

SENSIBILIDAD Y REACTIVIDAD BRONQUIAL EN LOS SUJETOS ASMATICOS: SU INTERRELACION Y SIGNIFICADO

M. PERPIÑA TORDERA, C. PELLICER CISCAR y V. MARCO MARTINEZ

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia.

Con el fin de analizar la relación entre sensibilidad y reactividad bronquial, se han determinado estos dos parámetros en las curvas dosis-respuesta a metacolina obtenida en 51 sujetos asmáticos (31 extrínsecos y 20 intrínsecos) de grado ligero y en situación estable. Aunque con todos los modelos matemáticos de ajuste utilizados para definir la interdependencia entre ambos aspectos existió una correlación significativa, la potencial fue la que determinó un r^2 más alto, tanto en los sujetos extrínsecos como en los intrínsecos. A la vista de estos datos, se concluye que sensibilidad y reactividad son dos fenómenos relacionados en el asma ligero y estable, aunque la verdadera naturaleza de esta relación y su significado clínico, están por clarificar.

Bronchial susceptibility and reactivity in asthmatic patients: inter-relationship and significance

In an attempt to analyse the relationship between bronchial susceptibility and reactivity these two parameters were determined in the methacholine dose-response curves obtained in 51 asthmatic individuals (31 extrinsic and 20 intrinsic) graded as mild and stable. Although with all mathematical adjustment models used for defining the interdependence between the two parameters, there was a significant correlation, the potential determined the highest r^2 in both the extrinsic and intrinsic individuals. In view of these data it is concluded that the susceptibility and reactivity are two related phenomena in mild and stable asthma although the true nature of the relationship and its clinical significance remain to be clarified.

Arch Bronconeumol 1986; 22:223-226

Introducción

Las pruebas de provocación bronquial inespecíficas mediante la inhalación de fármacos broncoconstrictores (histamina, colinomiméticos...) son hoy utilizadas ampliamente por los laboratorios de exploración funcional respiratoria con un doble objetivo: (a) establecer o confirmar el diagnóstico de asma bronquial y, (b) investigar posibles mecanismos de la hiperreactividad en las vías aéreas¹⁻³. Durante algún tiempo se consideró suficiente para estos propósitos, delimitar la dosis de agonista que produce un determinado cambio en el tono de las vías aéreas, por ejemplo, la concentración de histamina o metacolina que ocasiona un descenso respecto al valor basal del 20 % en el volumen máximo espirado en el primer segundo de la capacidad vital (FEV₁) (PD20-FEV₁), o una disminución del 35 % en la conductancia específica (SGaw) (PD35-SGaw). No obstante, en los últimos años, se ha señalado que po-

siblemente se puede obtener una información mayor de la broncomotricidad de los sujetos asmáticos si se valoran otros aspectos de la relación dosis-respuesta^{3,4}.

Orehek et al⁵ han descrito la importancia de analizar no sólo la dosis umbral («sensibilidad») sino también la pendiente de la curva («reactividad») ya que este último parámetro, que en su experiencia caracteriza mejor, en términos de hiperreactividad bronquial, a los asmáticos, no guardó relación alguna con el primero. Sin embargo, esta neta distinción entre sensibilidad y reactividad es en el momento actual motivo de controversia a la vista de los resultados obtenidos en otros estudios^{6,7} que, no obstante, deben interpretarse con cierta reserva ya que presentan diversos defectos en su diseño (número de sujetos reducido, curvas dosis-respuesta con escasos puntos).

El objetivo del presente trabajo ha sido el de analizar, en un grupo amplio de sujetos con asma de leve intensidad y en situación estable, las posibles interrelaciones entre sensibilidad y reactividad bronquial utilizando para ello diversas funciones matemáticas.

Recibido el 4-2-1984 y aceptado el 29-4-1986.



