

Servicio de Alergia (Dir.: Dr. R. Frouchtman)  
Hospital de Sta. Cruz y San Pablo. Barcelona

## EL TEST DE PROVOCACION BRONQUIAL. I. TECNICA Y RESULTADOS GLOBALES

A. Olivé Pérez, A. Cisteró Bahima, R. Frouchtman Roger,  
L. Monés Pujol-Busquets y F. Llovera Vidal

### Introducción

En el diagnóstico de las enfermedades alérgicas está bien establecido la clásica reacción pápula eritema en la piel al enfrentarla, por vía intracutánea o epicutánea, frente al alérgeno específico. En cambio la prueba decisiva, el enfrentamiento con el «órgano de choque», se encuentra poco extendido y mal estandarizado.

El fundamento teórico del Test De Provocacion Bronquial (TPB) es el de enfrentar el antígeno específico a los mastocitos bronquiales tratando de inducir un broncoespasmo, mesurable por espirometría.

El objetivo de este trabajo es presentar un grupo de enfermos de etiología comprobada, asmáticos y tratar de evaluar el TPB así como ofrecer un sistema de estandarización del test.

En este primer estudio abstraemos el tiempo de hiposensibilización de los enfermos, así como no trataremos su correlación con los test in vitro, que será objeto de ulteriores estudios.

### Material y métodos

#### 1) Enfermos

Se han practicado 70 test sobre un total de 64 enfermos, 31 varones y 33 hembras de edades comprendidas entre los 7 y 50 años (Media 19,20 ± 12,4) afectos de asma extrínseca. En todos ellos se realizó su historia clínica,

laboratorio y radiología habitual y test cutáneos, de ellos, en 56 ocasiones fue mediante «prick» y en 32 ocasiones intradermo-reacciones. La distribución de sexos de estos últimos fué de 6 varones y 8 hembras con un rango de edades 9-48 años (media 17,14 ± 12,50).

#### 2) Alérgenos

Se emplearon extractos comerciales acuosos de polvo, polenes, hongos, y D. Pteronyssinus. Las diluciones usadas se expresan en las tablas I y II.

#### 3) Test de esfuerzo

Se practicó en 14 enfermos, con bicicleta ergométrica a razón de realizar el esfuerzo durante 8 minutos a la velocidad de 20-4 km/h. con un total de 2,5-4 km según edad. Se registró el FEV<sub>1</sub> previo y el realizado al minuto, 3, 5, 7, ..., 21 y 25 minutos tras el esfuerzo. Se establece así un índice de labilidad bronquial IL (Jones)<sup>1</sup>.

$$IL = \frac{FEV_1 \text{ máximo} - FEV_1 \text{ mínimo}}{FEV_1 \text{ teórico}} \times 100$$

Para los valores teóricos se usaron las tablas de Kotezky y cols.<sup>2</sup> Como espirógrafo se usó un M-403.

#### 4) Test de provocación bronquial

Se utilizó un espirógrafo como en las pruebas de esfuerzo y un nebulizador de flujo intermitente de 8 m.

Se realizó el FEV<sub>1</sub> previo y a continuación inhalaron sol. salina, durante 30 seg. se repite el FEV<sub>1</sub>. (El incremento del FEV<sub>1</sub> por acción de la sol. salina fué del 1,99 cc ± 8,16). A continuación se inhala durante 40 seg. la solución de alérgeno a la mayor dilución. Se toman los valores del FEV<sub>1</sub> inmediatos, a los 5, 10 15 minuto de la inhalación. La negatividad nos permite repetir la inhalación durante 80 seg. y repetir las tomas del FEV<sub>1</sub> con los mismos intervalos. Su negatividad nos autoriza a inhalar el alérgeno 120 segs y repetir las tomas del FEV<sub>1</sub>. Si es negativo pasamos a la concentración inmediatamente superior y seguimos igual. Consideramos positivo un descenso del 20 % del FEV<sub>1</sub> inicial o del salino, si éste fue muy grande.

