁵ muestran una distribución continua en la población general, de forma que resulta imposible identificar un determinado valor de estos parámetros que diferencie absolutamente a los asmáticos de los individuos sin asma. Muy recientemente se ha propuesto⁶ que la constatación de ausencia de *plateau* y de variaciones medias diarias del FEM mayores del 10% durante 7 a 10 días de registro son diagnósticos de asma. Nuestro estudio no fue diseñado para detectar la utilidad de las determinaciones de la HRBI y de los registros diarios del FEM en el diagnóstico del asma. No obstante, el hecho de que 11 (30%) de nuestros pacientes mostrasen *plateau* y de que en 25 (69%) de los individuos estudiados no se detectasen variaciones medias diarias del FEM mayores del 10% sugiere que estos datos complementarios interpretados aisladamente o en combinación no resultan suficientemente sensibles ni específicos para el diagnóstico de asma.

El especial protagonismo que ha adquirido la HRBI durante los últimos años^{9,36} ha contribuido a crear un importante grado de confusión entre los clínicos que se ocupan del tratamiento de los asmáticos. Con cierta frecuencia, los asmáticos son diagnosticados de "hiperreactividad bronquial" y, en ocasiones, se afirma que individuos atópicos con síntomas de asma inducido por el ejercicio o episodios de tos sufren "manifestaciones de hiperreactividad bronquial". En consecuencia, un hallazgo complementario ha adquirido categoría de diagnóstico. Nuestros resultados sugieren que la variabilidad diaria del FEM e HRBI no son equivalentes y que los resultados de estas determinaciones interpretados aisladamente pueden conducir a frecuentes errores diagnósticos.

Desde otro punto de vista, se ha documentado^{7,8} una relación entre el grado de respuesta a la histamina o metacolina (determinado mediante la PC_{20} o PD_{20}) y la intensidad de los síntomas asmáticos o las necesidades de medicación para controlar la enfermedad, aunque estudios más recientes¹⁰⁻¹² no han podido confirmarlo. En nuestros pacientes con asma leve hemos encontrado valores similares de la PC_{20} (fig. 3) en los



individuos que no presentaron síntomas ni necesitaron medicación broncodilatadora y en los pacientes que necesitaron broncodilatadores durante los 14 días de observación. Además, la relación entre la PC_{20} y las necesidades cuantitativas del broncodilatador de rescate fue de dudosa significación estadística. Por tanto, al menos en los pacientes con asma leve, parece que la determinación de la PC_{20} no aporta una información adecuada acerca de la evolución del asma y de las necesidades de medicación, ni siquiera durante los días inmediatamente posteriores a la exploración. Estos hallazgos confirman los resultados de Josephs et al¹⁰. Si además se tiene en cuenta que la pretendida capacidad de la PC_{20} para evaluar el riesgo de evolución a asma en los individuos con rinitis alérgica²⁹ no ha podido confirmarse³⁷, parece evidente que el estudio de la respuesta a los agonistas farmacológicos tiene una utilidad clínica bastante limitada y puntual.

Por otra parte, la variabilidad diaria media del FEM durante los días de registro, en nuestros pacientes, fue significativamente mayor en los individuos que utilizaron el salbutamol de rescate que en los que no lo necesitaron. Además, la mayoría de nuestros pacientes utilizaron el salbutamol coincidiendo con los días en los que se detectaron variaciones del FEM $\geq 20\%$. Por el contrario, únicamente se detectaron variaciones del FEM $\geq 20\%$ en dos de los pacientes que no utilizaron el salbutamol durante los días de control. Es necesario tener en cuenta que nuestros pacientes no fueron instruidos para utilizar el salbutamol de rescate guiándose por los valores del FEM, sino únicamente por los síntomas. Nuestros resultados parecen, por tanto, indicar que no es necesario recomendar de manera sistemática la utilización del medidor de flujo para el control evolutivo del asma, al menos en los individuos con asma leve. Por el contrario, parece que los pacientes son capaces de reconocer las necesidades de medicación broncodilatadora sin la ayuda de la determinación del FEM. Muy recientemente, Malo et al³⁸ han demostrado, en un grupo de asmáticos de diferentes grados de severidad, que los registros diarios de síntomas proporcionan una información similar a la obtenida de las determinaciones seriadas del FEM. Estos datos parecen contradecir las recomendaciones de los múltiples consensos para el tratamiento del asma^{15,39}, que enfatizan la utilidad de las determinaciones del FEM. Todos estos datos parecen apoyar opiniones recientes⁴⁰ en el sentido de que recomendaciones no fundamentadas en datos convincentes sobre su utilidad son difícilmente consensuales. Es probable que las determinaciones seriadas del FEM resulten útiles para el control de determinados pacientes con asma severa o de individuos que no perciban adecuadamente la intensidad de sus síntomas⁴¹.

