

NORMATIVA PARA LOS TESTS DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL INESPECÍFICA

A. Valencia Rodríguez*, P. Casan Clarà**, M. Díaz Fernández***, M. Perpiñá Tordera**** y M.^a D. Sebastián Gil*****

Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de los tests de provocación bronquial inespecífica

COMENTARIO DEL COORDINADOR

El asma bronquial es un síndrome clínico que normalmente es fácil de diagnosticar e imposible de definir. Sin embargo, la existencia de hiperreactividad bronquial, fenómeno característico, aunque no exclusivo del asma, es un hecho importante a valorar. Si a esto unimos la posible variabilidad de la hiperreactividad en un mismo individuo, que la hiperreactividad puede tener valor predictivo de riesgo para el desarrollo de la EPOC, y que tiene otras aplicaciones en el campo de la clínica e investigación, queda justificado el interés del Comité Científico de la SEPAR en publicar esta normativa.

Al plantear este trabajo, el grupo que he tenido el placer y el honor de coordinar, ha puesto un énfasis especial en los distintos métodos que en la actualidad se utilizan para valorar la hiperreactividad bronquial, señalando todos aquellos aspectos que pueden ser de utilidad a quienes se sientan estimulados en este excitante campo de medicina. Se han revisado un buen número de trabajos clínicos y creemos que ello, unido a la experiencia personal del grupo, nos autoriza a dar recomendaciones que están abiertas a sugerencias y modificaciones al igual que a futuras revisiones, como es fácil de imaginar viendo la rapidez con que se modifican y desarrollan las técnicas médicas.

Somos conscientes de que en la decisión final de la aceptación de una técnica influyen numerosas variables. El hecho de que cada una de ellas tenga ventajas e inconvenientes nos obliga a un mejor conocimiento de las mismas, para tener así la capacidad de adaptarlas a necesidades particulares, pero sin olvidar aquellos puntos esenciales o recomendaciones mínimas que serán siempre imprescindibles.

La presentación de unos valores estándar de conocimientos nuevos, basados en el trabajo y dedicación de muchos investigadores, puede suponer importantes beneficios para el futuro. El proceso en la ordenación de estos conocimientos no puede ser otra cosa que el resultado de cultura, ética y experiencia unidas. Esto ayuda a transmitir, o al menos lo intenta, de la forma más clara posible, lo intrincado de cualquier hecho científico. Sólo aquello que conocemos bien podremos aplicarlo de forma correcta y esto deberá al menos aproximarse a la verdad.

En este sentido y con ilusión se ha movido este grupo de trabajo.

A. Valencia Rodríguez
*Hospital Regional Carlos Haya:
Málaga*

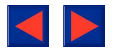
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

No existe ninguna definición universalmente aceptada sobre hiperreactividad bronquial. La que este grupo acepta y propone es: «una respuesta exagerada de las vías aéreas ante estímulos físicos, químicos o inmunológicos que se manifiesta y por obstrucción al flujo aéreo». Es un proceso común a varias entidades clínicas y, aunque característico del asma, también puede darse en otros procesos como rinitis, mucoviscidosis, EPOC, etc.

La hiperreactividad es un fenómeno multifactorial. Los mecanismos favorecedores son de varios tipos:

Disminución del calibre de la vía aérea. Dado que la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, la disminución de éste originará un aumento de la resistencia al paso del aire¹.

*Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. **Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ***Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío. Sevilla. ****Ciudad Sanitaria La Fe. Valencia. *****Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.



Daño epitelial. Las alteraciones en las uniones celulares, con cambios en la permeabilidad epitelial, facilitarían la estimulación de receptores previamente protegidos por dichas uniones^{1,2}.

Alteraciones del músculo liso. Pueden ser previas o favorecer con su mayor hipertrofia e hiperplasia la constricción bronquial, colaborando, asimismo, las posibles alteraciones bioquímicas del propio músculo¹.

Alteraciones del sistema nervioso autónomo. Se manifiestan por un desequilibrio entre los sistemas alfa y beta-adrenérgico y colinérgico. El pulmón humano es complejo y puede reaccionar distintamente al mismo estímulo cuando se aplica en diferentes regiones. Esto se debe en parte a la distribución de receptores farmacológicos¹.

Objetivo

El objetivo del grupo es proporcionar las normas básicas para la correcta realización de los tests de provocación bronquial inespecífica para uso clínico, sea mediante fármacos broncoconstrictores o mediante agentes físicos.

INDICACIONES GENERALES

Creemos indicado el estudio de la presencia o ausencia de hiperreactividad bronquial en las siguientes situaciones:

1. Diagnóstico de paciente con historia clínica, sugestiva de asma y cuya espirometría muestra valores en el rango de referencia.
2. Evaluación de la eficacia de medidas preventivas y terapéuticas en diversas enfermedades: asma, EPOC, etc.
3. Estudio de la atopia y de la neumonitis por hiperreactividad.
4. Estimación de la duración de la hiperreactividad bronquial tras infección respiratoria o inmunización reciente (influenza, rubeola).
5. Estudio del componente de hiperreactividad bronquial en otras enfermedades como EPOC, sarcoidosis, fibrosis quística, enfermedades del tejido conectivo, etc.
6. Valoración de la hiperreactividad secundaria a enfermedades de la infancia como fístula traqueoesofágica corregida quirúrgicamente, displasia broncopulmonar secundaria a ventilación mecánica por distrés, etc.
7. Estudio de la hiperreactividad secundaria al tabaco y otros irritantes (ozono-SO₂, polivinilo, dimetil-etanol amina).
8. Estudios epidemiológicos de agentes laborales y polucionantes. Valoración médico-laboral previa al empleo expuesto a TDI (diisocianato de tolueno), pino rojo, etc.