#### 5) Estadística

Hemos estudiado los valores del coeficiente de correlación mediante las fórmulas.

$$D = \frac{1}{n} \sum Di \quad SD = \sqrt{\frac{\sum Di^2 - \frac{1}{n} (\sum Di)^2}{n-1}}$$

$$SD = \frac{S_D}{\sqrt{n}} \quad t = \frac{D}{SD}$$

El error muestral previsto a un nivel del 99,95 % de confianza es del 0, ± 11 %.

$$e = \sqrt{\frac{Pq Z^2}{n}}$$

### Resultados

#### 1) Resultados globales.

Como se ha señalado el FEV<sub>1</sub> sufrió un discreto incremento por acción de la inhalación de la sol.salina. El rango de los valores oscila entre -12,69 y + 22,4. Media 1,99 ± 8,16 cc.

De los 70 test practicados, 45 (el 64,39 %) fueron positivos. El rango de los descensos varía entre 0-50,48 % que se obtuvo con un extracto de gramineas al 1/1000. La media de los descensos fué de -21,42 % ± 11,26 %.

La figura 1 muestra los resultados desglosados por alérgenos. A efectos comparativos diferenciamos el polvo del D. Pteronyssinus y las gramineas de los otros polenes.

#### 2) Relación TPB con los test de esfuerzo.

Los descensos de los 14 sujetos so-

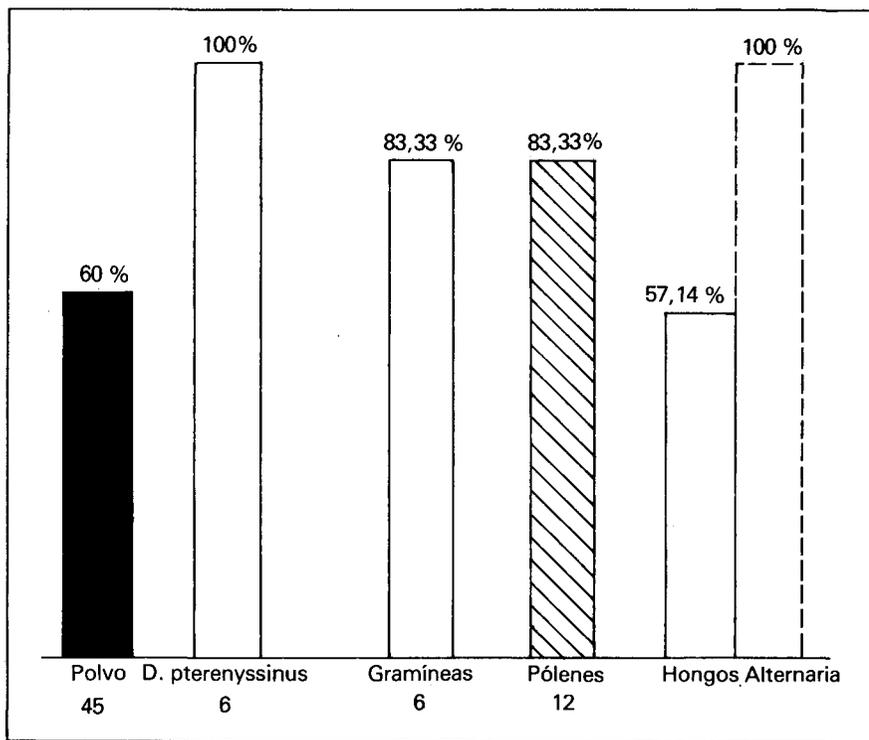


Figura 1.

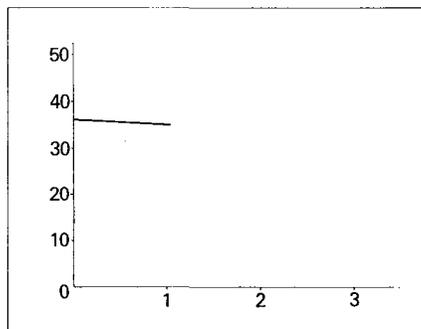
metidos a los test de esfuerzo muestran un amplio rango de valores (10-76), con una media de  $35,9 \pm 18,55$ .

El coeficiente de correlación entre los dos test es de  $-0,38$  ( $p < 0,15$ ). La ecuación de regresión (fig. 2) es  $y = 36,01 - 0,21x$

3) *Relación con los valores obtenidos por «prick».*

La comparación se ha hecho en base de las diluciones precisas para obtener la positividad. Como parámetro se ha usado el  $-\log 1/\text{concentración}$ . El valor de  $r$  es de  $0,29$  ( $p < 0,02$ ) y la ecuación de regresión  $y = 2 - 0,23x$  (fig. 3). Si consideramos solo los TPB positivos, el número de «prick» realizado es de 42, con un valor de  $r$  de  $0,20$  ( $p < 0,1$ ) y una ecuación de regresión de  $y = 2,54 + 0,14x$  (fig. 4). Como sea que el 84,62 % de los test

Figura 2.



con polenes son positivos, el valor de  $r$  calculado es de  $0,03$  ( $p < 0,1$ ).

