Segunda Ponencia **Moderador: J. L. Prieto**

PARAMETROS OBJETIVOS PARA EL CONTROL EVOLUTIVO DEL ASMA

Determinaciones seriadas del PEF

C. Martínez-Cócera, S. Jiménez Timón, J. Vigaray Conde,
J. M. Bartolomé Alvarez, M. Cimarra Alvarez-Lovell

Servicio de Alergia. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

INTRODUCCION

La idea de la monitorización diaria domiciliaria en el curso de una enfermedad crónica o recurrente, es un hecho atractivo que se convirtió en realidad para la diabetes y para la hipertensión hace ya varios años. A pesar de que el aparato conocido como peak-flow meter se encuentra disponible en todos los países occidentales, sólo recientemente se ha intentado utilizar la monitorización diaria del pico-flujo para el control del asma bronquial.

El concepto de capacidad vital fue introducido por Hutchinson en 1846. Los médicos del siglo XIX realizaban una estimación de la función de la vía aérea pidiendo a sus pacientes que soplaran una vela a diferentes distancias. A partir de 1940 se comenzaron a publicar relaciones de medidas de pico-flujo y FEV_1, como orientación para valorar la obstrucción de la vía aérea. Wright et al. encontraron que los valores obtenidos con PEF-meter eran generalmente subestimados a los obtenidos con neumotacógrafo, pero la relación entre ambas medidas parecía muy consistente. Sin embargo, la incorporación al manejo rutinario del asma de estos instrumentos se ha realizado recientemente.

El PEF es un índice primario de la obstrucción de la gran vía aérea. Los factores que determinan el nivel de PEF son: a) la fuerza de la contracción de los músculos espiratorios, b) la resistencia de la pared pulmonar y costal y c) la resistencia de la propia vía aérea. En individuos normales el valor de PEF correlaciona con la sección transversal de la tráquea (r=0,97). Esta correlación no significa necesariamente que el lugar de la obstrucción sea la tráquea, sino que el tamaño de la misma y el bronquio lobar están íntimamente relacionados.

Los valores predictivos del PEF no son particularmente sensibles a los cambios de edad y peso en adultos. En un grupo de individuos normales de 18 a 85 años, que nunca habían fumado, el rango normal para hombres fue de 500 a 700 L/min. y para mujeres de 380 a 550 L/min. De las variaciones obtenidas, menos de un 20% fueron debidas a la edad y el peso mientras que un 50% estaban en relación directa con la media del tamaño traqueal.

OBJETIVOS

Utilizando la monitorización diaria del PEF podemos conseguir varios objetivos que nos ayuden en el diagnóstico y tratamiento de nuestros enfermos de asma bronquial. Parecen los más importantes los siguientes:

1. Diagnóstico del asma y en especial del asma ocupacional.
2. Apreciación de la severidad del asma.
3. Predicción de episodios asmáticos agudos.
4. Comprobación de la respuesta terapéutica.
5. Posibilidad de autocontrol por el paciente asmático.

DIAGNOSTICO DEL ASMA

La medida del PEF no parece la más sensible en la determinación de la obstrucción bronquial. A pesar de ello comparando directamente el PEF y el FEV_1 en 102 pacientes con asma se encontró que

el PEF mostraba un 16% de incremento sobre el FEV_1 cuando se expresaba en tanto por ciento del valor predictivo. A pesar de la diferencia entre ambas medidas por la sobreestimación de la función pulmonar por el PEF, la correlación encontrada entre ambas medidas fue alta (r=0,74). En un estudio similar realizado en un número mayor de pacientes, 630, la correlación fue aún mayor (r=0,85). En un trabajo reciente de Valletta et al. realizado en niños, se comprueba que tanto el PEF como la respuesta bronquial a la metacolina sufren variaciones muy relacionadas entre sí, tras ser eliminado el antígeno supuestamente productor de asma bronquial en estos niños, lo que convierte al PEF en un buen parámetro de medida. Si se estudia la reproductibilidad del PEF y del FEV_1, se encuentra que la variabilidad del PEF es dos veces la del FEV_1, tanto si se realiza con peak-flow como con espirómetro, lo cual indica que la variabilidad es un valor intrínseco de la medida y no depende del aparato de medida. En un reciente estudio publicado por Gautrin et al. se analiza la sensibilidad y especificidad de diferentes índices del PEF para detectar un 15% de cambios en el FEV_1 observando que el porcentaje de variación diaria del PEF como el cambio en el valor absoluto presentan una alta especificidad y un alto valor predictivo negativo, pero la sensibilidad no pasa del 65%. En este mismo estudio, se encontró que en un 25% de los pacientes las disminuciones observadas en el PEF no concordaban con una verdadera obstrucción bronquial, bien sobrevalorando esta medición por los pacientes o bien infravalorándola, por lo que el tratamiento correspondiente era mal utilizado en este 25% de pacientes. Si solamente se hubiera utilizado como parámetro de gravedad el registro del PEF, el 50% de los pacientes no hubieran mostrado un cambio en el calibre de la vía áerea, pero si sólo se hubiera utilizado el FEV_1 es posible que a la mitad de estos pacientes se les hubiera cambiado el tratamiento sin ser necesario. Por ello, si bien todos comprendemos que el «gold standard» de la capacidad funcional es la medida del FEV_1, la monitorización del PEF es un procedimiento útil y económico para el seguimiento de pacientes asmáticos.

Habitualmente se considera que en un paciente estable no se encuentran variaciones diarias del PEF mayores del 15%, y normalmente estas se encuentran en el 10-15%. Variaciones entre el 20-30% de la mañana a la noche se asocian con hiperreactividad del árbol bronquial. El uso diario de este tipo de medidas nos sirve al diagnosticar el asma bronquial para clasificarlo en diferentes grupos, tanto según los criterios clásicos de Turner-Warwick o bien de acuerdo a las intensidades del asma descritas en el último Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma. La medida ambulatoria del PEF es útil, al ser un índice de labilidad bronquial para confirmar una sospecha clínica de asma. Se ha sugerido que la labilidad bronquial debe ser expresada como la amplitud demostrada en el día (máximo-mínimo) dividida por la media del valor del PEF. En un estudio realizado por Enright et al. en 85 niños y 230 adultos se confirmó la mayor labilidad de la media del PEF semana a semana tanto en adultos como en niños asmáticos frente a sanos. El coeficiente de repetibilidad del PEF fue del 10% para adultos sanos y del 17% para niños sanos, mientras que ascendió al 17% para adultos asmáticos y 28% para niños asmáticos, destacando que las medidas más reproductibles fueron las de la tarde y la noche.

