



Hiperrespuesta bronquial inespecífica. Análisis de la relación entre sensibilidad, reactividad y respuesta máxima

L. Prieto, J. Manuel Bertó, M. López San Martín y A. Peris

Sección de Alergia (Servicio de Medicina Interna). Hospital Dr. Peset. Valencia.

Para estudiar la relación entre sensibilidad ($PC_{20}FEV_1$), reactividad (pendiente de la curva concentración-respuesta) y respuesta máxima, hemos seleccionado 22 pacientes atópicos con PC_{20} -metacolina ≤ 200 mg/ml y con curvas concentración-respuesta adecuadas para el análisis de la pendiente en su porción lineal. Se identificó respuesta máxima (*plateau*) en tres de 11 pacientes asmáticos y en siete de 11 individuos con rinitis alérgica. Se encontró correlación entre el log PC_{20} y pendiente ($r = -0,54$, $p < 0,01$) entre el log PC_{20} y nivel de *plateau* ($r = -0,79$, $p < 0,01$) y entre la pendiente y el nivel del *plateau* ($r = 0,73$, $p < 0,05$). Además, los individuos con *plateau* mostraron grados menores de sensibilidad bronquial que los individuos sin *plateau* (media geométrica de la PC_{20} de 6,76 vs 0,76 mg/ml, $p < 0,001$). La reactividad bronquial (pendiente) en los pacientes con *plateau* (med + SEM: $17,6 \pm 2,6$ %/log mg/ml) fue menor ($p < 0,05$) que la de los sujetos sin *plateau* ($30,1 \pm 4,3$ %/log mg/ml). Existe una relación entre sensibilidad, reactividad y respuesta máxima y aunque el *plateau* se detecta con mayor frecuencia en los individuos menos sensibles, no es un hallazgo exclusivo de los sujetos no asmáticos.

Arch Bronconeumol 1993; 29:57-63

Introducción

El resultado de la prueba de provocación bronquial con agonistas farmacológicos (histamina, acetilcolina, metacolina, carbacol) se expresa habitualmente mediante^{1,2} la PC_{20} o $PD_{20}FEV_1$ (concentración o dosis acumulativa del agonista que produce una caída del FEV_1 del 20 %) o bien, mediante la PC_{35} o $PD_{35}sGaw$ (concentración o dosis acumulativa del agonista que produce una caída del 35 % en la sGaw). Hace años, Orehek et al³ propusieron reservar el término reactividad para designar a la pendiente de la curva, mientras que la posición de la misma se equipararía a la denominación de sensibilidad bronquial. No obstante, la

Non-specific bronchial hyperresponsiveness. Analysis of the relation between sensitivity, reactivity and maximum response

To study the relation between sensitivity ($PC_{20}FEV_1$), reactivity (slope of the concentration-response curve) and maximum response, 22 atopic patients with PC_{20} methacholin ≤ 200 mg/ml and with concentration-response curves adequate for the analysis of the slope of its lineal portion were selected. Maximum response (*plateau*) was identified in 7 of 11 individuals with allergic rhinitis. Correlation was found between the PC_{20} log and slope ($r = -0.54$, $p < 0.01$) between the PC_{20} log and plateau level ($r = -0.79$, $p < 0.01$) and between the slope and the plateau level ($r = 0.73$, $p < 0.05$). In addition, the individuals with *plateau* demonstrated lower degrees of bronchial sensitivity than those without *plateau* (geometric mean of the PC_{20} of 6.76 vs 0.76 mg/ml, $p < 0.001$). Bronchial reactivity (slope) in patients with *plateau* (med + SEM: 17.6 ± 2.6 %/log mg/ml) was lower ($p < 0.05$) than that of the subjects without *plateau* (30.1 ± 4.3 %/log mg/ml). There is a relation between sensitivity, reactivity and maximum response and, although the *plateau* is detected with greater frequency in less sensitive individuals, it is not an exclusive finding of non asthmatic subjects.

PC_{20} no determina con exactitud la posición de la curva, sino que ésta se caracteriza adecuadamente mediante el parámetro EC_{50} (concentración del agonista que produce el 50 % del máximo efecto alcanzable). Nosotros utilizaremos el término sensibilidad para referirnos a la PC_{20} y el de reactividad para referirnos a la pendiente de la parte lineal de la curva.

Por otra parte, cuando se inducen grados de obstrucción superiores a los convencionales, puede identificarse⁴⁻⁶ un grado máximo de obstrucción en los individuos no asmáticos y esto último se manifiesta en las curvas dosis-respuesta mediante una respuesta máxima o *plateau*. La utilidad diagnóstica⁷⁻⁹ de la identificación del *plateau* y la trascendencia de su modulación mediante diferentes actuaciones terapéuticas¹⁰⁻¹² se han señalado recientemente.

Recibido el 21-4-1992 y aceptado el 20-7-1992.