CONTRAINDICACIONES

Si las indicaciones del test broncoconstrictor se cumplen con rigor, las contraindicaciones serán escasas.

Absolutas

Cuando se empleen colinomiméticos o histamina.

- Hipersensibilidad a la histamina o fármacos colinérgicos.

Test de esfuerzo e hiperventilación con aire frío.

- Infarto de miocardio y dolor isquémico reciente.
- Arritmia severa.
- Insuficiencia cardíaca.

Relativas

Dependerán en gran medida de los objetivos que se persigan con la realización de la prueba.

- Asma bien documentada.
- Espirometría previa con patrón obstructivo (véase procedimiento).
- Embarazo.

Complicaciones

Habitualmente son muy raras, pudiendo verse sobre todo por frío y esfuerzo: espasmo de glotis y espasmo coronario.

Es de destacar la ausencia de complicaciones cuando se utilizan fármacos broncoconstrictores. Los mayores descensos en los parámetros espirométricos se observan en niños y en pacientes con clínica previa, y en ambos casos suele obtenerse una recuperación rápida con broncodilatadores en aerosol.

PRECAUCIONES

Consideraciones generales

Dado que son pruebas que reproducirán una situación de discomfort para el paciente, deben explicársele previamente los motivos que la indican y qué se espera conseguir de su práctica. Su colaboración en las maniobras inhalatorias, de ejercicio y en la espirometría, será importante para la validez de los resultados.

Por lo expresado previamente resulta imprescindible la presencia próxima del médico que, si fuera necesario, dirigirá las maniobras terapéuticas para devolver al paciente a la situación previa al estudio.

Deberá existir un equipo de resucitación cardiopulmonar cercano al lugar del estudio, y muy especialmente el instrumental y los fármacos adecuados para conseguir de forma inmediata una buena ventilación y broncodilatación.

El espacio físico donde se realice la prueba deberá estar bien ventilado y los fármacos broncoconstrictores y sus concentraciones respectivas deberán identificarse con facilidad.

Factores que alteran la dinámica bronquial

Es preciso realizar una anamnesis previa a la provocación bronquial de todos aquellos factores que pueden introducir cambios *per se* en la sensibilidad bronquial y por tanto en la respuesta al estímulo, correcta interpretación de los resultados y comparación poste-



rior. Conviene tener en cuenta que el intervalo de tiempo durante el cual la sensibilidad se ve alterada oscila ampliamente de unos individuos a otros.

En la tabla I se resumen estos factores.

TABLA I
Factores que afectan la dinámica bronquial*

Factor	Intervalo libre recomendado
Humo de tabaco	2 horas
Fármacos β_2 -adrenérgicos en aerosol y orales	12 horas
Fármacos anticolinérgicos en aerosol	12 horas
Teofilinas de acción corta	12 horas
Cromoglicato disódico	48 horas
Antihistamínicos	48 horas
Teofilinas de acción retardada	48 horas
Contaminantes atmosféricos	1 semana
Vacuna antigripal con virus vivos atenuados	3-6 semanas
Infecciones respiratorias	6 semanas
Sensibilizantes ocupacionales	3 meses

*Modificado de SEPCR-Working Group³.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Consideraciones generales

La evaluación y el análisis de la hiperreactividad bronquial se realizan mediante procedimientos en los que el comportamiento del músculo liso de la vía aérea se infiere de los cambios en el tono tras la exposición tan *in vivo* como *in vitro* a alérgenos específicos y a agentes físicos, químicos y farmacológicos. Algunos métodos están ampliamente consagrados por el uso y refrendados por diversos organismos internacionales (ATS, ECCS). Este es el caso de la provocación con metacolina, histamina y carbachol.

Respecto a otros (ejercicio, hiperventilación, aire seco, aire frío, etc.), aunque también ampliamente utilizados en la investigación clínica, no hay aún un acuerdo general que permita equipararlos a los anteriores en su aplicación clínica.

Esta normativa describe ambos grupos de técnicas con objeto de normalizar métodos y facilitar la comparación de resultados.

Medida indirecta de la función del músculo liso.

Estudios *in vitro*

La valoración *in vitro* de la función del músculo liso permite una medida cuantitativa y directa de la contracción, ya que las variables que afectan a tono muscular pueden controlarse. Esta se realiza mediante determinaciones de curvas dosis-respuesta a varios estímulos, en fibra de músculo liso aislado¹⁻⁴. La técnica de esta valoración no la tratamos más profundamente, ya que no es el objetivo de esta normativa.

Medida indirecta. Tests de provocación bronquial inespecífica. Estudios *in vivo*

La utilización de fármacos como test broncomotor se inició en la década de los 40 con los trabajos de

Dautrebande⁵ y Curry⁶. Allegra et al, en 1974, comienzan a usar medios físicos como la inhalación de soluciones osmóticas y test de ejercicio⁷. Simultáneamente, desde las diferentes sociedades médicas neumológicas se llamó la atención sobre la necesidad de estandarizar los procedimientos y las técnicas de provocación bronquial con la consiguiente aparición de las normativas americanas^{8,9} y europeas³.

Los tests de provocación bronquial inespecífica se pueden dividir en dos grandes apartados en relación a los estímulos utilizados:

- a) Farmacológicos.
- b) Físicos.

a) Estímulos farmacológicos

Elección del fármaco broncoconstrictor

Los agentes farmacológicos más empleados con este propósito han sido la histamina y los colinomiméticos sintéticos (carbachol y metacolina).

Metacolina y carbachol son fármacos parasimpaticomiméticos que estimulan los receptores colinérgicos de la vía aérea. Su acción puede ser antagonizada por los fármacos atropínicos o por la inhalación de β_2 -adrenérgicos.