En cuanto al diagnóstico del asma ocupacional, si bien se han impuesto limitaciones a su uso, en muchos casos puede establecer una relación causal de una manera más segura que la realización de una o dos espirometrías en un período de tiempo. Entre las limitaciones atribuidas a la medición del PEF, todas ellas ciertas, se cuentan: falsificación de los resultados, dificultad de interpretación y la no identificación del antígeno, a pesar de lo cual puede resultarnos útil en el diagnóstico de este tipo de asma. Al paciente se le instruye sobre la utilización del PEF que deberá realizar cada 2 horas desde la mañana a la noche durante 2 a 3 semanas en el lugar de trabajo, seguido por una semana o 10 días fuera del trabajo. En un estudio realizado en pacientes con asma por cedro rojo, se encontró que el registro del PEF poseía una sensibilidad del 86% y una especificidad del 89%, mientras que la historia clínica arrojaba unos resultados de 93% y 45% respectivamente. Una combinación de ambos incrementa la sensibilidad al 100%, pero disminuye la especificidad al 45%, sugiriendo que un test de provocación específica no sería necesario si ambos, historia clínica y registro de PEF, fueran negativos. Sin embargo si son positivos el test de provocación específica debe ser realizado para descartar falsos positivos. Habitualmente los regis-

tros del PEF se realizan cualitativamente y esto puede llevar a algún desacuerdo entre diferentes observadores. En un estudio realizado por Chang-Yeung et al. se analizan los registros del PEF tanto de forma cualitativa como por un método cuantitativo, concluyendo que los métodos cualitativos son un buen diagnóstico, pero sólo un método objetivo de análisis del PEF es más sensible que el cualitativo manteniendo una especificidad similar. Con respecto a la falsificación de resultados, en un trabajo realizado por Chang-Yeung et al. utilizando aparatos de medida computerizados, se observó que sólo el 55% de las medidas eran fiables. El 20% de los pacientes falsificaron tanto la medición como la hora en alguna ocasión.

En un estudio realizado por nuestro grupo en cultivadores de setas del género *Pleurotus*, se eligieron 30 pacientes con pruebas cutáneas positivas a la espora de la seta, entre los cuales habían sido reclutados cultivadores asintomáticos y sintomáticos. Entre estos últimos existía un porcentaje de un 37% cuya historia era concordante con un asma bronquial, que hasta el momento no había sido relacionado con este tipo de ocupación laboral. Se incluía también un grupo que presentaba síntomas pseudogripales con y sin dificultad respiratoria. Se realizó medición del PEF según técnicas habituales para el diagnóstico de asma ocupacional y se encontró que el 85% de los pacientes con historia positiva de asma bronquial presentaban variaciones en relación a la exposición mayores del 20%. Posteriormente se confirmó mediante prueba de provocación específica la sensibilización a la espora del *Pleurotus*. En el resto de los pacientes sintomáticos sólo aparecieron variaciones significativas en 10% de los mismos. Los cultivadores asintomáticos no sufrieron variaciones en dicha medición (Fig. 1).

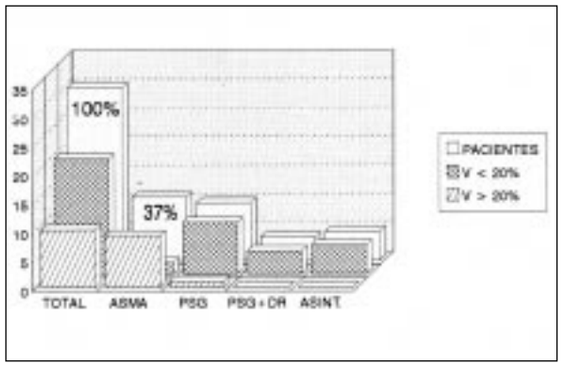

Fig. 1. Cultivadores de *Pleurotus.* Medición de PEF.

APRECIACION DE LA SEVERIDAD DEL ASMA Y COMPROBACION DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA

Es de todos conocido la falta de percepción habitual de las variaciones del calibe bronquial que se encuentra en algunos pacientes asmáticos. Algunos autores reseñan el aumento de percepción cuando se utiliza el registro diario del PEF varias veces al día. Por ello el registro del PEF se ha utilizado para valorar la evolución de las exacerbaciones de asma asistidas en una sala de urgencias y su posterior evolución tras el tratamiento oportuno. Así se ha comprobado que aquellos pacientes que presentaban un PEF inicial menor del 20% de su valor habitual y que tras la administración del tratamiento no se incrementaba por encima del 16%, respondían pobremente al tratamiento y requerían hospitalización. En otro estudio realizado entre 109 pacientes con una crisis aguda de asma, el 85% presentaban un PEF < de 100 L/min. y su respuesta inicial a la terapéutica fue menor de 60 L/min. requiriendo hospitalización o teniendo una recaída a las pocas horas.

Por otra parte y en relación a la severidad del asma varios autores coinciden en afirmar que las variaciones matutinas en el registro del PEF concuerdan con la existencia de crisis nocturnas, considerándose el asma nocturno como un índice de severidad, cuya intensidad estaría en relación con la variación de esta medida. En un estudio realizado sobre 246 pacientes con asma estable, el 15% tenían medidas significativamente más bajas durante la mañana que en otras horas del día. Bellia et al. encontraron en 40 sujetos con asma que, 17 presentaron valores matutinos un 40% menor que el último valor del día, 13 tenían variaciones entre el 25 y 40% menores y sólo 10 sujetos tenían una diferencia del 25%. Se estudiaron en 11 sujetos las resistencias de la vía aérea durante el sueño encontrándose que aquellos que presentaban un descenso entre un 20 y 50% del PEF matutino respecto al más alto del día anterior tenían marcadas resistencias nocturnas o desperta-

ban con asma, existiendo una correlación altamente significativa entre las resistencias de la vía aérea durante la noche y la magnitud de la variación matutina (r=0,90).

PREDICCION DE EXACERBACIONES Y AUTOCONTROL

Es conocida la baja percepción a través de la clínica, por parte de los pacientes, del grado de obstrucción bronquial, imposible de correlacionar con los valores espirométricos, de ahí la dificultad en la predicción de las exacerbaciones tanto para el paciente como para el médico. Se intenta corregir esta falta de percepción mediante el registro diario del PEF. Rubinfeld, Reeder, Shim y otros autores han comprobado que entre un 15% a un 30% de pacientes son incapaces de reconocer la presencia de una obstrucción bronquial. La incorporación del registro del PEF diario mejoraba su inicial percepción del asma y ayudaba a la predicción de posibles exacerbaciones. Algunos autores como Sly et al. no encuentran mejoría en la percepción de la obstrucción tras un período de registro del peak-flow en niños con asma bronquial. Sin embargo, si el uso del peak-flow iba unido a un plan de educación, el coeficiente de correlación entre la estimación del paciente y las medidas del peak-flow era muy alto, llegando incluso a 0,98. Charlton et al. estudian un grupo de pacientes con asma bronquial en niños y adultos en los que al uso del peak-flow se une un plan de autocontrol y lo comparan con pacientes que recogen únicamente un diario de síntomas. Concluyen que en ambos grupos no se presentan diferencias significativas en la mejoría de su cuadro de asma bronquial, ni en el número de consultas realizadas o en la cantidad de corticoides orales ingeridos por los dos grupos. Malo et al. comparan la monitorización del PEF y el diario de síntomas en la predicción de exacerbaciones concluyendo que tanto el uno como el otro son útiles para la predicción de las mismas en una proporción similar.