Por tanto, a la luz de los conocimientos actuales, parece evidente que las curvas dosis-respuesta obtenidas mediante la inhalación de agonistas farmacológicos deben caracterizarse mediante la PC_{20} (sensibilidad), pendiente (reactividad) y respuesta máxima o *plateau*.

Mientras que la relación entre sensibilidad y reactividad bronquial ha sido objeto de diferentes estudios^{3, 13-16}, se dispone de muy escasa información^{7, 17, 18} acerca de la relación entre sensibilidad o reactividad y respuesta máxima. Sterk et al^{17, 18} encontraron una relación inversa entre la $PD_{40}\dot{V}_{40p}$ o $PD_{40}\dot{V}_{40c}$ (dosis de metacolina que producía una caída del 40 % en el flujo al 40 % de la FVC, obtenido a partir de curvas flujo-volumen parciales o completas) y el grado de obstrucción al que se identificó respuesta máxima. Estos mismos autores¹⁷ encontraron una relación similar entre $PC_{10}FEV_1$ y respuesta máxima. Por el contrario, el único estudio⁷ que investigó la relación entre $PC_{20}FEV_1$ y respuesta máxima no fue capaz de identificar una correlación entre estos parámetros.

En el presente estudio nos propusimos analizar la relación entre los tres parámetros que caracterizan las curvas dosis-respuesta obtenidas mediante la provocación con metacolina. Para ello, hemos seleccionado un grupo de pacientes asmáticos y de individuos con rinitis alérgica que mostraban diferentes grados de sensibilidad bronquial y curvas concentración-respuesta en las que la pendiente podía analizarse con garantías.

Pacientes y métodos

Pacientes

Hemos analizado las curvas concentración-respuesta de 22 pacientes no fumadores, atópicos, sensibilizados (prick test con pápulas de diámetro ≥ 3 mm que la del control negativo) únicamente a polen de *Parietaria judaica* y/o pólenes de gramíneas (Abelló SA Madrid). Ninguno de ellos mostraba tests cutáneos positivos con otros inhalantes (*Dermatophagoides pteronissinus* o *farinae*, polen de ólea europea, alternaria, aspergillus, neurospora, *Penicillium*, *Cladosporium* y epitelio de gato o perro), ni había sufrido infecciones respiratorias durante las 4 semanas previas a la realización de la exploración con metacolina. Estos pacientes formaron parte de un ensayo diseñado para estudiar la influencia de la exposición natural al polen sobre la hiperrespuesta bronquial inespecífica y fueron seleccionados en base a que la PC_{20} fuese menor de 200 mg/ml y a que la pendiente de la curva concentración-respuesta pudiera analizarse con garantía, es decir, que su parte lineal estuviera integrada por al menos cuatro puntos y que mostrase un coeficiente de correlación satisfactorio ($p < 0,05$). Un total de 11 pacientes habían sido diagnosticados¹⁹ de asma bronquial, mientras que los 11 pacientes restantes padecían rinitis alérgica.

El estudio fue aceptado por el Comité de Ensayos Clínicos de nuestro hospital y todos los pacientes cedieron su consentimiento para ser incluidos en el ensayo.

Métodos

La exploración con metacolina se realizó durante los meses de mayo y junio de 1991, en período sintomático y

durante una época en la que los pacientes estaban expuestos a los pólenes responsables de su proceso respiratorio. El recuento diario de polen ambiental se realizó mediante un *spore-trap* volumétrico Burkard (Burkard Manufacturing Co, Herts, UK) y, durante los meses anteriormente señalados, las concentraciones semanales de polen ambiental oscilaron entre 102 y 268 granos/metro cúbico para las gramíneas y entre 169 y 327 granos/metro cúbico para las urticáceas (parietaria).

Las determinaciones espirométricas²⁰ se realizaron mediante un espirómetro PFT Horizon System Two (Sensor-medics Co, Anaheim, CA), con capacidad de 9 litros. Inicialmente, los pacientes fueron entrenados hasta que fueron capaces de realizar maniobras técnicamente correctas²⁰ y repetibles (variaciones del $FEV_1 \leq 5\%$ entre al menos tres determinaciones). Fueron eliminados aquellos pacientes asmáticos que mostraron un deterioro progresivo de su función pulmonar como consecuencia de las maniobras forzadas.

Se exigió un FEV_1 basal de al menos el 80 % del teórico y una variación del FEV_1 menor del 7 % tras inhalar solución salina tamponada con fosfato a pH próximo a 7 (PBS). Como valores de referencia se utilizaron los de Crapo et al²¹ para los individuos con edades entre 16 y 25 años y los de Quanjer²² para los sujetos mayores de 25 años.

La exploración con metacolina se realizó mediante el método de inhalación a volumen corriente²³ y siguiendo una metodología similar a la propuesta por Cockcroft et al²⁴. Los beta-adrenérgicos inhalados se suspendieron desde al menos 12 horas antes y el cromoglicato disódico y los antihistamínicos H_1 desde al menos 72 horas antes. Los pacientes no recibieron ningún otro fármaco para el control de sus síntomas y ninguno de ellos estaba siendo sometido a inmunoterapia.