4) *Relación con los valores obtenidos con las intradermoreacciones.*

Se han practicado intradermoreacciones en 32 ocasiones, juntamente con TPB. El valor calculado de  $r$  es de  $-0,13$  ( $p < 0,1$ ) con una ecuación de regresión de  $y = 2,01 - 0,03x$  (fig. 4)

5) *TPB positivos con «prick» negativos.*

Entre los 56 casos en que se hizo el prick, 34 (60,71 %) la respuesta fue inferior a tres cruces. De ellos 20 (58,82 %) presentaban un TPB positivo.

### Discusión

Ante todo debemos advertir que dado el error muestral de  $\pm 11\%$ , sólo podemos discutir los resultados de la muestra, sin atrevernos a reali-

Figura 3.

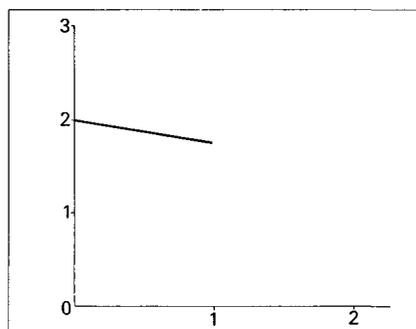


TABLA I

### Diluciones usadas en el TPB

Alérgeno	Diluciones
Polvo	1/1000
	1/100
	1/10
Pólenes y hongos	1/10000
	1/1000
	1/100
D. Pteronyssinus	0,0016 %
	0,0125 %
	0,1 %

TABLA II

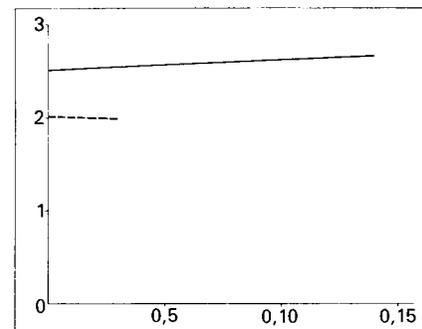
### Alérgenos usados en el TPB

Alérgeno	N.º de veces
Polvo doméstico	45
D. Pteronyssinus	6
Polenes	12
- Gramíneas	6
- Acacia	3
- Tilo	1
- Platanus or.	1
- Asper Spp	1
Hongos	7
- Alternaria	3
- Aspergillus	2
- Mucor	2

zar extrapolaciones a la población general.

En primer lugar cabe destacar la importancia de la reactividad bronquial para la inducción del broncoespasmo. En nuestro estudio lo hemos practicado con los test de esfuerzo, que de acuerdo con Jones<sup>1</sup> exhiben la posible existencia de un cierto grado de labilidad bronquial. La mayor crítica al índice de labilidad (IL) es la de inducir parámetros externos al sistema, por lo que preferimos el índice de James<sup>3</sup>, aunque los parámetros son superponibles según experiencias personales no publicadas. Del estudio estadístico se deduce una correlación inversa de  $-0,38$ , esto es que a mayor índice de labilidad, menor cantidad de alérgeno se precisa para inducir la broncoconstricción. Estos

Figura 4.



resultados concuerdan con los de Bryan y cols.<sup>1</sup> que muestran una relación entre el umbral bronquial a la histamina y la respuesta bronquial al alérgeno.

El bronquio muestra una amplia dispersión de modificaciones del FEV<sub>1</sub> con la inhalación del suero salino, pese a que la media de los descensos es baja. La gran dispersión de valores se correlaciona con la gran broncolabilidad del asmático. Es curioso que, salvo algunas excepciones, los que presentaron descensos del FEV<sub>1</sub> con la solución salina fueron positivos con el alérgeno, mientras que los que presentaron incrementos fueron negativos.