A partir de 1990, comienzan a aparecer diferentes publicaciones que abogan por un plan de educación para el autocontrol en el asma en el que se incluyen mediciones diarias del PEF junto con diario de síntomas. Como siempre en estos casos, aparece una cierta controversia sobre todo en lo que se refiere a la utilidad y mejora en el curso del asma derivados del mismo. Entre los principales trabajos y más recientes reseñamos los realizados por Yoon (1993), Osman (1994), Ignacio y Kotses (1995). En todos ellos aparece una disminución estadísticamente significativa en las visitas a urgencias y/o hospitalizaciones, antes y después del plan. Con respecto a otros parámetros analizados no existe la misma unanimidad e Ignacio y Kotses encuentran variaciones significativas en los valores del PEF y no en los anteriores. Sólo Ignacio reseña disminución del uso de corticoides inhalados y todos reseñan una mejoría significativa en la actitud de los pacientes frente a su enfermedad. En ninguno aparece clara la posibilidad de predecir las exacerbaciones. Frente a ellos se desata la polémica y varios autores dan su impresión personal sobre el valor del PEF, de las que nos gustaría resaltar la de Gregg que reseña que uno de los principales fallos del registro diario del PEF, es la facilidad con la que en lugar de tratar pacientes trataríamos valores de PEF.

En nuestro Servicio se realizó un estudio durante el año 93, exponiendo un plan de autocontrol a 16 pacientes adultos con asma inestable de forma individualizada, valorándose a los 6 meses. Se observó en los parámetros considerados: asistencia a urgencias, media de ingresos y media de corticoides sistémicos, comparándolos con una etapa previa similar en los mismos pacientes, una disminución estadísticamente significativa. Estos resultados nos animaron a instaurar un plan de educación de pacientes asmáticos en grupos, en el que se incluyeron un total de 32 enfermos, con asma moderado-severo, de edades comprendidas entre 7 y 69 años, que recibieron instrucción acerca del asma: síntomas, explicación de los mismos, agentes desencadenantes, tratamiento, utilización del peak-flow meter, registro de síntomas, banda de colores según técnica de Mendoza, registro de medicación... Las clases se impartieron durante 6 meses con 14 horas de educación en total y control durante 1 año. Se confeccionó un cuaderno de recogida de síntomas con explicaciones válidas para pacientes. Se eligieron un grupo control de 15 pacientes asmáticos de edades similares a los que se pidió realizaran medición del PEF durante un período similar sin programa de autocontrol. Se distribuyeron los pacientes en 4 grupos en relación a la edad de los integrantes de la siguiente forma:

Grupo A: Asma Intrínseco. Edad media: 48±5.

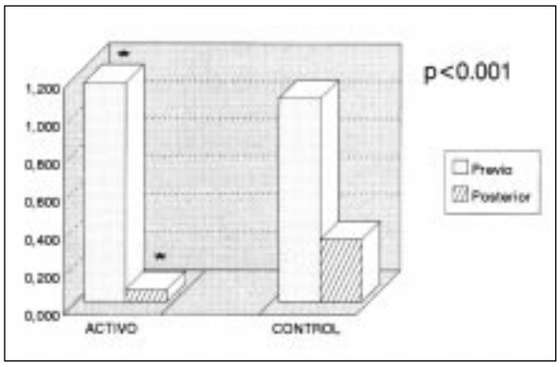

Fig. 2. Visitas Urgencias/Hospitalización.

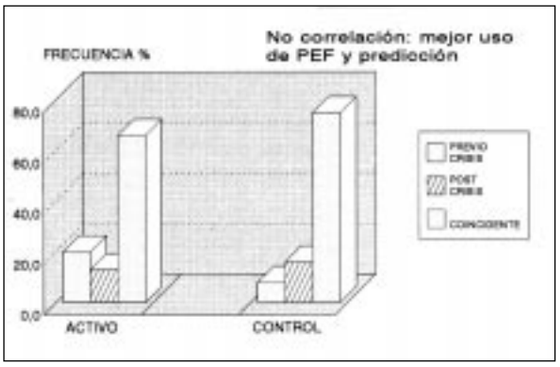

Fig. 3. Exacerbaciones.

Grupo B: Asma Intrínseco. Edad media: 65±4.
Grupo C: Asma Extrínseco. Edad media: 19±4.
Grupo D: Asma Extrínseco. Edad media: 10±3.

Como primer parámetro analizado, estudiamos las visitas a urgencias y/o períodos de hospitalización en una época previa, encontrando diferencias significativas con p<0,001 para el grupo de los pacientes que recibieron educación pero no para el grupo control (Fig. 2). Se compararon las medias de los valores absolutos del PEF previos y posteriores no encontrando diferencias significativas pero sí comparando las variaciones porcentuales diarias previas y posteriores al plan (Tabla I). Sólo un 11% de los pacientes disminuyeron la dosis de corticoides inhalados, de forma similar al grupo control (8%). Se analizaron otros parámetros como cumplimiento del tratamiento por parte de los enfermos, satisfacción del paciente y del médico según una escala analógica y se encuestó a los pacientes para conocer qué es lo que más valoraban del plan. Queremos señalar que el cumplimiento del tratamiento fue excelente y bueno en el 83% de los casos y sólo el grupo de adolescentes formaba parte de los que cumplían regular o mal el tratamiento. La gran diferencia con el grupo control donde sólo el 30% de los pacientes se encontraban en la categoría de buen cumplimiento la encontramos en la encuesta donde la mayoría optaban por el mejor conocimiento del tratamiento como valor positivo del plan. La satisfacción de los pacientes por el programa fue excelente o buena en el 100% de los casos aunque la del médico no fue tan alta. Los pacientes se sintieron mejor atendidos y los médicos esperaban resultados más satisfactorios.

Tabla I. Valores PEF

	ACTIVO		CONTROL	
	Previo	Posterior	Previo	Posterior
M. Valor Absoluto	382	410	365	400
Variaciones%	13,7	8,2*	13,3	12,08

*p<0,001

Nos interesaba conocer si el registro diario del PEF podría predecir las exacerbaciones como se reseñaba en algunos trabajos publicados. Como se observa en la figura 3, en la mayoría de las ocasiones, la clínica coincidía con bajadas del PEF de más del 20% en los dos grupos, y sólo en un pequeño porcentaje la disminución era previa a la crisis, lo que nos hace pensar que el registro diario no es válido para predecir una crisis más que individualmente considerado. Por último reseñar que se realizaron con el mismo propósito determinaciones seriadas de ECP, no encontrando variaciones significativas que nos pudieran hacer sospechar una crisis; todas las elevaciones fueron posteriores a la misma.