Los aerosoles se generaron mediante un nebulizador Hudson 1720 (Temecula, CA), con un débito de $0,198 \pm 0,017$ ml/min y que produce partículas con mediana de diámetro de masa aerodinámica de $2,2 \mu\text{m}$. El sujeto inhalaba los aerosoles mediante una boquilla, con la nariz ocluida y respirando a volumen corriente durante 2 minutos. Tras la inhalación de PBS, los individuos asmáticos inhalaban concentraciones dobles de metacolina (Sigma Chemical, St. Louis, MO) entre 0,095 y 200 mg/ml, mientras que los pacientes con rinitis alérgica recibieron concentraciones entre 0,39 y 200 mg/ml. Estas concentraciones se administraron con intervalos de 3,5 a 4 minutos y, 60 a 90 segundos después de completar la inhalación de cada una de ellas, se realizaron dos espirometrías, con un intervalo de alrededor de 1 minuto entre las mismas. No obstante y con el fin de evitar la influencia de la segunda inspiración forzada sobre los parámetros espirométricos de los pacientes con rinitis alérgica²⁵, se utilizaron para el análisis los valores derivados de la primera espirometría (a no ser que la maniobra fuese técnicamente incorrecta). La exploración se suspendió cuando se objetivaron caídas del $FEV_1 > 50\%$ con respecto al valor post-PBS o bien tras inhalar la concentración de 200 mg/ml.

Las curvas concentración-respuesta obtenidas mediante la representación en abscisas del log de las concentraciones de metacolina y, en ordenadas, de las caídas del FEV_1 en % con respecto al valor post-PBS, se caracterizaron mediante su PC_{20} , pendiente y respuesta máxima. La PC_{20} se calculó interpolando en la curva log concentración-respuesta la concentración de metacolina que producía una caída del FEV_1 del 20 %, mediante una fórmula de interpolación lineal²⁶. La pendiente de la parte lineal de la curva se calculó mediante el método de mínimos cuadrados de regresión lineal. Teniendo en cuenta que nosotros admitimos variaciones máximas del FEV_1 menores del 7 % tras PBS, hemos asumido



TABLA I
Características de los pacientes

| Paciente | Edad (años) | Sexo | Sensibilizaciones | | Diagnóstico | Función pulmonar | |
|----------|-------------|------|-------------------|------------|-------------|--------------------|-------|
| | | | Gramíneas | Parietaria | | FEV ₁ * | FVC* |
| 1 | 57 | V | Sí | Sí | Asma | 91 | 100 |
| 2 | 16 | V | No | Sí | Asma | 86 | 86 |
| 3 | 35 | M | No | Sí | Asma | 106 | 114 |
| 4 | 46 | M | No | Sí | Asma | 99 | 116 |
| 5 | 41 | M | No | Sí | Asma | 106 | 118 |
| 6 | 23 | V | Sí | No | Asma | 80 | 84 |
| 7 | 41 | M | No | Sí | Asma | 102 | 117 |
| 8 | 22 | V | Sí | No | Asma | 82 | 96 |
| 9 | 40 | M | No | Sí | Asma | 101 | 106 |
| 10 | 26 | V | No | Sí | Asma | 90 | 89 |
| 11 | 43 | V | No | Sí | Asma | 103 | 108 |
| 12 | 38 | M | No | Sí | Rinitis | 110 | 116 |
| 13 | 31 | M | Sí | Sí | Rinitis | 98 | 111 |
| 14 | 44 | M | No | Sí | Rinitis | 113 | 124 |
| 15 | 33 | V | Sí | Sí | Rinitis | 91 | 90 |
| 16 | 59 | V | Sí | No | Rinitis | 113 | 130 |
| 17 | 42 | V | No | Sí | Rinitis | 101 | 117 |
| 18 | 22 | V | Sí | No | Rinitis | 116 | 119 |
| 19 | 24 | V | Sí | No | Rinitis | 133 | 132 |
| 20 | 37 | V | No | Sí | Rinitis | 99 | 108 |
| 21 | 38 | M | No | Sí | Rinitis | 120 | 145 |
| 22 | 41 | M | Sí | No | Rinitis | 136 | 140 |
| med | 36,3 | | | | | 103,4 | 112,1 |
| SEM | 2,4 | | | | | 3,1 | 3,5 |

* Valores en % del teórico; V = varones; M = mujeres

que caídas del FEV₁ ≥ 7 % fueron inducidas experimentalmente y, por tanto, en el análisis de la regresión se incluyeron los puntos de la curva comprendidos entre una caída del FEV₁ del 7 % y el primer punto del *plateau* cuando pudo identificarse respuesta máxima, o bien, la caída máxima del FEV₁ cuando no se detectó *plateau*.