Material y métodos

Sujetos. El estudio se ha llevado a cabo en 51 sujetos no fumadores con una edad media de 26.46 ± 8.96 años (rango 12-46) que cumplían criterios de asma bronquial¹; teniendo en cuenta la historia clínica, los valores séricos de IgE y los resultados de las pruebas cutáneas realizadas con los antígenos inhalantes habituales, 31 (16 mujeres y 15 hombres) fueron categorizados extrínsecos y 20 (13 mujeres y 7 hombres) como intrínsecos. En todos ellos la situación clínica era estable, el FEV₁ basal igual o superior al 80 % del teórico y el control de la sintomatología sólo requería el uso ocasional de agonistas adrenérgicos beta-2 o teofilinas; en cualquier caso, antes de llevar a cabo el test de provocación bronquial se suspendió la medicación durante el intervalo de tiempo recomendado por la *American Academy of Allergy*². Ningún sujeto había presentado historia de infección del tracto respiratorio en las 6 semanas previas y se procuró que los pacientes con asma extrínseco no estuvieran expuestos a sus alérgenos específicos. En todos los casos se obtuvo el consentimiento previo para la realización de la prueba.

Procedimiento experimental. Las exploraciones se llevaron a cabo por la mañana por personal técnico entrenado. A todos los sujetos se les realizó un estudio funcional basal que incluyó: un espirograma forzado, determinación de volúmenes pulmonares, curvas flujo/volumen y medida de la SGaw. La prueba de provocación bronquial inespecífica se realizó utilizando metacolina (Sigma, St. Louis, MO) administrada por vía aerosólica y siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society*². Tras la inhalación de solución salina y una vez comprobado que ésta no modificaba de forma significativa la situación funcional, los pacientes inhalaron soluciones de metacolina en concentraciones crecientes (0,5, 1,5, 10 mg/ml). Los aerosoles se generaron mediante un nebulizador Hudson modelo 1720 (Temecula, CA) y compresor EEL 230 (Evans, Electroselenium, Essex) que a un flujo de 10 l/m genera partículas con un tamaño, en el 75 % de ellas, entre 0,5 y 3 µ; con cada dosis, el sujeto realizó cinco inhalaciones lentas desde capacidad residual funcional hasta capacidad pulmonar total. Entre 2 y 3 minutos después de administrada cada dosis de colinomimético, se realizó un espirograma forzado mediante un espirómetro seco Ohio 840 (Aircro, WIS), utilizándose el FEV₁ como parámetro para

valorar la respuesta broncomotora. En todos los sujetos, y con el fin de conseguir un mayor número de puntos en la curva, se repitió 2 o 3 veces la administración de aquellas concentraciones de metacolina que ocasionaron una respuesta acusada, antes de proceder a la inhalación de la concentración superior. La prueba se finalizó cuando se produjo una caída igual o superior al 40 % del FEV₁, ya que en nuestra experiencia la inducción de broncoconstricciones más severas producen por lo general un cierto grado de disconfort y además conllevan el riesgo de hipoxemia arterial¹⁰, o cuando se hubo administrado un total de 300 unidades inhalatorias (UI) (1 unidad inhalatoria = 1 inhalación de una solución que contiene 1 mg/ml de metacolina); en cualquier caso, la duración total de la prueba nunca excedió los 30 minutos. Finalmente, a todos los sujetos se les administró fenoterol (1,2 mg, vía aerosólica) para revertir la broncoconstricción provocada.

Las curvas obtenidas se representaron en una escala semilogarítmica, situando en abscisas el logaritmo de las dosis de metacolina y en ordenadas los descensos porcentuales del FEV₁ calculados a partir del valor obtenido tras la inhalación de la solución salina. En cada curva se determinó la dosis de metacolina que produjo un descenso del 20 % del FEV₁ (PD20 o sensibilidad bronquial) por interpolación lineal entre los dos puntos adyacentes; a partir de éste, y usando al menos 4 puntos adicionales, se halló la pendiente de la línea de regresión de este segmento de la curva como expresión de la reactividad bronquial.