Como conclusión final, nuestra opinión es que el registro diario del PEF es útil como parte de un Plan de Educación para el Autocontrol en el Asma mejorando la actitud del paciente frente a su enfermedad, con un mejor cumplimiento del tratamiento que contribuye a la disminución de las visitas a urgencias y a la mejoría del asma. No creemos que sirva como predicción de exacerbaciones más que en determinados individuos. En cuanto a su utilidad en el diagnóstico, no sustituye en ningún caso

a las pruebas espirométricas y al mejor parámetro de funcionalismo bronquial, el FEV_1, pero puede ayudarnos en el diagnóstico de asma bronquial ocupacional. En Medicina Primaria o en los servicios de Urgencia puede ser una buena herramienta para valorar la severidad del asma.

BIBLIOGRAFIA

– Bagg, L. R., Hughes, D. T. D.: Diurnal variation in peak expiratory flow in asthmatics. *Eur J Respir Dis* 1980; 61: 298-302.
– Bellia, V., et al.: Characteristics and prognostic value of morning dipping of peak expiratory flow rate in stable asthmatic subjects. *Chest* 1985; 88: 89-93.
– Chan-Yeung, M.: A clinician's approach to determine the diagnosis, prognosis, and therapy of occupational asthma. *Med Clin North Am* 1990; 74: 811-22.
– Charlton, I.; Charlton, G., et al.: Evaluation of peak flow and symptoms only self-management plans for control of asthma in general practice. *Brit Med J* 1990; 301: 1355-59.
– Charlton, I.: Caring for patients with asthma. *Brit Med J* 1994; 308: 1370.
– Clark, N. M.; Evans, D., et al.: Patient use of peak flow monitoring. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 722-25.
– Cochrane, G. M.; Clark, T. J. H.: A survey of asthma mortality in patients between ages 35 and 64 in the Greater London Hospitals in 1971. *Thorax* 1975; 30: 300-3.
– Cote, J.; Kennedy, S.; Chan-Yeung, M.: Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993; 48: 48-51.
– Cross, D., et al.: The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 120-8.
– Dolyniuk, M. V., et al.: Relationship of tracheal size to maximum expiratory airflow and density dependence. *J Appl Physiol* 1986; 60: 501-5.
– Enright, P. L.; Sherrill, D. L., et al.: Ambulatory monitoring of peak expiratory flow. Reproducibility and quality control. *Chest* 1995; 107: 657-61.
– Gautrin, D.; D'Aquino, L. C., et al.: Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV_1 in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. *Chest* 1994; 106: 1414-26.
– Gregg, I.: Treat the patient not the peak-flow. *Brit Med J* 1994; 308: 1100.
– Harm, D. L., et al.: Improving the ability of peak expiratory flow rates to predict asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 688-94.
– Ignacio-García, J. M.; González-Santos, P.: Asthma self-management education program by home monitoring of PEF. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 353-9.
– Kendrick, A. H.; Higgs, C. M. B., et al.: Accuracy of perception of severity of asthma patients treated in general practice. *Brit Med J* 1993; 307: 422-4.
– Kerstjens, H. A.; Brand, P. L., et al.: Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. *Thorax* 1994; 49: 1109-15.
– Kotses, H.; Berstein, L., et al.: A self-management program for adult asthma. Part I. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 529-40.
– Malo, J. L., L'Archeveque, J., et al.: Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 702-9.
– Martínez-Cocera, C.; Cimarra, M., et al.: Patología respiratoria en los cultivadores de hongos. En: Asma Ocupacional, ed. *Prous*, Madrid, 1995: 355-78.
– Mendoza, G. R.: Peak flow montoring at home: an interactive process between you and your physician. En: Spector, S., Sader, N., eds. Understanding asthma. Palatine III: *American College of Allergy and Immunology* 1989: 155-62.
– Nowak, R. M., et al.: Comparison of peak expiratory flow and FEV_1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 64-9.
– Nunn, A. J.; Gregg, I.: New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *Br Med J* 1989; 298: 1068-72.
– Osman, L. M.; Abdalla, M. I.: (Grassic) Integrated care for asthma: a clinical, social, and economic evaluation. *Brit Med J* 1994; 308: 559-67.
– Osman, L. M.; Abdalla, M. I.: (Grassic) Reducing hospital admission through computer supported education for asthma patients. *Brit Med J* 1994; 308: 568-71.
– Sly, P. D., et al.: Home recording of peak expiratory flow rates and perception of asthma. *Am J Dis Child* 1985; 139: 479-82.
– Taitel, M. S.; Kotses, H., et al.: A self-management program for adult asthma. Part II. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 672-6.
– Twarog, F. J.: Home monitoring of asthma with peak expiratory flow rates. Guest editorial. *Ann Allergy* 1991; 67: 457-460.
– Valletta, E. A.; Comis, A., et al.: Peak expiratory flow

variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure. *Allergy* 1995; 50: 366-69.

– Yoon, R., Mc Kenzie, D. K., et al.: Controlled trial evaluation of an asthma education programe for adults. *Thorax* 1993; 48: 1110-16.

Determinaciones seriadas de flujo espiratorio máximo en el asma (Visión Crítica)

J. M. Bertó, V. Gutiérrez, L. Prieto

Hospital Dr. Peset. Valencia

INTRODUCCION

A partir de que en 1959 Wright y McKerrow[1] describieran unos medidores portátiles y baratos de flujo espiratorio máximo, se empiezan a comercializar en distintos países diferentes modelos de estos aparatos para el diagnóstico y manejo de enfermedades pulmonares obstructivas, y muy especialmente el asma. Pero es en los últimos años cuando la monitorización seriada del PEF en pacientes asmáticos mediante estos aparatos está recibiendo una atención más insistente.

Las posibles aplicaciones de la medición del PEF en el asma se indican en la figura 1.

En esta revisión crítica nos centraremos en el análisis de las aportaciones clínicas de las determinaciones seriadas del PEF en el control del asma día a día y su utilidad para valorar la severidad de esta enfermedad, que son quizás los aspectos actualmente más candentes sobre este tema.

Según la mayoría de los numerosos Consensos sobre manejo del asma que últimamente han surgido es conveniente, sino indispensable, la monitorización seriada de la función pulmonar mediante mediadores portátiles de PEF, para el control óptimo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes asmáticos o, por lo menos, en aquellos que necesitan tratamiento continuado.

Esta estrategia se basa en el hecho de que la automedición del PEF es la única prueba objetiva de función pulmonar que se puede realizar de forma rutinaria fuera del laboratorio, lo cual la hace teóricamente muy atractiva.