Se consideró que las curvas mostraban respuesta máxima cuando no se detectaron variaciones en el FEV₁ ≥ 5 % tras al menos tres de las concentraciones más altas de metacolina. El grado de obstrucción que fue necesario inducir para detectar respuesta máxima (nivel de *plateau*) se calculó¹⁷ mediante la media aritmética de las caídas del FEV₁ en los puntos que formaron el *plateau*.

Análisis estadístico

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

Fue posible asumir una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov) para los valores de la PC₂₀, pendiente y nivel del *plateau* y, por ello, las comparaciones se realizaron mediante tests paramétricos.

Los valores de la PC₂₀ y de la pendiente de los sujetos en los que se identificó *plateau* y de los individuos en los que no pudo objetivarse respuesta máxima, se compararon mediante t de Student para muestras independientes.

Para el análisis de la relación entre PC₂₀, pendiente y nivel del *plateau* se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Valores de p < 0,05 se consideraron significativos.

Resultados

Las características de los sujetos estudiados se detallan en la tabla I. La edad de nuestros pacientes oscila

entre 16 y 59 años (media de 36,3) y 12 de ellos eran varones. Un total de 13 estaban sensibilizados exclusivamente a polen de *Parietaria judaica*, mientras que seis estaban sensibilizados únicamente a pólenes de gramíneas y tres a polen de parietaria y de gramíneas concomitantemente.

Se objetivó *plateau* en diez pacientes (tabla II), mientras que en los 12 restantes no pudo identificarse, a pesar de que se indujeron caídas del FEV₁ del (med ± SEM) 54,2 ± 1,2 %. Esta respuesta máxima no sólo se identificó en algunos individuos con rinitis alérgica, sino también en tres asmáticos (números 5, 6 y 8).

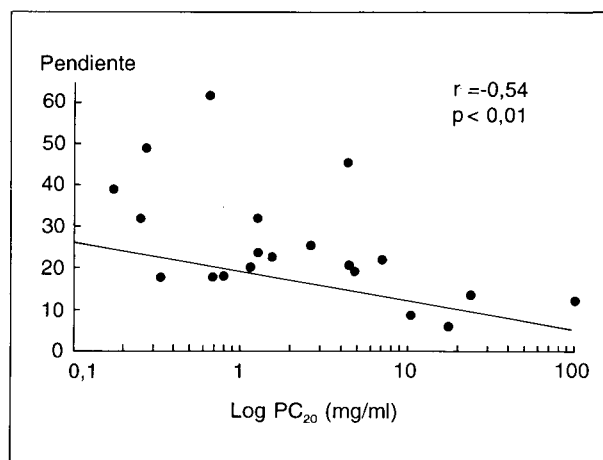


Fig. 1. Relación entre el log PC₂₀ y la pendiente de la curva concentración-respuesta (%/log mg/ml).

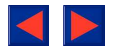


TABLA II
Sensibilidad, reactividad y respuesta máxima

| Paciente | PC ₂₀ (mg/ml) | Pendiente | | Plateau | |
|----------|-----------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|
| | | Número puntos | Pendiente (%/log mg/ml) | Caida máxima FEV ₁ * | Nivel plateau |
| 1 | 0,27 | 4 | 48,5 | 59,1 | - |
| 2 | 0,17 | 5 | 38,6 | 53,4 | - |
| 3 | 0,79 | 8 | 18,3 | 55,2 | - |
| 4 | 0,78 | 9 | 18,2 | 55,3 | - |
| 5 | 17,43 | 8 | 5,9 | - | 28,8 |
| 6 | 2,58 | 6 | 25,5 | - | 41,8 |
| 7 | 0,68 | 8 | 17,8 | 50,2 | - |
| 8 | 7,01 | 5 | 21,9 | - | 37,7 |
| 9 | 0,25 | 5 | 31,9 | 56,2 | - |
| 10 | 0,64 | 4 | 61,7 | 62,8 | - |
| 11 | 0,33 | 9 | 17,8 | 50,3 | - |
| 12 | 2,91 | 7 | 14,1 | - | 38,0 |
| 13 | 1,15 | 8 | 19,9 | 57,3 | - |
| 14 | 1,56 | 4 | 22,6 | - | 29,6 |
| 15 | 10,42 | 6 | 8,3 | - | 23,5 |
| 16 | 100,00 | 4 | 11,8 | - | 18,6 |
| 17 | 4,37 | 4 | 20,4 | - | 30,7 |
| 18 | 1,25 | 5 | 31,8 | - | 43,0 |
| 19 | 23,60 | 5 | 13,3 | - | 25,4 |
| 20 | 4,36 | 4 | 45,6 | 51,0 | - |
| 21 | 1,28 | 7 | 23,6 | 50,1 | - |
| 22 | 4,80 | 7 | 18,9 | 50,2 | - |
| GM | 2,04 | | | | |
| med | | 6 | 24,4 | 54,2 | 31,7 |
| SEM | | 0,4 | 2,9 | 1,2 | 2,6 |

* Caida máxima del FEV₁ en aquellos sujetos en los que no se identificó *plateau*.