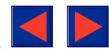
Para establecer y estimar la asociación (interdependencia) entre sensibilidad y reactividad, se emplearon diversas funciones matemáticas (lineal, exponencial, logarítmica, hiperbólica y potencial) calculándose, asimismo, los respectivos coeficientes de determinación (r^2). La comparación de resultados se realizó mediante la prueba de t de Student para muestras apareadas. Los datos obtenidos se han expresado como media \pm error estándar.

Resultados

Los valores espirográficos medios de los sujetos estudiados, obtenidos en condiciones basales y expresados en % respecto del valor teórico¹¹⁻¹³, fueron

TABLA I
Estudio de la relación sensibilidad-reatividad. Modelos matemáticos de ajuste

	Función	Interceptal	Pendiente	Coefficiente correlación	Coefficiente determinación	Nivel de significación
Grupo total n = 51	Lineal	2.53	-0.02	0.54	0.29	p < 0.001
	Logarítmico	5.25	-1.22	0.75	0.56	
	Exponencial	1.91	0.97	0.76	0.57	
	Hiperbólico	0.29	13.39	0.79	0.62	
	Potencial	12.12	-0.91	0.86	0.73	
Extrínsecos n = 31	Lineal	2.54	-0.02	0.48	0.23	p < 0.01
	Logarítmico	5.23	-1.22	0.70	0.49	p < 0.001
	Exponencial	1.90	0.97	0.73	0.53	
	Hiperbólico	0.01	17.49	0.79	0.62	
	Potencial	12.46	-0.94	0.84	0.70	
Intrínsecos n = 20	Lineal	2.46	-0.02	0.64	0.40	
	Logarítmico	5.50	-1.26	0.84	0.70	p < 0.001
	Exponencial	1.99	0.97	0.80	0.64	
	Hiperbólico	0.35	9.87	0.86	0.73	
	Potencial	12.96	-0.91	0.88	0.77	
Hombres n = 24	Lineal	2.56	-0.02	0.50	0.25	
	Logarítmico	5.33	-1.19	0.69	0.47	p < 0.001
	Exponencial	2.01	0.97	0.77	0.59	
	Hiperbólico	0.08	18.75	0.78	0.60	
	Potencial	11.92	-0.86	0.82	0.67	
Mujeres n = 27	Lineal	2.57	-0.03	0.59	0.34	
	Logarítmico	5.24	-1.26	0.81	0.65	
	Exponencial	1.96	0.97	0.78	0.60	
	Hiperbólico	0.29	11.90	0.85	0.72	
	Potencial	12.74	-0.96	0.89	0.79	



los siguientes: capacidad vital = $101 \pm 2,28$; FEV₁ = $100 \pm 1,87$; capacidad pulmonar total = $106,9 \pm 2,31$; flujo máximo espiratorio en el 50 % de la capacidad vital = $84,6 \pm 3,12$. El valor medio de las SGaw ($0,14 \pm 0,008 \text{ s}^{-1} \text{ cm H}_2\text{O}^{-1}$) se encontraba en los límites inferiores de la normalidad¹⁴. Aunque la situación basal fue muy homogénea, existió, sin embargo, un amplio rango de sensibilidades (1,66 a 145,8 UI de metacolina) y reactividades (0,06 a 8,12).

Los valores medios de PD₂₀ y pendientes obtenidos en nuestro grupo de asmáticos fue de $38,73 \pm 5,65$ UI y $1,48 \pm 0,21$ respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre asmáticos extrínsecos e intrínsecos ni en sensibilidad ($32,66 \pm 5,87$ UI vs. $50,49 \pm 12,62$ UI ($p > 0,1$)) ni en reactividad ($1,71 \pm 0,30$ vs. $1,04 \pm 0,26$) ($p > 0,2$). Finalmente, y tal y como se expone en la tabla I, existió una correlación estadísticamente significativa entre sensibilidad y reactividad con los diversos modelos matemáticos de ajuste empleados tanto si el análisis se llevó a cabo teniendo en cuenta todo el grupo de pacientes como cuando se valoraron por separado los extrínsecos y los intrínsecos, los hombres y las mujeres, si bien, siempre la correlación potencial fue la que determinó un coeficiente de determinación más alto (fig. 1).