Realmente este auge de la utilidad clínica de las determinaciones seriadas del PEF, que en algunos casos ha llegado a constituir una auténtica «fiebre del PEF», tiene poca base bibliográfica que la apoye e importantes limitaciones prácticas que voy a intentar analizar seguidamente.

Las objeciones sobre la utilidad clínica de las mediciones seriadas del PEF se presentan principalmente a tres niveles:

1. Nivel técnico. Precisión de los medidores portátiles de PEF.
2. Nivel usuario. Colaboración del paciente.
3. Nivel clínico. Beneficio para el paciente o el médico de la medición seriada de PEF respecto a la sintomatología sólo en los planes de educación y automanejo del asma.

PRECISION DE LOS MEDIDORES PORTATILES DE PEF

Son conocidas por todos las importantes diferencias encontradas al realizar mediciones de PEF con distintos modelos portátiles[2].

Por otra parte, también desde hace tiempo se ha observado[3] que los valores de PEF obtenidos con los medidores portátiles son alrededor de un 16% mayores a los valores de FEV_1 obtenidos por espirometría convencional, refiriéndose ambos respecto a sus teóricos, por lo que algunos pacientes

– Diagnóstico de asma.
– Diagnóstico etiológico de asma
– Diagnóstico de asma ocupacional.
– Valoración severidad y evolución de una exacerbación asmática.
– CLASIFICACION SEVERIDAD DEL ASMA.
– CONTROL DIA A DIA DEL ASMA.

Fig. 1. Posibles aplicaciones clínicas de la determinación seriada de PEF.

con valores normales con el medidor portátil pueden estar ligeramente obstruidos.

Sly y cols.[4], en un seguimiento durante 3 meses realizado sobre 12 adolescentes asmáticos de diversa gravedad, refieren que sólo 21 de 73 deterioros de función pulmonar clínicamente relevantes detectados mediante espirometrías seriadas fueron también puestos de manifiesto a través de la determinación seriada de PEF con diferentes aparatos portátiles.

El problema es más complejo pues en recientes estudios realizados en asmáticos[5-7] se ha encontrado una falta de correlación entre los valores de función pulmonar obtenidos mediante espirometría y los hallados con medidores portátiles de PEF, ya que las diferencias entre ambos valores son de diferente sentido según el tramo de valor de PEF considerado.

Aunque las lecturas de PEF con aparatos portátiles son razonablemente seguras a flujos bajos, tienden a sobreelevarse unos 70 l/m a la mitad de la escala, y a infravalorarse alrededor de 50 l/m en el rango alto de la escala. De esta manera el problema de simple error aproximado del 15% respecto a los valores espirométricos que puede ser aceptable en unos aparatos de bajo coste, se complica pues la inexactitud varía según el rango de los valores, por lo que la información proporcionada sufre un importante grado de distorsión.

Esta distorsión no es la misma en todos los pacientes y depende del rango de la escala en el que un paciente se suele encontrar. Por ejemplo, se entiende a sobrevalorar la variabilidad de los valores de PEF en los sujetos en los que su PEF varía desde el rango medio de la escala hacia abajo, mientras que se infravalorará en aquellos en los que varían desde el tramo más alto de la escala hacia la mitad. Dicho de otra manera, y siguiendo las recomendaciones al respecto, los pacientes del primer grupo estarán hipertratados respecto a los del segundo.

En conclusión, los valores de PEF obtenidos con aparatos portátiles son imprecisos, ya que sus diferencias con respecto a los valores espirométricos no son sistemáticas, por lo que el mensaje clínico que ofrecen puede ser incorrecto.

COLABORACION DEL PACIENTE

Dado que la maniobra de medición del valor del PEF es totalmente voluntaria y carente de cualquier supervisión médica, la fiabilidad de la determinación depende completamente de la colaboración del paciente.

Es un hecho sospechoso que los valores de PEF obtenidos con un mismo modelo de aparato portátil, suelen ser mayores cuando la maniobra se realiza en la consulta del médico que cuando se realiza ambulatoriamente.

La colaboración del paciente en muchos casos es dudosa, especialmente si las determinaciones son realizadas por un tiempo prolongado.

En pocos trabajos sobre utilidad clínica de las autodeterminaciones seriadas de PEF se alude al grado de cumplimiento de los pacientes estudiados. Apter[8] informa que al estudiar 13 asmáticos durante 9 semanas, uno abandonó el estudio mientras que otro no rellenó al menos el 90% de las determinaciones de PEF.

En un estudio más amplio realizado en 40 asmáticos durante un año, Malo y cols.[9] refieren un 55% de cumplimentación de las dos determinaciones diarias de PEF.

En nuestro medio, al medir el PEF de forma ambulante en 43 pacientes con rinitis alérgica durante 7 días (3 determ./día), obtuvimos que sólo 2 pacientes hicieron menos del 90% de las determinaciones, es decir, un 4,6% de los individuos estudiados[10].

En otro estudio[11] realizado en 36 asmáticos leves durante 13 días, no pudimos determinar la variabilidad diaria del PEF al menos en el 90% de los días en uno de cada seis pacientes (16,6%).

Beasley (12)	36 adult.	6 m.	↓ síntomas ↓ corticoides ↑ valores FEV_1
Woolcock (13)	24 adult.	3 m.	↓ HRB ↓ Variabilidad PEF
Bauman (14)	118 adult.	1 año	↑ PEF medio
Harm (15)	25 niños	4 m.	↓ síntomas
Creer (16)	123 niños	18 m.	Var. PEF ↓ Absentismo escolar

Fig. 2. Hallazgos de algunos de los trabajos más representativos sobre las aportaciones clínicas de la determinación ambulatoria de PEF y el autocontrol del asma según los valores obtenidos. En ninguno de los estudios se compararon los resultados con un grupo control educado para el autocontrol del asma únicamente según los síntomas presentados.

Charlton (17)	46 niños 69 adult.	PEF+AC AC Conv.	9 m.	↓ consultas medic. (ambos)
Malo (9)	60 adult.	PEF+AC AC Conv.	6 m.	↓ síntomas medic. abstin. ↑ PFR (ambos)
Grassic (18)	505 adult.	PEF+AC AC Conv.	12 m.	No dif. clin. No dif. PFR

Fig. 3. Hallazgos de algunos de los trabajos más representativos sobre las aportaciones clínicas de la determinación ambulatoria de PEF y el autocontrol del asma según los valores obtenidos (PEF+AC), en comparación con un grupo control educado para el automanejo del asma según los síntomas presentados (AC Convencional). Los resultados fueron similares en ambos grupos.
Medic.: Utilización de medicamentos antiasmáticos.
Abstin.: Abstinencia laboral.

En un estudio posterior realizado en 32 pacientes asmáticos de diferente gravedad clínica durante 8 semanas (se detallará más adelante), no se pudo determinar la variabilidad diaria del PEF en al menos el 90% de las ocasiones en:

– 5 de 10 asmáticos leves.
– 6 de 11 asmáticos moderados.
– 4 de 11 asmáticos graves.