** Media aritmética de las caídas del FEV₁ en los puntos que formaron el *plateau*; GM = media geométrica.

En el grupo de 22 pacientes, se encontró una correlación (fig. 1) significativa ($r = -0,54$, $p < 0,01$) entre el log PC₂₀ y la pendiente. Además, en los diez pacientes con respuesta máxima, se encontró (fig. 2) una correlación significativa entre el log PC₂₀ y el nivel del *plateau* ($r = -0,79$, $p < 0,01$), así como (fig. 3) entre la pendiente y el nivel del *plateau* ($r = 0,73$, $p < 0,05$).

Por otra parte, la media geométrica de la PC₂₀ (fig. 4) en los individuos con respuesta máxima fue de 6,76 mg/ml, mientras que en los sujetos sin *plateau* fue de 0,76 mg/ml ($p < 0,001$). Además, la pendiente de la curva log concentración-respuesta (fig. 5) en los individuos con *plateau* fue de (med ± SEM) $17,6 \pm 2,6$ %/log mg/ml, mientras que en los pacientes sin *plateau* fue de (med ± SEM) $30,1 \pm 4,3$ %/log mg/ml ($p < 0,05$).

Discusión

En un grupo de pacientes atópicos, seleccionados para cubrir un amplio rango de sensibilidad bronquial y en los que la pendiente de las curvas concentración-respuesta pudo analizarse con garantías, hemos encontrado una buena relación entre los tres parámetros que caracterizan las curvas concentración-respuesta a metacolina: sensibilidad (PC₂₀), pendiente y respuesta máxima. Por tanto, a medida que la sensibilidad

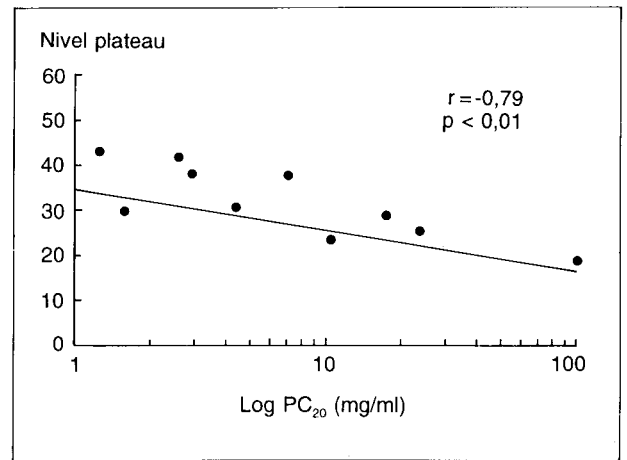


Fig. 2. Relación entre log PC₂₀ y nivel del *plateau* (% de deterioro del FEV₁ que fue necesario inducir para demostrar respuesta máxima).

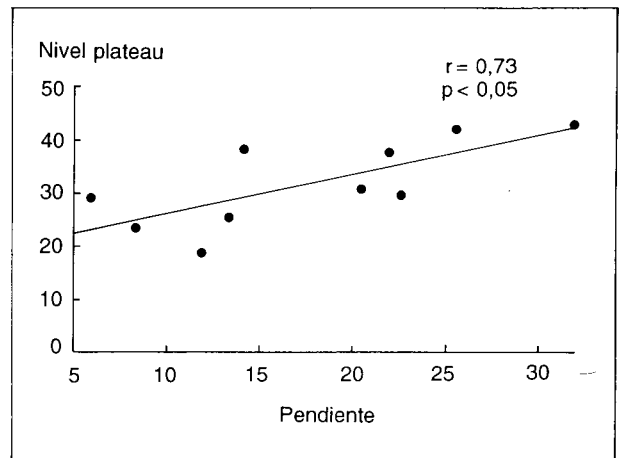


Fig. 3. Relación entre la pendiente (%/log mg/ml) y el nivel del *plateau* (% de deterioro del FEV₁ que fue necesario inducir para demostrar respuesta máxima).

bronquial es mayor (menor PC₂₀) también lo es la reactividad y el nivel del *plateau* y, cuanto mayor es la reactividad, más importante es el grado de deterioro de la función pulmonar que es necesario inducir para demostrar respuesta máxima.

Además, hemos encontrado que los sujetos con *plateau* muestran una sensibilidad y reactividad bronquial menor que los individuos sin *plateau* y que la presencia de *plateau* no es un hallazgo exclusivo de los individuos no asmáticos.

La relación entre sensibilidad y reactividad bronquial ha sido objeto de diferentes estudios^{3,13-16} con resultados discordantes. Nuestros resultados confirman los obtenidos por otros autores en asmáticos^{13,14,16}, sujetos sanos¹⁶ e individuos con rinitis alérgica¹³. Por el contrario, contradicen los resultados de Orehek et al³, que no encontraron correlación entre la pendiente de las curvas concentración-respuesta a carbacol y el grado de sensibilidad bronquial.