Discusión

Nuestro estudio demuestra que en sujetos con asma de leve intensidad y en situación estable, existe una significativa relación entre sensibilidad y reactividad con independencia del sexo del paciente y del tipo de asma analizado.

Estos resultados están claramente en contradicción con las observaciones de Orehek et al⁵ y por el contrario confirman, al menos en parte, los hallazgos de Cockcroft y Berscheid⁶ que, sin embargo, deben ser valorados con reserva ya que estos autores construyeron las curvas dosis-respuesta utilizando un escaso número de puntos (tan sólo cinco de los 40 asmáticos estudiados por ellos tenían curvas dosis-respuesta con más de 3 puntos).

Las razones que pueden justificar la discrepancia entre nuestros resultados y los de Orehek et al no están claras ya que la metodología seguida en ambos estudios no presenta grandes diferencias y el agente broncoconstrictor empleado fue igualmente un colinomimético. Aunque ellos utilizaron la conductancia específica para valorar las respuestas, este hecho no parece que aquí tenga una gran influencia ya que Cockcroft y Berscheid, en el trabajo antes citado y usando histamina, encuentran la relación tanto cuando emplearon el FEV₁ como la sGaw. No obstante, conviene señalar que el estudio de Orehek ya referido se llevó a cabo con un número de asmáticos pequeño que, si bien tenían características similares a las de nuestros pacientes, presentaban un estrecho rango de sensibilidad bronquial por lo que las pre-

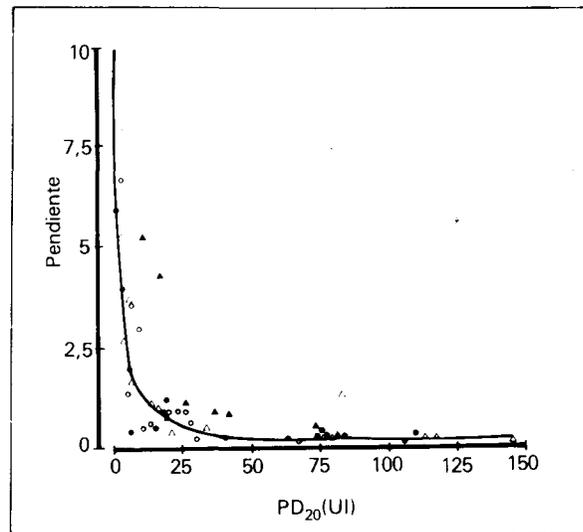


Fig. 1. Relación entre reactividad (pendiente) y sensibilidad (PD₂₀, expresada en unidades inhalatorias: UI), de la curva dosis-respuesta a la metacolina en 51 asmáticos ligeros (●: asmáticos intrínsecos, ▲: asmáticos intrínsecos, ○: asmáticos extrínsecos, △: asmáticos extrínsecos).

dicciones y generalizaciones que se pueden derivar de él son limitadas. En cualquier caso, en un reciente estudio realizado con el propósito de definir si la reactividad de las curvas dosis-respuesta a histamina y metacolina diferencian los sujetos con o sin hiperexcitabilidad bronquial, también se ha constatado una significativa relación negativa entre PD₂₀ y pendiente⁷.

Por lo tanto, parece que se puede afirmar el que sí hay un nexo entre sensibilidad y reactividad. Ahora bien, este hecho no supone en principio la existencia de una hilación causal entre ambos parámetros ya que, como es sabido, la correlación es tan sólo una determinación cuantitativa del grado de relación entre dos variables que no aporta información alguna acerca de la índole de su asociación.