Es decir, en casi la mitad de los pacientes estudiados. Cifra nada despreciable si se tiene en cuenta la limitada duración del estudio, el que los pacientes eran en principio colaboradores al ser seleccionados, y que recibían las instrucciones de forma oral y por escrito.

Al comparar los datos de los estudios realizados en nuestro medio, y como es obvio, parece claro que a mayor período de tiempo de automedida del PEF, menor es el grado de cumplimentación, oscilando entre el 96,4% durante 7 días y el 53,1% durante 8 semanas.

UTILIDAD CLINICA

Una vez comentados los interrogantes sobre la fiabilidad de los medidores portátiles de PEF y sobre su correcta utilización por parte de los pacientes, se debe plantear la cuestión más crucial sobre su potencial utilización: ¿Realmente dentro de los planes de educación y automanejo las determinaciones seriadas de PEF aportan algún beneficio para el control clínico del paciente asmático?

Al revisar de forma detenida la amplia bibliografía al respecto, sorprende relativamente que en muy pocos estudios se puede concluir alguna aportación exclusiva de la determinación de PEF respecto al resto de medidas habituales de autocontrol y educación del asmático.

En primer lugar, se debe señalar que es complicado valorar de forma rigurosa los resultados obtenidos sobre la aportación clínica de la medición seriada de PEF en el asma, ya que en la interpretación de los hallazgos es muy difícil separar otros aspectos del manejo del asma, como es el probable mayor esmero en la educación de los pacientes estudiados e, incluso, la probable mayor atención médica que se le ofrece a un sujeto que ha sido incluido en un estudio.

Además, la presencia de un grupo control es crucial en una enfermedad por definición variable, que en niños tiende en general a la mejoría con el tiempo. Por otra parte, los pacientes que se inclu-

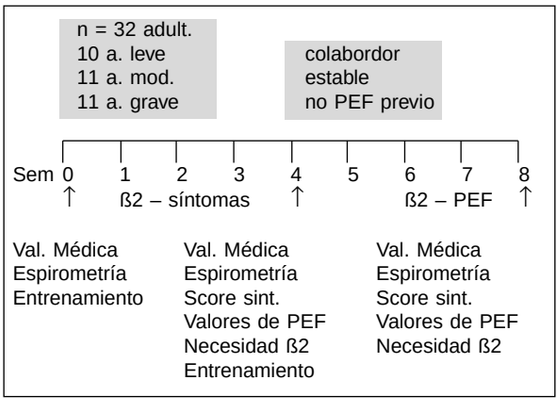

Fig. 4. Diseño del estudio comentado en texto.

yen en los estudios suelen estar en época de exacerbación asmática, por lo que es fácil que mejoren al aumentar su control.

Es por esto que los buenos resultados obtenidos en trabajos como los reflejados en la figura 2 realizados sin grupo control deben ser interpretados con muchas precauciones. Cuando se analizan estudios realizados con grupo control, es decir, pacientes educados para automanejo del asma sólo, según los síntomas presentados en lugar de PEF y síntomas, los resultados son en general igual de satisfactorios en ambos grupos (Fig. 3). Atención especial merecen los obtenidos en el trabajo realizado por el Grupo Inglés para el Estudio del Manejo Integral del Asma (GRASSIC)[18] dado el elevado número de pacientes estudiados y el prolongado período de seguimiento.

Después de comentar los problemas que presentan los estudios no controlados y observar los resultados obtenidos en los trabajos realizados con grupo control, parece ser que la determinación seriada de PEF y el automanejo del asma según los valores obtenidos no aporta beneficio demostrable sobre el autocontrol del asma únicamente según la sintomatología presentada.

Por otra parte, se ha dicho que la amplitud de la variación circadiana de los valores de PEF es un reflejo fiel de la severidad del asma.

Nosotros, con el fin de estudiar el alcance de esta relación en una población heterogénea de asmáticos, realizamos un estudio cruzado de ocho semanas de duración en 32 asmáticos adultos de diferente gravedad (10 leves, 11 moderados, 11 graves). Estos pacientes eran entrenados para el automanejo de la enfermedad según los síntomas presentados, las cuatro primeras semanas, y según síntomas y valores de PEF obtenidos, las cuatro últimas.

El diseño del estudio se esquematiza en la figura 4.

Como era esperable, el score de síntomas, la variabilidad diaria de PEF y la necesidad de medicación de rescate (beta$_2$ inhalados) fue progresivamente mayor desde el grupo de asma leve hasta el grave.

En cambio, no se observó correlación entre el score de síntomas (SS) y la variabilidad diaria de PEF (VDP) al analizar todos los pacientes, mientras que sí que existía ésta entre el SS y la necesidad de medicación (NM). Se encontró una débil correlación entre VDP y NM.

Al analizar los resultados por grupos, solamente se encontró correlación SS-VDP en los asmáticos leves, no observándose en los moderados y graves. En todos los grupos hubo correlación entre SS-NM, mientras que sólo en los leves se encontró correlación VDP-NM.

Estos resultados parecen indicar que, aunque de forma global, la variabilidad circadiana de PEF se correlaciona con la severidad clínica del asma, a nivel individual existen importantes discrepancias entre ambos aspectos. Por supuesto, no se puede determinar cuál de las dos opciones es la que mejor refleja la situación real del paciente, dada la ausencia de un gold standard de referencia en el asma.

Resultados superponibles obtiene Apter[8] al no hallar correlación en 13 adultos con asma moderado-severo, en los valores día a día del score de síntomas, variación diaria del PEF y necesidad de beta$_2$ inhalados, durante un tiempo de seguimiento de 8 semanas.

Gern y cols.[19] después de monitorizar mediante PEF diario durante 3 años a 33 niños con asma moderado, concluyen que la variación diaria de PEF es un indicador impreciso de severidad del asma a nivel individual. Por lo tanto, el mismo autor señala que no existe suficiente base experimental para recomendar decisiones terapéuticas según los resultados de PEF obtenidos.

Por otra parte, la mayor correlación SS-NM

respecto a VDP-NM hallada en nuestro estudio podría indicar que los pacientes entrenados para el autocontrol del asma, en el momento de autoadministrarse la medicación de rescate, valoran más sus síntomas que los valores de PEF.

En conclusión:

1) si los aparatos portátiles de medida de PEF ofrecen ciertas dudas,

2) si la adherencia del paciente a la realización de la maniobra de determinación de PEF es progresivamente menor,

3) si no existen evidencias de beneficio clínico en los pacientes que se autocontrolan el asma basándose en sus síntomas y la medición seriada del PEF, respecto a los educados para el autocontrol basado sólo en los síntomas percibidos.