En resumen, en este estudio hemos encontrado que variabilidad diaria del FEM e HRBI no son términos equivalentes y que la determinación de la PC_{20} no aporta información demasiado fiable sobre la intensidad del asma o sobre las necesidades de medicación broncodilatadora durante los días posteriores a la ex-

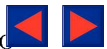
ploración. En consecuencia, el estudio de la respuesta de las vías aéreas a la inhalación de agonistas farmacológicos aporta una información de escasa rentabilidad clínica.

Agradecimiento

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los pacientes que participaron en el estudio y a Laboratorios Fisons por facilitarnos los medidores de flujo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-413.
2. Rosenthal RR. The emerging role of bronchoprovocation. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 584-588.
3. Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
4. 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.
5. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1.171-1.180.
6. Woolcock AJ. What is bronchial hyperresponsiveness from the clinical standpoint? En: Page CP, Gardiner PhJ, editores. *Airway hyperresponsiveness: is it really important for asthma?* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993; 1-9.
7. Petty TL. Naturaleza heterogénea del asma. En: Scoggin ChH, Petty TL, editores. *Estrategias clínicas en el asma del adulto*. Buenos Aires: Inter-Médica, 1983; 1-9.
8. Hargreave FE, Dolovich J. Nonspecific bronchial responsiveness. *Chest* 1982; 82 Supl: 22-23.
9. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981; 36: 575-579.
10. Josephs LK, Gregg L, 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.
11. Olaguibel Rivera JM, García Figueroa BE, Quirce Gancedo S, Rodríguez Barrera A, Tabar Purroi AJ. Provocación bronquial con metacolina de acuerdo a un método abreviado y su relación con la expresión clínica del asma. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; 7: 119-124.
12. Toelle BG, Peat JK, Salome ChM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-637.
13. 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.
14. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PGJ, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiology studies. *Am Re Respir Dis* 1992; 145: 588-593.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88 Supl: 425-534.
16. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.285-1.298.
17. 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.
18. Quanjer PhH, editor. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19 Supl 5: 1-95.
19. Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
20. Comité de Pruebas de Provocación Bronquial de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Pruebas de



- provocación bronquial inespecíficas y específicas. Madrid: Edicomplet, 1993.
21. Prieto L, Marín J. Methacholine inhalation challenge. Practical consequences of using duplicate spirometry after each concentration. *Ann Allergy* 1993; 70: 487-490.
 22. Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JJ. Determination of histamine PC₂₀. Comparison of linear and logarithmic interpolation. *Chest* 1983; 84: 505-506.
 23. Sterk PJ, Daniel EF, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 272-277.
 24. Ryan G, Latimer KM, Dolovich J, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37: 423-429.
 25. Prieto L, Bertó JM, López San Martín M, Peris A. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. Análisis de la relación entre sensibilidad, reactividad y respuesta máxima. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 57-63.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Britton J. Is hyperreactivity the same as asthma? *Eur Respir J* 1988; 1: 478-479.
 29. Braman SS, Barrows AA, De Cotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-674.
 30. 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.
 31. Prieto L, Bertó JM, Peris A, Hernández MD. 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. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 212-219.
 32. Eggleston DA, Rosenstein BJ, Stackhouse CM, Alexander NF. Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. Clinical correlates and possible effects on the course of the disease. *Chest* 1988; 94: 360-365.
 33. Verma UK, Cockcroft DW, Dosman JA. Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airway disease. Chronic bronchitis vs emphysema. *Chest* 1988; 94: 457-461.
 34. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 1983; 83: 751-754.
 35. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TS, Jenkinson D, Burney PGJ, Tattersfield AE. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.368-1.372.
 36. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1988; 18: 165-178.
 37. Prieto L, Bertó JM, Gutiérrez V. Airway responsiveness to methacholine and risk of asthma in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy*. *Ann Allergy* 1994; 72: 534-539.
 38. Malo JL, L'Archevêque J, Trudeau C, d'Aquino C, Cartier A. Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 702-709.
 39. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48 Supl: 1-24.
 40. Sheldon TA, Smith GD. Consensus conferences as drug promotion. *Lancet* 1993; 341: 100-102.
 41. Barnes PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992; 47: 408-409.