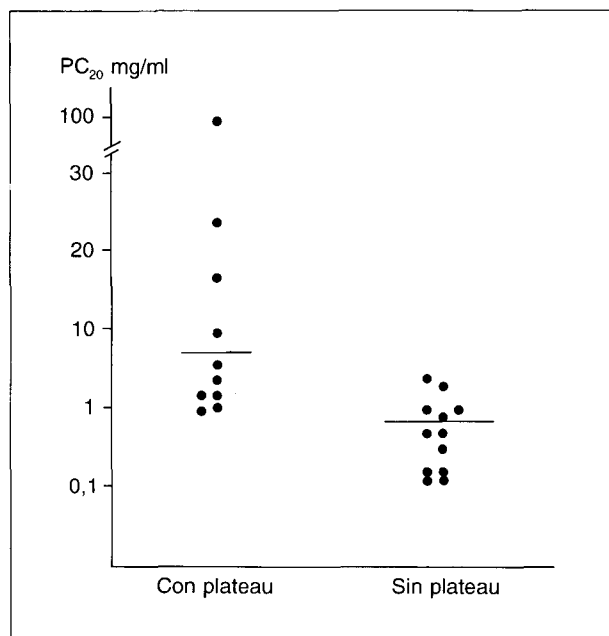


Fig. 4. Valores individuales y media geométrica (línea horizontal) de la PC_{20} en los individuos con respuesta máxima y en aquellos pacientes en los que no pudo identificarse *plateau*. La media geométrica de la PC_{20} en los individuos con *plateau* fue de 6,76 mg/ml y en los pacientes sin *plateau* fue de 0,76 mg/ml ($p < 0,001$).

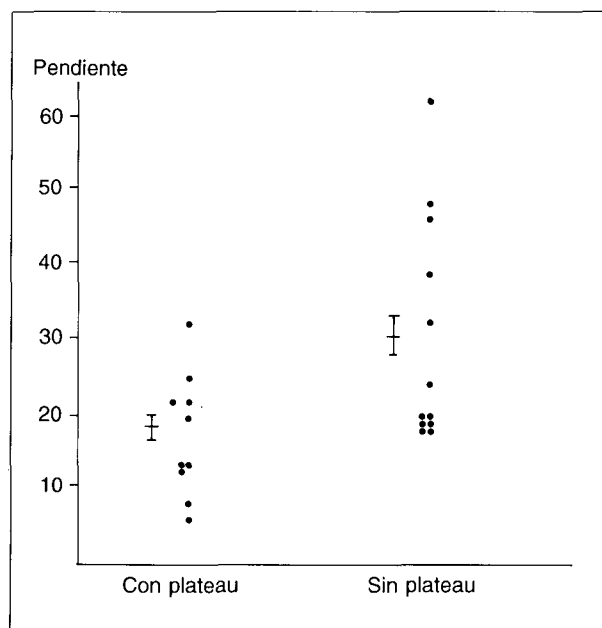


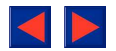
Fig. 5. Valores individuales y med \pm SEM de la pendiente en los individuos con *plateau* y en los pacientes en los que no se identificó respuesta máxima. En los individuos con *plateau*, la pendiente fue de $17,6 \pm 2,6$ %/log mg/ml y en los sujetos sin *plateau* fue de $30,1 \pm 4,3$ %/log mg/ml ($p < 0,05$).

El primer problema que se presenta a la hora de analizar la pendiente de las curvas dosis-respuesta es el de identificar el mejor modelo matemático de ajuste. En general, en los pacientes asmáticos, las curvas se ajustan a un modelo lineal y, por tanto, parece adecuado el análisis de la regresión lineal. No obstante, nuestro estudio confirma⁶ que las curvas de algunos pacientes asmáticos muestran *plateau* y, por tanto, morfología sigmoidea. Estas últimas curvas quizás deberían analizarse mediante un modelo doble-recíproco²⁷ o mediante la ecuación de Hofstee¹⁷ para un modelo hiperbólico rectangular. La cuestión se complica aún más si tenemos en cuenta que en la mayoría de los individuos con rinitis alérgica se obtienen curvas sigmoideas, pero, en algunos pacientes (aquellos que no muestran *plateau*), las curvas se ajustan a un modelo lineal. Indudablemente, la solución definitiva para este problema pasaría por continuar la exploración hasta identificar *plateau* en todos los individuos, pero ello no es posible ni ético. Nosotros hemos analizado únicamente la pendiente de la parte lineal de las curvas y, aunque mediante este método no es posible calcular con absoluta exactitud la pendiente en los individuos que no muestran *plateau*, nos parece que representa una buena aproximación.