¿Es realmente necesaria la monitorización seriada del PEF en todos los asmáticos moderados-severos, tal como se recomienda en la mayoría de los múltiples Consensos sobre manejo del asma?

BIBLIOGRAFIA

1. Wright, B. M.; McKerrow, C. B.: Maximum forced expiratory flow rate as a mesure of ventilatory capacity: with a description of a new portable instrument for measuring it. *Brit Med J* 1959; 2: 1041-7.
2. Harm, D. L.; Kotses, H.; Creer, T. L.: Portable peak-flow meters: intrasubject comparisons. *J Asthma* 1984; 21: 9-13.
3. Vaughan, T. R.; Weber, R. W.; Tipton, W. R.; Nelson, H. S.: Comparison of PEFR and FEV_1 in patients with varying degrees of airway obstruction: effect of modest altitude. *Chest* 1989; 95: 558-62.
4. Sly, P. D.; Cahill, P.; Willet, K.; Burton, P.: Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *Brit Med J* 1994; 308: 572-4.
5. Dickinson, S. A.; Hitchings, D. J.; Miller, M. R.: Accuracy of measurement of peak flow with different peak flow meters. *Thorax* 1991; 46: 289.
6. Miller, M. R.; Dickinson, S. A.; Hitchings, D. J.: The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47: 904-9.
7. Gardner, R. M.; Crapo, R. O.; Jackson, B. R.; Jensen, R. L.: Evaluation of accuracy and reproductibility of peak flow meters at 1,400. *Chest* 1992; 101: 948-52.
8. Apter, A. J.; Zuwallack, R. L.; Clive, J.: Common measures of asthma severity lack association for describing its clinical course. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 732-7.
9. Malo, J. L.; L'Archevêque, J.; Trudeau, C.; d'Aquino, C.; Cartier, A.: Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 702-9.
10. Prieto, L.; Gutiérrez, V.; Bertó, J. M.; Tornero, C.; Camps, B.; Pérez, M. J.: Relationship between airway responsiveness and peak expiratory flow variability in subjects with allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1995.
11. Relación entre hiperrespuesta bronquial inespecífica, variación diaria de flujo espiratorio máximo y necesidades de medicación en pacientes con asma leve. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 433-9.
12. Beasley, R.; Cushley, M.; Holgate, S. T.: A self-management plan in the treatment of adult asthma. *Thorax* 1989; 44: 200-4.
13. Woolcock, A. J.; Yan, K.; Salome, C. M.: Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 165-76.
14. Bauman, A. E.; Craig, A. R.; Dunsmore, J.; Browne, G.; Allen, D. H.; Vanderberg, R.: Removing barriers to effective self-management of asthma. *Patient Educ Counsel* 1989; 24: 217-26.
15. Harm, D. L.; Kotses, H.; Creer, T. L.: Improving the ability of peak expiratory flow rates to predict asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 688-94.
16. Creer, T. L.; Backial, M.; Burns, K. L.: Living with asthma. I Genesis and development of a self-management program for chilhood asthma. *J Asthma* 1988; 25: 335-62.
17. Charlton, I.; Charlton, G.; Bloomfriel, J.; Mullee, M. A.: Evaluation of peak flow ans symptoms only self-management plan for control of asthma in general practice. *Brit Med J* 1990; 301: 1355-9.
18. Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma. *Brit Med J* 1994; 308: 564-7.
19. Gern, J. E.; Eggleston, P. A.; Schuberth, K. C.; Eney, N. D.; Goldstein, E. O.; Weiss, M. E.; Adkinson, N. F.: Peak flow variation in chilhood asthma: A three-year analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 706-16.

Utilidad del estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica para el control evolutivo del asma

Miguel Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Las vías aéreas tienen como misión fundamental el acondicionar y conducir más de 10.000 litros de aire al día hacia las zonas de pulmón en donde tiene lugar el intercambio gaseoso[1]. Esta estrecha relación con el exterior determina, además, la puesta en contacto con una gran cantidad de agentes ambientales, muchos de ellos irritantes y lesivos para el organismo. Afortunadamente, el tracto respiratorio dispone de un buen número de mecanismos dirigidos a mantener la integridad del sistema. Uno de ellos es el reducir las posibilidades de penetración del agente agresor, mediante la disminución sustancial y casi instantánea de la luz bronquial, gracias a la contracción del músculo liso presente en su pared[1]. Sin embargo, en determinadas ocasiones, la vía aérea puede experimentar una reducción de calibre importante, incluso cuando se ve expuesta a concentraciones de estímulo que, por lo general, o no producen broncoconstricción o, si la ocasionan, es de muy escasa intensidad[2].

Esta *hiperrespuesta bronquial,* constituye uno de los hechos más característicos del paciente asmático y es, junto con la clínica de carácter episódico, la inflamación del tracto respiratorio y la reversibilidad de la obstrucción, parte importante de las definiciones operacionales de asma que hoy manejamos[3]. De hecho, desde que se comprobó a principios de los años 40 que la hiperexcitabilidad de la vía aérea se presenta en este proceso y que es posible su reproducción en el laboratorio mediante la exposición a estímulos broncoconstrictores, el análisis del binomio asma-hiperrespuesta bronquial ha permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología de dicha enfermedad aportando, al mismo tiempo, nuevas ideas sobre los esquemas terapéuticos a emplear frente a la misma.

Desde el punto de vista patogénico, la hiperrespuesta bronquial en el asma está ocasionada por diversos mecanismos directa o indirectamente relacionados con la inflamación y la lesión del epitelio respiratorio presentes en la vía aérea de estos pacientes (reducción del diámetro bronquial, cambios cuantitativos en el funcionamiento de la musculatura lisa de la vía aérea, alteraciones en el control autonómico de su tono, etc.,)[4]. Sin embargo, conviene destacar que las relaciones entre inflamación e hiperrespuesta bronquial resultan mucho más complejas de lo que inicialmente se pensó. Por ejemplo, se ha podido comprobar la existencia de hiperrespuesta en asmáticos cuyas vías aéreas carecen de signos inflamatorios significativos y la presencia de inflamación sin evidencia de hiperrespuesta bronquial[5-7]. Además, el análisis cuidadoso de los diversos estudios realizados para evaluar el grado de asociación entre marcadores de inflamación y magnitud de hiperrespuesta en sujetos con asma, demuestra la existencia de resultados tanto positivos (buena correlación), como negativos (ausencia de correlación)[8]. Es posible que esto sea debido o bien a una falta de precisión en las características cuantitativas y/o cualitativas del proceso inflamatorio, o al desarrollo de cambios estructurales (engrosamiento de la lámina reticular por debajo de la membrana basal del epitelio y fibrosis subepitelial debida a la proliferación de miofibroblastos) relacionados con el proceso cicatricial subsiguiente a la inflamación propiamente dicha. Finalmente, tampoco se puede descartar, al menos desde un punto de vista teórico, la idea de que no toda la hiperrespuesta tenga su origen en la inflamación.