Los mecanismos íntimos de la broncoconstricción provocada por la histamina se centran en su acción sobre los receptores histamínicos del músculo liso bronquial y en el efecto irritante sobre los receptores vagales de la mucosa. Su acción remite igualmente con los β_2 -adrenérgicos.

A efectos prácticos y clínicos, la metacolina y la histamina se han mostrado igualmente útiles y su potencia de acción es comparable¹⁰. Sin embargo, se puede observar que algunos sujetos son más sensibles a la metacolina y que otros, por el contrario, responden más a la histamina. Existe una buena correlación entre los resultados obtenidos mediante la hiperventilación con aire frío y los tests farmacológicos^{11,12}.

Una vez elegido el fármaco, deberán prepararse las disoluciones necesarias a partir de la materia prima que se sirve en polvo. Para minimizar el efecto de la acidez sobre las vías aéreas, se recomienda utilizar una solución salina tamponada que contenga un 0,5 % de ClNa, un 0,275 % de CO_3HNa y un 0,4 % de fenol. El pH de la disolución debe ser cercano a 7. La disolución, una vez preparada, debe conservarse en frigorífico a 4 °C. En estas condiciones, el carbachol y la metacolina pierden al cabo de 2-3 meses un 10 % de su potencia; la estabilidad de las soluciones de histamina no está bien definida¹³⁻¹⁵.

Sistema de aerosolización: nebulizadores

Los factores que influyen sobre la entrada de los aerosoles en la vía aérea son esencialmente el tamaño de las partículas y el flujo aéreo del generador de las mismas.

El tamaño de las partículas, su liberación y penetración están condicionados, en parte, por el tipo de nebulizador, la forma en que el paciente inhala y el estado



de las vías aéreas. El mayor depósito de partículas en el árbol traqueobronquial y en el compartimiento pulmonar se consigue cuando tienen un diámetro entre 5-7 y 3-4 μ , respectivamente.

El flujo aéreo del generador de partículas no debe ser excesivo, ya que produciría un incremento del impacto en la faringe. El más habitual oscila entre 6 y 8 l/min.

El volumen del líquido depositado en el nebulizador debe ser constante para cada concentración y suficiente para asegurar el número de inhalaciones o el tiempo de prueba. Si la inhalación se efectúa sin mascarilla, para uniformizar el tamaño de las partículas, es aconsejable colocar entre el nebulizador y la boquilla del paciente un tubo corrugado de 1 m.

Las características de los nebulizadores más utilizados en la actualidad se recogen en la tabla II.

El tamaño óptimo de las partículas para el test de provocación bronquial debe oscilar entre 1 y 5 μ .

TABLA II
Características de los nebulizadores

Tipo	Tamaño de partículas en diámetro aerodinámico de masa media (μ)	Generador l/min
De Vilbiss 656	2,6	6
De Vilbiss \neq 40	3,3	-
De Vilbiss \neq 42	3,0	6
Hudson	1,6	7
Reynolds	0,8	-
Monaghan	4,3	8
Wright	1,2	8
Bennett	3,6	7
Wiesbadener	3,2	8

Modificado de las citas bibliográficas 3 y 8.

Métodos de administración del aerosol

1. Generación continua del aerosol e inhalación consecutiva, respirando a volumen circulante durante un tiempo determinado, por ejemplo 3 minutos.

2. Generación e inhalación del aerosol de forma intermitente, mediante un depósito, por el que el comienzo de la inspiración del sujeto provoca automáticamente la nebulización. La duración de ésta no debe ocupar más de la primera mitad de la inspiración, con el fin de dar tiempo a que el aerosol penetre en los pulmones con cada respiración.

3. Generación continua o intermitente del aerosol con inhalaciones intermitentes. Tanto en este caso como en el anterior, se realizan cinco inhalaciones profundas desde FRC a TLC.

Pese a la variabilidad que pueda significar la elección de uno u otro método, se ha comprobado en repetidas ocasiones que la reproducibilidad de la respuesta es satisfactoria para un mismo laboratorio que mantenga siempre el mismo método. En cualquier caso, es preceptivo que cada laboratorio conozca la producción de su nebulizador y tamaño de las partículas obtenidas y que valide su propio método con las recomendaciones aceptadas.

Si se utilizan las técnicas de inhalación intermitente, las dosis administradas de fármaco se suelen expresar

en unidades inhalatorias (UI) entendiéndose por UI una inhalación de una solución que contiene 1 mg/ml de sustancia activa. Por el contrario, si se emplean las técnicas de inhalación consecutiva, las dosis se formulan en mg/ml.

Normas generales

Una vez comprobadas las condiciones previas de utilización del test, se aconseja seguir las siguientes normas:

1. Confirmación de la ausencia de contraindicaciones.

2. Cumplimiento de los períodos previos sin medicación, según tabla I.

3. Determinación de la función pulmonar basal. Si se trata de un estudio clínico, se recomienda que el FEV₁ sea \geq 80 % del teórico y FEV₁/FVC \geq 70 %. SGaW \geq 0,088 cm H₂O/l/seg.

4. Buena colaboración del paciente, maniobras reproducibles y consentimiento expreso para la realización de la prueba.

Procedimiento

Se instruye al paciente para que efectúe las inhalaciones del disolvente previamente determinadas, a través de la boquilla o mascarilla. Los valores espirométricos observados a los tres minutos servirán de punto de referencia para subsiguientes comparaciones.