Las positivities muestran variaciones sensibles entre los alérgenos, ya que mientras sólo un 57,14 % de los test con hongos son positivos, el 84,62 % de los practicados con pólenes se muestran asimismo positivos. Además entre los hongos es más frecuente hallar positivities a la *Alternaria tenuis* (3 positivos de 3 TPB) que en el *Mucor spp* (2 negativos sobre 2 TPB). El resultado global se correlaciona sensiblemente con los resultados de Eriksson<sup>5,6</sup> el cual sobre historia positiva encuentra un 57 % de TPB positivos frente a los 62,86 % de nuestra casuística, mientras dicho autor halla un 39 % de dudosos frente al 12,86 % hallado por nosotros. Esta última divergencia se explica por dos razones:

a) Eriksson usa el criterio de dudosos para descensos entre 10-20 % a concentraciones de 1/10, mientras nosotros lo usamos para cualquier resultado superior al 20 % hallado a dicha concentración, asimismo, esta concentración no la usamos para pólenes y hongos (concentración máxima 1/100) y para el *D. Pteronyssinus* (concentración máxima 1/1000) y

b) El autor sueco emplea una gama de alérgenos diferentes sobre todo pólenes y dérmicos de animales.

Convenimos con él en hallar diferencias por alérgenos, siendo más frecuente positivos los polenes, en especial las gramíneas.

En nuestra serie destacan los bajos valores de r entre el TPB y los test cutáneos, pero ello se explica por el uso de respuestas secuenciales, frente

a las cuánticas usadas en la literatura<sup>7-10</sup> o por el uso, de algunos autores, de una gama de alérgenos más restringida (Bruce y cols.<sup>11</sup>) o por error muestral ( $e \pm 11\%$ ), pero Levi y cols.<sup>12</sup> encuentran diferencias significativas entre el polvo por vía inhalante y por test cutáneos en un grupo de 30 asmáticos. Algunas posibles razones de la baja correlación entre el TPB y los test cutáneos en nuestra serie podrían ser:

1) Mala correlación entre los sistemas de standarización: Los alérgenos inhalantes vienen expresados en peso/volumen, frente a las PNU de los test cutáneos.

2) Escasa potencia antigénica de los extractos de polvo y hongos mediante «prick»

3) Frecuentes respuestas de carácter «irritante» en el uso de la vía intradérmica.

Más interesante es considerar el posible valor diagnóstico de esta técnica. Para evaluarla se usó el sistema de puntuación propuesto por Foucard<sup>13</sup>. De acuerdo con ello todos los enfermos seleccionados mostraban 3 puntos por la historia (por selección previa de casos), pero 34 presentaban un «prick» inferior a 3 cruces (puntuación 1), con lo que no se alcanzaban los 5 puntos. Para obtenerla, de acuerdo con Foucard es practicar el RAST o el TPB. Este fué positivo en el 58,82 % de los casos, concordando con resultados recientes<sup>14</sup>. Esta situación se planteó en el 60,71 % de los casos. En 7 enfermos se practicó el RAST, siendo concluyente en el 71,43 %, pero las series no son comparables. Eriksson encuentra una agregación del 77 % entre el TPB y el RAST<sup>5</sup> y Johansson<sup>15</sup> llega a conclusiones semejantes.

Uno de los mayores inconvenientes es el consumo de tiempo: El test es muy largo y es fático que el enfermo exhiba falsas positivities por agotamiento. Es un problema que estamos estudiando.

El TPB es inhibido por diversas drogas, sobre todo por el CGDS (Peypys y cols.<sup>16</sup>), por lo que no se usará en las 6 horas previas a la prueba.

## Resumen

De lo expuesto en nuestra serie hallamos:

1. En el 62,86 % de los casos el TPB fué positivo en concordancia con la clínica.

2. La correlación entre la concentración necesaria para inducir respuesta mediante TPB y la intensidad de respuestas por «prick» es de 0,29, siendo significativa a un nivel de  $p < 0,02$ . Mientras que el valor de r para los resultados TPB e intradermoreacciones es de -0,13 (No significativo).

3. Existe una correlación inverso entre la lábilidad bronquial y la cantidad de antígeno preciso para obtener una respuesta positiva mediante TPB.