Por otra parte, la porción inicial de las curvas dosis-respuesta suele ser plana o traducir únicamente variaciones espontáneas de la función pulmonar. Resulta conveniente²⁷ eliminar del análisis de la regresión esta zona de la curva. Por ello, nosotros hemos eliminado los puntos de la curva correspondiente a deterioros

del FEV_1 menores del 7 % y, por tanto, hemos analizado las mismas a partir de grados de obstrucción inducidos experimentalmente. Esta manera de eliminar la parte inicial de la curva es similar a la propuesta por Malo et al¹⁶, pero se han postulado otros modelos. Algunos autores^{12, 14} analizaron la pendiente de las curvas a partir de deterioros del FEV_1 del 20 % y otros¹³ han incluido en el análisis todos los puntos de la curva. No obstante, cuando analizamos únicamente los puntos de la curva correspondientes a caídas del $FEV_1 > 20$ %, el análisis de la regresión se verá afectado en su exactitud debido a que muchas curvas deberán de analizarse mediante un número excesivamente pequeño de puntos. Con el fin de evitar este inconveniente, se ha propuesto¹⁴ repetir dos o tres veces la administración de aquellas concentraciones de metacolina que ocasionaron un grado importante de deterioro de la función pulmonar. No obstante, de esta manera se modificará artificialmente la linealidad de la parte final de la curva y ello afectará, por tanto, al cálculo de la pendiente. Otra posible alternativa es la de analizar exclusivamente la parte de la curva que muestra mayor pendiente¹⁵, pero no siempre resulta fácil identificar esta parte de la curva²⁸.

Por tanto, resulta complicado inclinarse por un determinado modelo para el análisis de la pendiente y el problema se complica más aún si tenemos en cuenta que, en determinados individuos no asmáticos no podrán inducirse deterioros significativos del FEV_1 , aunque se administren concentraciones elevadas del agonista²⁸. En este estudio, nosotros nos propusimos



identificar la relación entre los parámetros que caracterizan las curvas concentración-respuesta y, por ello, seleccionamos pacientes en los que la parte lineal de las curvas estuviese integrada por un número de puntos suficientes como para permitir el cálculo de la pendiente con garantías. No obstante, debe tenerse en cuenta que los individuos de este estudio pueden no ser representativos de lo que ocurriría en individuos no seleccionados de la misma manera. De hecho, en algunos pacientes asmáticos se objetivarán deterioros acusados de la función pulmonar tras administrar dos a tres concentraciones del agonista, lo que dificultará decisivamente el análisis de la pendiente.

No obstante, debido a que nosotros hemos utilizado unos criterios rígidos de selección, la parte lineal de las curvas concentración-respuesta estuvo integrada por cuatro puntos al menos y, en algunos individuos, hasta por ocho o nueve puntos. Esto confiere una exactitud al cálculo de las pendientes de la parte lineal muy superior a la de muchos otros estudios^{13, 16}, en los que algunas pendientes se caracterizaron mediante tres e incluso dos puntos.

Recientemente se ha documentado^{4, 6, 8, 17, 29-31} que la identificación de respuesta máxima puede proporcionar una información relevante. Esta respuesta máxima se detecta^{6, 9} en la mayoría de los individuos no asmáticos, pero en los asmáticos generalmente no puede identificarse. La respuesta máxima representa un mecanismo que limita la broncoconstricción a partir de determinado grado³² y la demostración reciente de que el nivel del *plateau* puede modificarse mediante la administración de esteroides tópicos^{10, 11} o mediante la evitación del alérgeno (datos no publicados) parecen indicar que la eficacia de las diferentes medidas terapéuticas para reducir la hiperrespuesta bronquial no debe hacerse equivalente exclusivamente a su capacidad para reducir la sensibilidad bronquial (aumentar la PC₂₀). La correlación inversa que nosotros hemos encontrado entre sensibilidad bronquial y respuesta máxima confirma los resultados de Sterk et al^{17, 28}. Estos últimos autores demostraron una correlación negativa entre la PC₄₀ \dot{V}_{40} o PC₁₀ FEV₁ y el nivel del *plateau*. Además, nuestros resultados confirman¹⁸ la existencia de una correlación entre la pendiente y el nivel del *plateau*. No obstante, Glanville et al⁷ no consiguieron demostrar ninguna relación entre PD₂₀ FEV₁ con metacolina y nivel del *plateau*, en un grupo de pacientes que habían sido sometidos a trasplante corazón-pulmón. Probablemente, el mecanismo por el que aparece la hiperrespuesta bronquial en los pulmones transplantados tenga mucho que ver con la denervación del órgano³³ y muy poco con los mecanismos que inducen hiperrespuesta bronquial, en los individuos atópicos con asma o rinitis alérgica.

La relación entre sensibilidad, reactividad y respuesta máxima que se ha documentado en nuestro estudio no permite asumir que las tres características de la hiperrespuesta bronquial estén producidas por un mismo mecanismo ni que se modifiquen por los mismos agentes. De hecho, algunos estudios^{4, 32, 34-37} parecen indicar que los mecanismos que modulan la

sensibilidad bronquial son diferentes de los que modifican el nivel del *plateau* y que determinadas actuaciones terapéuticas¹¹ pueden modificar el nivel del *plateau*, sin inducir cambios en la sensibilidad bronquial.