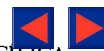
A continuación se iniciará la inhalación del fármaco comenzando por la concentración inferior y repitiendo la espirometría a los tres minutos de la inhalación. Cuando los parámetros de función pulmonar muestren una respuesta significativa, ésta deberá confirmarse de nuevo a los tres minutos, ya que la respuesta bronquial así conseguida es muy lábil y puede desaparecer rápidamente. En el caso de que el cambio no sea significativo, se proseguirá utilizando las concentraciones del fármaco hasta alcanzar la concentración máxima o la dosis acumulada superior (tabla III). Si el cambio aún no es significativo, el test se informará como negativo, al no haber podido demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial.

Por último, una vez finalizada la prueba, se administrarán dos inhalaciones de simpaticomiméticos beta-2 en forma de aerosol para revertir la broncoconstricción provocada. La duración total de la prueba utilizando todas las diluciones no sobrepasa los 60-90 minutos.

TABLA III
Dosis acumulada de fármaco broncoconstrictor

Concentración (mg/ml)	N.º de respiraciones	UI por 5 respiraciones	Dosis acumulada en UI
0,1	5	0,5	0,5
0,5	5	2,5	3
1	5	5	8
2	5	10	18
5	5	25	43
10	5	50	93
25	5	125	218

UI: unidad inhalada = 1 inhalación de disolución (1 mg/ml).



Método abreviado

Se trata de una alternativa propuesta por Parker et al¹⁶ en 1956 y modificada por Chatham et al¹⁷ en 1982, entre otros, con la finalidad clínica de establecer cualitativamente la presencia o ausencia de hiperreactividad bronquial¹⁸. Es de bajo coste en equipo, tiempo y fármaco. Consigue una excelente sensibilidad y especificidad sin alcanzar dosis elevadas de metacolina. Puede utilizarse un nebulizador del tipo Hudson-1.499, cuyo diámetro medio de partículas sigue las recomendaciones internacionales. El generador puede ser de flujo continuo mediante una fuente de oxígeno a 7 L min⁻¹ y utiliza metacolina (25 mg/ml). Se inicia el procedimiento con una inhalación de 25 mg/ml y se prosigue añadiendo cuatro más, en dos tandas (se consiguen así 1,5 o 9 inhalaciones acumuladas), en el caso de resultar negativo. Ante la sospecha clínica de gran hiperreactividad o en individuos jóvenes, puede comenzarse por una inhalación de 5 mg/ml, previa a la de 25 mg/ml.

b) Métodos físicos

Elección del método

La existencia de hiperreactividad bronquial puede demostrarse también mediante tests de provocación con estímulos físicos tales como: soluciones de diferente osmolaridad, ejercicio, hiperventilación voluntaria isocápnica con aire ambiente, seco o frío^{7,19,20}.

En sujetos con sospecha de hiperreactividad a un determinado agente físico, el estudio deberá comenzar con dicho estímulo. En los individuos en los que no existe tal o presentan crisis de broncospasmo previa, se comenzará con el test que provoca menor estímulo (por ejemplo, soluciones osmóticas o hiperventilación isocápnica con aire ambiente). Si esta maniobra resulta negativa, se deberá continuar en un orden progresivo con aire seco, frío, etc.

Test de ejercicio

Las mayores variables que determinan la magnitud de la broncoconstricción postejercicio son: VE (volumen minuto conseguido), W_i (humedad del aire inspirado) y T_i (temperatura del aire inspirado). Para un nivel de VE fijo, un aire húmedo y templado produce menor broncoconstricción que un aire seco y frío. La importancia de la combinación de estos tres factores obedece a que el estímulo inicial para la obstrucción con el ejercicio físico es el enfriamiento y la pérdida de humedad de las vías aéreas intratorácicas, y estas variables determinan el grado con que ésta ocurre^{21,22}.

Otros factores que influyen o modifican la respuesta al ejercicio son:

a) *Forma de ventilación nasal o bucal.* Se sabe que la respiración por vía nasal proporciona un mejor acondicionamiento del aire en relación a la temperatura y humedad que la vía oral.

b) *Intensidad y duración del trabajo.* La obstrucción bronquial producida por el ejercicio se observa más frecuentemente cuando el sujeto realiza un ejercicio

de 6 a 8 minutos de duración, alcanzando un VE entre el 60-80 % de su máximo VE teórico. Ejercicios intensos y de corta duración suelen ser bien tolerados.

c) *Intervalo con que se repite el ejercicio.* Cuando se repiten varios tests de ejercicio en el mismo día, la intensidad de la broncoconstricción disminuye. A este fenómeno se le llama "período refractario" y se observa sólo cuando los tests se repiten en un período de tiempo inferior a dos horas^{23,24}.

d) *Premedicación.* La administración previa de beta-2 agonistas modifica la respuesta al ejercicio. Igual ocurre, aunque en menor intensidad, con la administración de cromoglicato y xantinas^{25,26}.

e) *Entrenamiento previo.* El entrenamiento físico previo podría influir también en la respuesta, aunque no hay conclusiones claras al respecto.

Método. Generalmente, las diferencias de respuesta entre el ejercicio con bicicleta y cinta rodante son pequeñas y sin importancia clínica. Se usa con mayor frecuencia la bicicleta por la mayor facilidad de mantenimiento y colocación de la mascarilla, y por el menor movimiento corporal, que permite medir la tensión arterial y realizar extracciones sanguíneas si se precisan, aunque la cinta rodante o la carrera libre sean un estímulo más poderoso. Existen cuatro esquemas de ejercicio:

1. Realizar un ejercicio de máxima potencia durante un tiempo constante.

2. Realizar una determinada tasa de ejercicio constante, durante seis a ocho minutos.

3. Tests intermitentes de ejercicio constante, pero incrementado sucesivamente, de unos seis minutos de duración cada uno, con períodos de descanso entre ellos de quince minutos a 24 horas.