4. La frecuencia de positivities varía con el antígeno.

5. En el 58,82 % de los casos el TPB se mostró con valor decisivo para el diagnóstico etiológico del asma.

## Summary

### BRONCHIAL PROVOCATION TEST. I. TECHNIQUE AND GLOBAL RESULTS

Of that expounded on in their series, the authors have found that:

1. In 62.86 % of the cases the BPT was positive in concordance with the clinical history.

2. The correlation between the concentration necessary for inducing response by BPT and the intensity of responses by prick is of 0.29. It is meaningful at a level of  $p < 0.02$ . While the value of «r» for the BPT results and intradermoreactions is of -0.13 (not significant).

3. An inverse relation exists between bronchial lability and the quantity of antigen necessary for obtaining a positive response with BPT.

4. The frequency of positives vary with the antigen.

5. In 58.2 % of the cases of BPT, a decisive value was shown for the etiological diagnosis of asthma.

## BIBLIOGRAFIA

1. JONES, R.S.: Asthma in children. pag. 90. Edward Arnold, Londres, 1976.

2. KOTZKY, M.T.; MASELLI, R.; ELLIS, E.F.: Pulmonary function studies with simple equipment in 323 normal children. *J. Allergy Clin Immunol.*; 53: 1. 1974.

3. JAMES, L.; FACIANE, J. y SLY, R.M.: Effect of treadmill exercise on asthmatic children. *-J. Allergy Clin Immunol.*, 57: 408, 1976.

4. BRYANT, D. H. y BRUNS, M.W.: Bron-

chial histamine reactivity: its relationships to the reactivity of bronchial allergens. *Clin. Allergy*, 6: 523, 1976.

5. ERIKSSON, N.E.: Diagnostic Methods in reaginic allergy. *Tesis Doctoral*. Gotemburgo, 1976.

6. ERIKSSON, N.E., AHLSTED, S. y BELLIN, L.: Diagnostic in reaginic allergy with house dust, animal danders and pollen allergens in adult patients. I.A. comparison between RAST, provocation test and skin test. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 52: 335, 1976.

7. ERIKSSON, N.E.: Diagnosis of reaginic allergy of house dust, animal danders and pollen allergens in adult patients. II. Comparison between skin test and provocation test. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 53: 341, 1977.

8. ERIKSSON, N.E.: Diagnostic in reaginic allergy with house dust, animal danders and pollen allergens in adult patients. III. Case histories and combination of case histories, skin test and the radiallergosorbent test, RAST, compa-

red with provocation test. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 53: 441, 1977.

9. ERIKSSON, N.E.: Diagnosis of reaginic allergy of house dust, animal dander and pollen allergens in adult patients. IV. An evaluation of clinical value of skin test, RAST, case histories and combination of these methods. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 53: 450, 1977.

10. ERIKSSON, N.E.: Diagnosis of reaginic allergy of house dust, animal dander and pollen allergens in adult patients. V.A. comparison between the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) skin test, provocation test and RAST. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* En prensa, 1977.

11. BRUCE, C.A.; ROSENTHAL, R.R.; LINCHTENSTEIN, L.M. y NORMAN, Ph. S.: Quantitative inhalation bronchial challenge in ragweed hay fever patients. A comparison with ragweed - allergic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 56: 331, 1975.

12. LEVI-VALENSY, P., FAILLE, N., VEN-

DENBROUEK, D., MEDELLI, J., MARCE, M., HERTMAN, A.: Etude comparative des réponses a la poussière de maison effectuée simultanément par voie cutanée, respiratoire et pour test de transformation lymphoblastique chez 15 sujets sains et 30 sujets allergiques. *Rev. Fr. Mal. Resp.*, 4: 105, 1976.

13. FOUCARD, P.: Advances in Diagnosis of Allergy: RAST. -Richard Evans III Med. Editor. Stratton Intercontinental Medical Book Corporation. N. York, 1975

14. CAVANAUGH, M.J., BRONSKO, E.A. y BUCKLEY, J.M.: Clinical value of bronchial provocation testing in childhood asthma. *J. Allergy Clinical Immunol.*, 59: 1977.

15. JOHASSON, S.G.O.: Advances in Diagnosis of Allergy: RAST, pp 77. Richard Evans III MD Ed. Stratton Intercontinental Medical Book Corporation. N. York, 1975.

16. PEPYS, J. ARGREAVE, F.E., CHAN, M. y McCARTHY, D.S.: Inhibitory effect of disodium cromoglycate on allergen-inhalation test. *Lancet*, 2: 134, 1968.