Finalmente, nuestros pacientes con *plateau* mostraron una sensibilidad y reactividad bronquial significativamente menores que las de los individuos en los que el *plateau* no pudo identificarse. Además, no sólo se detectó *plateau* en los individuos no asmáticos, sino también en algunos pacientes asmáticos. Estos resultados confirman^{6, 31} que la respuesta máxima se detecta más frecuentemente en los sujetos con grados ligeros o moderados de sensibilidad bronquial, pero que no es un hallazgo exclusivo de los individuos no asmáticos.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento a las enfermeras María José Pérez y Berta Camps, por su colaboración técnica. Las concentraciones diarias de polen ambiental no fueron facilitadas gentilmente por Dr. Luis Caballero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstricting agents. *Bull Eur Physiopath Resp* 1983; 19:495-514.
2. Rosenthal RR. The emerging role of bronchoprovocation. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:584-588.
3. Orehek J, Gayraud P, Smith AP, Grimaud C, Charpin J. Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects: distinction between bronchial sensitivity and reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:937-943.
4. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1.171-1.180.
5. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang 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.
6. 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.
7. Glanville AR, Theodore J, Baldwin JC, Robin ED. Bronchial responsiveness after human heart-lung transplantation. *Chest* 1990; 97:1360-1366.
8. Du Toit JI, Woolcock AJ, Salome CM, Sundrum R, Black JL. Characteristics of bronchial hyperresponsiveness in smokers with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:498-501.
9. Prieto L, Marín J. Measurement of response to methacholine inhalation challenge in asthma and allergic rhinitis. PC₂₀ or PC₃₅ FEV₁? *Allergol Immunopathol* 1990; 18:285-289.
10. Bel EH, Van der Veen H, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled budesonide on the maximal degree of airway narrowing to leukotriene D₄ and methacholine in normal subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:427-431.
11. Bel EH, Timmers MC, Zwiderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:109-113.
12. Bel EH, Zwiderman AH, Timmers MC, Dijkman JH, Sterk PJ. The protective effect of a beta2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46:9-14.



13. Cockcroft DW, Berschied BA. Slope of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial responses to inhaled histamine. *Thorax* 1983; 38:55-61.
14. Perpiñá Tordera M, Pellicer Ciscar C, Marco Martínez V. Sensibilidad y reactividad bronquial en los sujetos asmáticos: su interrelación y significado. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:223-226.
15. Chung KF, Morgan B, Keyes SJ, Snashall PD. Histamine dose-response relationships in normal and asthmatic subjects. The importance of starting airway caliber. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:849-854.
16. Malo JL, Cartier A, Pineau L, Gagnon G, Martin RR. Slope of the dose-response curve to inhaled histamine and methacholine and PC₂₀ in subjects with symptoms of airway hyperexcitability and in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:644-647.
17. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:272-277.
18. Sterk PJ, Timmers MC, Dijkman JH. Maximal airway narrowing in humans *in vivo*. Histamine compared with methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:714-718.
19. American Thoracic Society. Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768.
20. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1.285-1.298.
21. 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.
22. Quanjer Ph H, Ed. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopath Resp* 1983; 19(suppl 5):1-95.
23. Prieto L, Marín J. Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. I. Repetibilidad, definición de los puntos de corte y métodos para calcular los resultados. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6:103-111.
24. Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7:235-243.
25. Prieto L, Marín J. Methacholine inhalation challenge. Practical consequences of using duplicate spirograms after each concentration. *Ann Allergy* (En prensa).
26. Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JT. Determination of histamine PC₂₀. Comparison of linear and logarithmic interpolation. *Chest* 1983; 84:505-506.
27. Eiser NM. Bronchial provocation tests. En: Nadel JA, Pauwels R, Snashall DD Eds. *Bronchial hyperresponsiveness*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1987; 173-254.
28. Prieto Andrés JL. Aspectos metodológicos y utilidad clínica del test de provocación bronquial con metacolina. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Valencia, 1990.
29. Macklem PT. The clinical relevance of respiratory muscle research. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:812-815.
30. Macklem PT. Bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1987; 91(suppl):189S-191S.
31. Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: The need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989; 2:267-274.
32. Sterk PJ, Bel EH. The shape of the dose-response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1.433-1.437.
33. Maurer JR, McLean PA, Cooper JD, Chamberlain DW, Grossman RF, Zamel N and the Toronto Lung Transplant Group. Airway hyperreactivity in patients undergoing lung and heart/lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1.038-1.041.
34. Macklem PT. Factors determining bronchial smooth muscle shortening. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S47-S48.
35. Romero PV, Ludwig MS. Maximal methacholine-induced constriction in rabbit lung: interactions between airways and tissue? *J Appl Physiol* 1991; 70:1.044-1.050.
36. Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 62:1.324-1.330.
37. Yager D, Shore S, Drazen JM. Airway luminal liquid. Sources and role as amplifier of bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(supl):52-54.