4. Ejercicio continuo de potencia progresivamente ascendente hasta que el paciente lo tolere.

En este último tipo de ejercicio denominado triangular, la carga se aumenta siguiendo uno de los siguientes protocolos:

Balke and Ware²⁷ proponen una velocidad de 90 m/min con 0 % de pendiente, con incrementos posteriores de un 1 % a un 2,5 % de pendiente cada dos minutos hasta el agotamiento. Bruce^{28,29} comienza a 3 km/h y 0,5 a 10 % de pendiente incrementando cada tres minutos un 2 % de pendiente y 1,5 km/h la velocidad. En bicicleta ergométrica se aumenta la carga 16 W (100 kgp/min) cada minuto, aunque no se llegue a un consumo de O_2 constante.

Tanto en reposo como en ejercicio se deberá medir $\dot{V}E$ (volumen espiratorio), $\dot{V}O_2$ (consumo de O_2), $\dot{V}CO_2$ (eliminación de CO_2), RQ (cociente respiratorio), TA (tensión arterial), FC (frecuencia cardíaca), equivalente ventilatorio y pulso de O_2 . Un ejercicio bien realizado será aquel que consiga un $\dot{V}O_2$ entre 60-80 % de su máximo teórico y un VE entre 60-80 % de su máximo teórico. La duración del test es muy variable; un ejercicio adecuado dura de seis a ocho minutos. La caída de los parámetros suele comenzar a los dos o cinco minutos postejercicio y el grado de broncoconstricción va a depender de la duración e intensidad del ejercicio²⁰⁻³⁰.



Resultados. Véase Medida de la respuesta.

Factores que obligan a suspender la prueba:

- Disnea severa.
- Angor.
- Mareo, vértigo, confusión mental.
- Cianosis.
- Extrasístoles ventriculares.
- TA superior a 280 e inferior a 25 mmHg.

Hiperventilación voluntaria isocápnica simple

Introducción. El aumento de la ventilación por sí solo provoca broncoconstricción, siendo ésta más intensa cuanto mayor sea el nivel de VE alcanzado. Cuando a este aumento de la ventilación se asocian modificaciones en la temperatura y humedad del aire inspirado, la respuesta broncoespástica muestra una relación cuantitativa de la cantidad de calor y humedad perdida en las vías aéreas con el grado de obstrucción. Esta relación está regida por la fórmula:

$RHe = VE[HC (Ti - Te) + HV(WCi - WCe)]$. Siendo RHe: intercambio de calor respiratorio en Kcal/min; VE: ventilación minuto l/min BTPS; HC: capacidad calorífica del aire = 0,000304 Kcal l °C; Ti: temperatura del aire inspirado en °C; Te: temperatura del aire espirado en °C; HC: calor latente de vaporización del H₂O = 0,58 kcal/g; WCi: contenido de agua del aire inspirado en mg H₂O = 0,58 Kcal/g; WCe: contenido de agua del aire espirado en mg H₂O/l aire.

Se ha demostrado que es el flujo total de calor y humedad en el árbol traqueobronquial lo que determina el grado de obstrucción¹⁹⁻³¹. La secuencia en el desarrollo del broncospasmo parece ser:

1. Aumento de la ventilación.
2. Sobrecarga térmica sobre la glotis.
3. Descenso de la temperatura de la mucosa.
4. Transferencia del calor y humedad al aire.
5. Liberación de mediadores.
6. Obstrucción proporcional al intercambio de calor y humedad. Parece ser que el defecto básico es la incapacidad del epitelio para controlar la osmolaridad y la concentración de iones del fluido en la superficie aérea.
7. Estudios recientes^{36,37} reflejan que la broncoconstricción inducida por hiperventilación isocápnica con aire frío o seco podría derivarse de la hiperemia y edema de la pared de la vía aérea, inducida por su aumento rápido de flujo sanguíneo en los bronquios debido al gradiente térmico originado y un aumento de la reactividad vascular en el paciente asmático.

Material necesario. Véase tabla IV.

Método. Una vez el paciente se haya sentado frente al neumotacógrafo, con la nariz tapada, se comenzará un período de adaptación con respiración normal de dos minutos de duración con medición de VE. Inmediatamente después, el sujeto deberá realizar una hiperventilación de una VE aproximadamente del 60-

TABLA IV
Material necesario para la realización de los tests de provocación por métodos físicos

	Esfuerzo	Aire frío	Aire seco	Aire ambiente
Neumotacógrafo o equivalente	Sí	Sí	Sí	Sí
Analizador de O ₂	Sí	-	-	-
Analizador de CO ₂	Sí	Sí	Sí	Sí
Válvulas uni o bidireccionales	Sí	Sí	Sí	Sí
Registrador	Sí	Sí	Sí	Sí
Pinzas nasales	No	Sí	Sí	Sí
Bolsas de fugas	Sí	Sí	Sí	Sí
Bolsa 7-200 L	No	No-Sí	Sí	No-Sí
Bomba de evacuación o rotámetro	-	Sí	Sí	Sí
Fuente de CO ₂	No	Sí	Sí	Sí
Fuente de aire seco	-	-	Sí	-
Bicicleta ergométrica	Sí			
	(opcional)			
Manguito para TA	Sí			
Cinta rodante	Opcional			

80 % de su MVV deducida teórica ($FEV_1 \times 35$) a través de:

a) Estímulo verbal siguiendo visualización de su VE.

b) Estimulándole a mantener siempre inflada una bolsa de unos 7 l, colocada en la zona espiratoria, evacuada constantemente a través de una bomba y un rotámetro calibrado según el VE del paciente.

c) Visualización de un oscilómetro que marca la profundidad y frecuencia de las respiraciones.