En cualquier caso, dada la existencia de esta estrecha relación, cabría pensar que ambas determinaciones pueden ser usadas indistintamente y que conocido uno de los parámetros se puede predecir bastante ajustadamente el otro. Sin embargo, no parece que esta norma se cumpla siempre. Se ha comprobado que si bien la sensibilidad bronquial refleja con bastante exactitud la situación clínica del paciente^{15,16}, no sucede lo mismo con la reactividad. Beaupre y Malo¹⁷ han comparado en una serie de asmáticos las curvas dosis-respuesta a histamina obtenidas primero en situación clínica inestable y sintomática y después en fase estable y asintomática; mientras que la mejoría clínica se acompañó en todos los casos de un aumento de la PD₂₀ (y por lo tanto de una disminución de la sensibilidad bronquial), los cambios observados en las pendientes de las curvas dosis-respuesta adoptaron una dirección impredecible (en unos se mantuvo igual y en otros aumentó o disminuyó).



Así pues, la capacidad predictiva que puede extraerse de la relación entre estos parámetros parece restringirse solamente a situaciones en las que la estabilidad clínica es la norma. No existe, por tanto, una relación unívoca entre las dos variables analizadas lo que significa que la relación entre ambas se ve influida por una serie de factores de naturaleza cuantitativa y/o cualitativa distinta según la situación clínica del paciente y que no se han controlado hasta ahora. En consecuencia, la consideración y posterior caracterización de los efectos que pueden producir por separado y en conjunto tales variables «extrañas», parece un requisito necesario para que se pueda clarificar con exactitud la verdadera naturaleza de la interacción sensibilidad-reactividad y su significado clínico.

Es posible que puedan estar implicados entre otros, factores tales como los años de evolución de la enfermedad asmática, y variaciones en el lugar de depósito del fármaco broncomotor a lo largo de la vía aérea debido a modificaciones en el calibre bronquial, o quizás a posibles cambios en el patrón ventilatorio.

Siguiendo en esta línea de razonamiento, la cuestión sería no tanto dilucidar si la reactividad, al igual que la sensibilidad, es capaz de distinguir entre sujetos normales y asmáticos, o si en los tests de provocación bronquial inespecíficos es suficiente con obtener las dosis umbrales, sino más bien la de definir qué determina la sensibilidad y reactividad y cuál o cuáles son los factores que condicionan el comportamiento de esta última en los sujetos asmáticos en los diferentes momentos de su enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Orehek J, Gayraud P. Les tests de provocation bronchique non-spécifiques dans l'asthme. *Bull Europ Physiopath Resp* 1981; 12:565-598.

2. Cropp GJA, Berstein IL, Boushey HA et al. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News*, Spring 1980; 6:11-19.

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

4. Orehek J. Relations dose-réponse et tests pharmacologiques de provocation bronchique. *Bull Europ Physiopath Resp* 1981; 17:329-332.

5. 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.

6. Cockcroft DW, Berscheid BA. Slope of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial responses to inhaled histamine. *Thorax* 1983; 38:55-61.

7. Malo JL, Cartier A, Pineau L, Cagnon 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.

8. American Thoracic Society. Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-768.

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

10. Poppius H, Stenius B. Changes in arterial oxygen saturation in patients with hyperreactive airways during a histamine inhalation test. *Scand J Respir Dis* 1977; 58:1-14.

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

12. Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests. Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959; 79:457-467.

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

14. Cotes JE. Lung function. Assessment and application in medicine. 3 ed. Oxford. Blackwell 1975.

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

16. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:347-353.

17. Beaupre A, Malo JL. Histamine dose-response curves in asthma: relevance of the distinction between PC20 and reactivity in characterising clinical state. *Thorax* 1981; 36:731-736.