Este período debe durar unos tres minutos, realizándose determinaciones continuas de CO₂ (*end-tidal*) en gas espirado, coleccionado en una bolsa de fugas, a través de un analizador rápido de CO₂, añadiendo en la zona inspiratoria CO₂ (100 %) 1 l/min, para mantener niveles de CO₂ en gas espirado superiores al 2,5 %, debido a que las alteraciones secundarias a la hipocapnia comienzan a aparecer con una PaCO₂ de 25 mmHg. Una vez terminada esta fase, el paciente permanece con respiración normal durante tres minutos como período o fase de recuperación.

A los cinco minutos del final del período de hiperventilación, se determinan los parámetros funcionales previamente fijados, continuando a los 15, 30 y 60 minutos según los resultados.

Medida de la respuesta. Véase apartado del mismo nombre.

Hiperventilación isocápnica con aire seco

Material necesario. Véase la tabla IV.

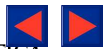
Método. Igual al utilizado en el caso de la hiperventilación isocápnica simple.

Resultados. Véase medida de la respuesta.

Hiperventilación isocápnica con aire frío

Material necesario. Véase la tabla IV.

Método. Semejante al realizado en la hiperventilación isocápnica simple, aunque dado el mayor estímulo



lo que representa se pueden disminuir los tiempos de hiperventilación a dos minutos. El aire inspirado pasa a través de su intercambiador de calor (técnica modificada de Mc Fadden¹⁹⁻²¹), que consiste en un tubo de cobre de 250 cm de longitud y 2,8 cm de diámetro interno, enrollado en espiral e introducido en una cámara aislada y con cierre hermético, llena de nieve carbónica, con lo que se alcanza una temperatura interior de -70 °C y en el aire inspirado de -5 a -40 °C según intensidad en la ventilación³².

La inspiración se realiza a través de una válvula bidireccional con medida de T_i y T_e (temperatura inspiratoria y espiratoria) respectivamente, con un termómetro de mercurio situado a unos 5 cm de la boca. El contenido de agua se determina a través de las Tablas Meteorológicas Smithsonianas³³.

Además de las determinaciones explicadas en la hiperventilación isocápnica simple, se determinan T_i y T_e , al comienzo de la prueba, en la hiperventilación máxima y en el período de recuperación.

Inhalación de soluciones osmóticas

Método. Soluciones utilizadas: Agua destilada, solución salina hipotónica (0,3%), isotónica (0,9%) e hipertónica (2,7-3,6%).

El sujeto inhala habitualmente durante 5 a 10 minutos la mezcla escogida en forma de aerosol producido por un aparato ultrasónico, que se administra a un flujo de 2 ml/min (Mist 02 GEn) con una mascarilla facial⁷⁻³⁴.

Se lleva a cabo la determinación basal y tras la inhalación de las sustancias de los parámetros a estudiar, como se indicó previamente para la hiperventilación isocápnica simple.

Expresión y análisis de los resultados

La información contenida en esta sección es aplicable a todos los métodos de provocación bronquial referidos en este documento.

Los resultados obtenidos deben valorarse determinando la relación dosis-respuesta en escala semilogarítmica o decimal (en abscisas el logaritmo de la dosis administrada o la propia dosis; en ordenadas los cambios producidos en el parámetro de medida elegida, expresados porcentualmente respecto a su valor tras la inhalación de la solución salina, y en la hiperventilación con respecto al valor basal). El análisis posterior de la curva dosis-respuesta así construida está en función del objetivo buscado con la práctica de la prueba^{1,3,8}.

a) Cuando la finalidad es clínica o epidemiológica (identificar sujetos con hiperrespuesta), se determina la dosis que produce un cambio dos veces superior al coeficiente de variación intrasujeto del parámetro de medida empleado. Esto se conoce como dosis o concentración provocada (DP o CP). En el caso del FEV_1 el cambio mínimo aceptado es el descenso del 20% ($PD_{20} FEV_1$). Este punto de la curva se puede obtener mediante:

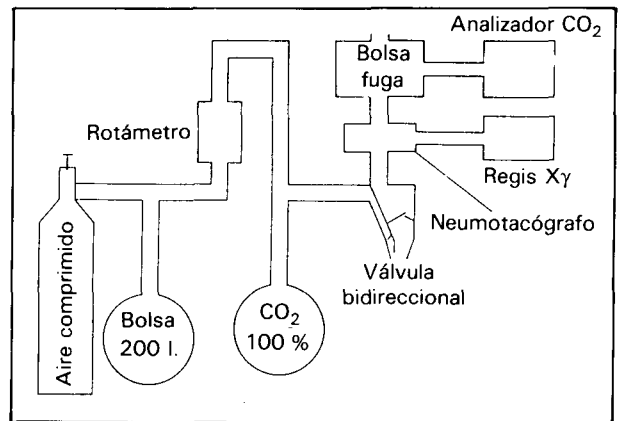


Fig. 1. Circuito de aire seco.

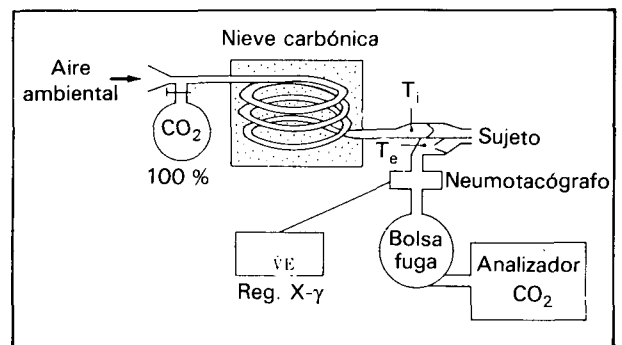


Fig. 2. Circuito de aire frío.

1. Interpolación lineal de los dos puntos más próximos.

2. Análisis de regresión lineal de todos los puntos obtenidos en la curva.

3. Eligiendo el punto de mayor inflexión.

b) Cuando lo que se pretende es investigar los distintos mecanismos productores de hiperreactividad bronquial, la curva dosis-respuesta requiere un análisis más exhaustivo y la obtención de parámetros que permitan la comparación en tres diversas curvas. Con este propósito se han utilizado diversos modelos de análisis de la curva dosis-respuesta (fig. 3).

1. Estudio de su morfología y de los cambios que en ellas producen diversos factores como, por ejemplo, el tratamiento previo con fármacos broncodilatadores.

2. Análisis de la varianza de todos los puntos contenidos en las curvas.

3. Cálculo del área existente por debajo de la curva dosis-respuesta.

4. Análisis de la relación dosis-respuesta en términos de sensibilidad y reactividad, lo que requiere determinar la dosis umbral y la pendiente del descenso respectivamente. El umbral o sensibilidad, que se define como aquella dosis capaz de provocar el descenso significativo del parámetro de respuesta elegido, equivale a la DP y se obtiene de manera similar. La pendiente o reactividad se estima mediante la regre-

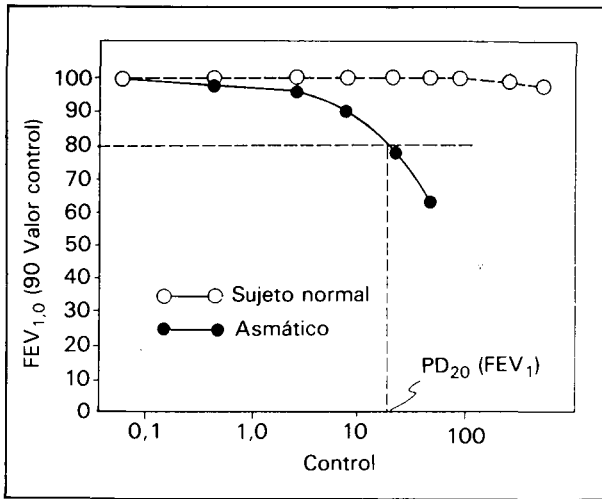
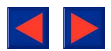


Fig. 3. Unidades inhalatorias acumuladas (metacolina).

sión lineal de los puntos de la curva a partir del umbral, utilizando la fórmula $y = ax + b$ (donde $a =$ pendiente).

Medida de la respuesta

El parámetro ideal a utilizar para analizar la obstrucción conseguida con las pruebas de provocación bronquial sería aquél que a la vez fuera sensible, reproducible, no invasivo, capaz de distinguir si la obstrucción se ha producido en vía aérea grande o pequeña, de fácil ejecución y que exigiera un aparato poco costoso. En el momento actual no existe parámetro alguno que reúna todas estas ventajas³⁵. Por ello, su elección va a estar condicionada por dos hechos: el objetivo de la prueba de provocación y las características y técnicas disponibles en cada laboratorio. Resumimos a continuación las ventajas e inconvenientes de los parámetros más utilizados.

FEV₁ o VEMS: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Ventajas. Medida muy reproducible, con coeficiente de variación bajo (0-8 %), de fácil realización y no requiere un equipo complejo. Posee elevada especificidad.

Inconvenientes. Es el parámetro con menor sensibilidad, requiere la utilización de maniobras forzadas que pueden inducir por sí mismas variaciones en el calibre de las vías aéreas y tos.

PEF: Flujo máximo espiratorio.

MEF_{50% FVC} y MEF_{25% FVC}: Flujo respiratorio máximo cuando queda en el pulmón el 50 % y el 25 % de la FVC.

Ventajas. Fáciles de realizar mediante aparatos de bajo costo y portátiles.

Inconvenientes. Presentan una sensibilidad menor que la del FEV₁ y mayor coeficiente de variación. Proporcionan información sobre la vía aérea pequeña y son dependientes del volumen y del esfuerzo.

TABLA V
Cambios significativos del test de provocación

Parámetro	% cambio
FEV ₁	↓ 20
FEF ₂₅₋₇₅	↓ 25
MEF _{50% FVC}	↓ 30
PEF	↓ 25
FRC	↑ 25
SGaw	↓ 35

*Modificado de las referencias bibliográficas 3, 8 y 9.

Raw y SGaw: Resistencia y conductancia específica de vías aéreas.

Ventajas. Miden fundamentalmente los cambios en la vía aérea de gran calibre y no precisan maniobras forzadas para su realización. Son muy sensibles, permitiendo detectar cambios pequeños.

Inconvenientes. Menor reproducibilidad, requieren instrumentación más compleja y costosa.

En principio y para los tests inespecíficos, los parámetros de elección son FEV₁ y SGaw.

Errores más frecuentes

1. Errores en la preparación e identificación de las diferentes concentraciones de fármacos.
2. Ventilación minuto insuficiente.
3. Congelación de las válvulas inspiratorias y espiratorias por gran disminución de la temperatura.
4. Defectos en la colaboración del paciente.
5. Olvidar las condiciones previas al inicio del estudio, en especial el mantenimiento de la medicación broncodilatadora.
6. Episodio reciente de infección respiratoria o crisis asmáticas.
7. Ausencia del médico.

Conclusiones

1. La hiperreactividad bronquial es una respuesta exagerada de las vías aéreas ante estímulos físicos, químicos o inmunológicos, que se manifiesta por obstrucción al flujo aéreo, característica del asmático, y que también se encuentra en otra serie de procesos clínicos.

2. La valoración de la hiperreactividad tiene importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas, epidemiológicas y laborales.

3. Los métodos de estudio a utilizar son diversos, con ventajas e inconvenientes para cada uno de ellos.

4. La elección del método vendrá determinada por la sospecha etiológica, clínica dominante y posibilidades de cada laboratorio.

– Test de ejercicio en el asma inducida por ejercicio.

– Test de hiperventilación con historia o clínica de broncoconstricción en ambientes a baja temperatura.

– Tests farmacológicos: Los más frecuentemente



utilizados con posibilidades en todas las situaciones previas y mayor estandarización en procedimiento y valores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boushey HA, Holtzman MH, Sheller JR, Nadel JA. State of the Art. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-412.
2. Holtzman MJ. Pathophysiology of asthma: on overview of mechanism of bronchial hiperreactivity. En: *Perspectives in asthma I. Bronchial hyperreactivity*. J. Mosley, ed. Academic Press, London, 1982; 5-17.
3. Eiser NM, Kerrebjin KF, Quanjet Ph. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983; 19: 495-514.
4. Perpiñá M. Análisis farmacológicos de la responsividad a autacoides y fármacos autonómicos en la tira de parénquima pulmonar aislado de varias especies animales. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia, 1981.
5. Dautrebande L, Phillipot E. Crise d'asthme experimental par aerosols de carbaminoylcholine chez l'ajomme, traité par dispersat de phenylaminopropane. *Presse Med* 1941; 49: 942-946.
6. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1945; 25: 785-791.
7. Allegra L, Vianco S, Petrigli G, Robuschi M. Lo sforzo muscolare e la nebulizzazione ultrasonida di H₂PO come test di provocazione aspecifica del broncospasmo. En: *Progressi in medicina respiratoria* 1974. Pasargiklian y Bocca, eds. Edizioni Scientifiche Terme a Grandi Alberghi di Sirmione, Sirmione, p. 81.
8. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *American Thoracic Society News Spring* 1980; 11-19.
9. Ramsdell JW, Hauer D, Nachtwey FJ. Bronchial provocation test. En: *Clausen JL. Pulmonary function test, guidelines and controversies*. Clausen JL, ed. Acad Press, Londres, 1982; 205-214.
10. Townley RG, Bewtra AK, Nair NH et al. Metacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 569-574.
11. Alan T. Aquilina. Comparison of airway reactivity induced by histamine, methacholine and isocapnic hyperventilation in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1983; 38: 766-770.
12. Heaton RW, Henderson AF, Castello JF. Cold air as bronchial provocation technique. Reproducibility and comparison with histamine and methacholine inhalation. *Chest* 1984; 86: 811-814.
13. MacDonald NC, Whitmore CK, Makoid MC, Bobby J. Stability of methacholine chloride on bronchial provocation test solutions. *Am J Hosp Pharmacy* 1981; 38: 869-871.
14. Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS, Johnson B. Stability of stored methacholine chloride solutions. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 717-719.
15. Britton J, Mortagy A, Tatersfield A. Histamine challenge testing: comparison of three methods. *Thorax* 1986; 41: 128-132.
16. Chathman M, Bleecker ER, Norman PhL, Mason P. A screening test for airway reactivity. An abreviated methacholine inhalation challenge. *Chest* 1982; 82: 15-18.
17. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE. Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1965; 115: 452-458.
18. Heredia JL, Casan P, Palmer A et al. Test abreviado con metacolina en el diagnóstico del asma. XVIII Congreso de la SEPAR. La Coruña, junio 1985.
19. Straus RH, Mc Fadden ER Jr, Ingram RH Jr, Chandler E Jr, Jaeger JJ. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978; 61: 433-440.
20. Anderson SD, Silverman M, Grodfrey S, Konig P. Exercise-induced asthma; a review. *Br J Dis Chest* 1975; 69.
21. Deal EC Jr, Mc Fadden ER Jr, Ingram RH Jr, Jaeger JJ. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46: 476.
22. Strauss RH, Mc Fadden ER, Ingram RH, Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 1977; 297: 743-747.
23. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to severity of exercise. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 247-254.
24. Stearns DR, Mc Fadden EF Jr, Breslin EJ, Ingram RH Jr. Reanalysis of the refractory period in exertional asthma. *J Appl Physiol* 1981; 5: 503-508.
25. Feldman CH, Fox J, Krant E, Feldam D, Davis WJ. Exercise-induced asthma (EIA). Treatment for early and late responses. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 195.
26. Anderson SD, Seale JP, Ferris L, Schoeffel RE, Lindsay DA. An evaluation of pharmacotherapy for exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 612-624.
27. Balke B, Ware RW. An experimental study of «physical fitness» of Air Force personnel. *US Armed Forces Med J* 1959; 10: 678-688.
28. Froelicher VF, Brammel H, Davis G, Noguera I, Steward A, Lancaster MC. A comparison of the reproducibility and physiologic response to three maximal treadmill exercise protocols. *Chest* 1974; 65: 512-517.
29. Bruce RA, Kusumi F, Horner D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85: 546-562.
30. Mc Fadden ER Jr. An analysis of exercise as a stimulus for the production of airway obstruction. *Lung* 1981; 159: 3-11.
31. Eschenbacher N, Sheppard D. Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnia hyperpnea with dray air. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 894-901.
32. Valencia A. Valoración de la hiperreactividad bronquial mediante el frío. *Symposium Internacional de Fisiopatología Respiratoria «Mecanismos limitantes del flujo aéreo»*. Ed Prensa Española, 1982; 338-362.
33. *Handbook of chemistry and physics*. 55th Edition; Editor R.C. Weast. CRC Press, 1974; E 41.
34. Schoeffel RE, Andersen SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J* 1981; 283: 1285-1.287.
35. Orehek JJ, Gayard P, Grimaud C et al. Effect of maximal respiratory maneuvers on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people. *Br Med J* 1975; 1: 123-125.