Con independencia de ello, y cara a la práctica diaria, para algunos autores el estudio de la hiperrespuesta bronquial tendría una triple utilidad clínica: confirmar y asegurar el diagnóstico de asma, determinar su gravedad y monitorizar la eficacia del tratamiento instaurado[9]. Las razones que sustentan esta opinión hay que buscarlas en los estudios que han detectado correlaciones entre el grado de sensibilidad bronquial y la intensidad de los

síntomas, la necesidad de fármacos broncodilatadores y/o antiinflamatorios y la presencia de determinados marcadores de inflamación[4, 9]. Si esto fuera así, cabría concluir que nos encontramos frente al test perfecto para esta enfermedad, puesto que nos la diagnostica, permite establecer su intensidad y facilita el ajuste de la medicación.

Sin embargo, a medida que se ha ido profundizando en la investigación de la hiperrespuesta bronquial, hemos comenzado a detectar una complejidad en el tema previamente no sospechada, que nos lleva a pensar el que algunos de los planteamientos arriba citados y considerados como definitivos, deben ser reevaluados. En otras palabras, la utilidad de los tests de provocación hoy disponibles y la información que aportan ante un enfermo en particular, resultan mucho más limitadas de lo que se pensó en un primer momento. Veamos porqué.

Hoy sabemos que la capacidad de respuesta de la vía aérea está controlada por diferentes vías (sistema nervioso autónomo, nucleótidos cíclicos, sistema mensajero del Ca^{2+}, modulación epitelial, etc.)[2]; sobre ellas, y a través de mecanismos no del todo aclarados, influyen además un gran número de factores, ya sean genéticos (predisposición atópica), perinatales (prematuridad), ambientales (dieta, exposición a alergenos o polucionantes atmosféricos, tabaquismo activo o pasivo) o individuales (edad, sexo, situación emocional)[2]. La atopia es el más conocido. Diversos trabajos epidemiológicos indican que su existencia está estrechamente relacionada con el aumento de la excitabilidad del tracto respiratorio, y se ha señalado que la edad modifica esta asociación: mientras que en los individuos jóvenes la positividad de las pruebas cutáneas a los alergenos habituales es un buen predictor del grado de respuesta que alcanza la vía aérea, la relación se vuelve más débil a medida que pasan los años[10]. Para algunos la atopia y la hiperreactividad son características heredadas independientemente y la primera una condición necesaria pero no suficiente, para que se manifieste la segunda[11]. En cualquier caso, y dado queel nivel de respuesta presente en un individuo es el resultado final de la combinación de todas las variables citadas, su magnitud (es decir, la intensidad de la misma) no es una constante fija y experimenta, incluso para un mismo estímulo, oscilaciones a lo largo del tiempo en función de la presencia o ausencia de aquellas.

También hemos aprendido que la reactividad exagerada del árbol bronquial no constituye una característica exclusiva del asma. Se detecta también, y entre otras circunstancias, en: a) la bronquitis crónica, fibrosis quística, rinitis alérgica, sarcoidosis, diabetes con neuropatía severa y estenosis mitral e insuficiencia ventricular izquierda; b) pacientes sometidos a trasplante cardiopulmonar; y c) individuos sanos tras infecciones víricas del tracto respiratorio o la exposición a contaminantes ambientales[2]. Asimismo, la realización con fines epidemiológicos de pruebas de provocación con metacolina o histamina en grandes grupos, demuestra que un pequeño porcentaje de sujetos, por lo demás asintomáticos y sin ninguna patología aparente, tienen vías aéreas con una capacidad de respuesta mayor de lo habitual[12]; en otros términos, la hipersensibilidad bronquial guarda, al igual que sucede con otros fenómenos biológicos, una distribución unimodal y continua en la población general.

Por último, hay datos suficientes como para poder afirmar que los mecanismos determinantes de la aparición de hiperrespuesta no son los mismos en todas las situaciones. Y un buen ejemplo lo encontramos en la discusión asma vs. bronquitis crónica[2, 13, 14]. En ambas entidades las curvas dosis-respuesta a agentes broncoconstrictores presentan características de supersensibilidad pre y postjuncional. Pero dado que el nivel de obstrucción basal correlaciona con el grado de hipersensibilidad en la bronquitis crónica y no en el asma, hay que presumir que en la primera los factores mecánicos desempeñan un papel más importante. Por otro lado, los pacientes con bronquitis crónica, a diferencia de los asmáticos, no responden a la hiperventilación isocápnica con aire frío, ni a fármacos adrenérgicos α o ß bloqueantes, pero experimentan una mayor broncodilatación ante sustancias anticolinérgicas.

A la vista de estos hechos parece lógico concluir los siguientes extremos:

1.º La presencia de hiperrespuesta *per se* no basta para calificar a un individuo como asmático y su ausencia tampoco elimina esta posibilidad[7]. En consecuencia, las pruebas de provocación tienen una utilidad diagnóstica limitada y sólo pueden manejarse conociendo su sensibilidad, su especificidad y su tasa de falsos positivos y negativos. Nosotros[15], recientemente hemos abordado esta cuestión estudiando una serie amplia de indi-

viduos que incluía asmas, bronquíticos crónicos, riníticos y sujetos sanos con y sin hábito tabáquico; a todos se les practicó un test de provocación bronquial con metacolina (0,1-40 mg/ml) y la PC_{20} se calculó por interpolación lineal. Los resultados obtenidos indican que, al menos en nuestro laboratorio, 7,5 mg/ml es el valor de PC_{20} que mejor separa asma de no asma (sensibilidad: 84%, especificidad: 86%) (IC95%: 78-90 y 81-91, respectivamente). La mayor rentabilidad del test se consigue cuando la probabilidad pretest de asma es del 48% (valor predictivo positivo: 86%; valor predictivo negativo: 84%). Con probabilidades pretest inferiores, aunque aumenta el valor predictivo negativo, disminuye el positivo; es decir: a mayor probabilidad previa de asma, una prueba de provocación positiva (PC_{20} <7,5 mg/ml) ayuda poco al diagnóstico, pero un test negativo permite con razonable seguridad la exclusión de asma. Probabilidades pretest de asma por encima del 48%, determinan todo lo contrario. En nuestro estudio, el intervalo de seguridad diagnóstica de la prueba de provocación bronquial osciló entre el 18 y el 83%; por debajo y por encima de estas probabilidades pretest, el valor predictivo positivo del test de metacolina fue tan solo, y en el mejor de los casos, del 50%.

2.º El seguimiento de los pacientes asmáticos a lo largo del tiempo demuestra que en muchos de ellos el deterioro clínico y la necesidad de un aumento de medicación no se acompañan de un incremento de la hiperrespuesta, y que una reducción de ésta tampoco se asocia obligatoriamente con una mejoría de los síntomas[7, 16].

3.º La hiperrespuesta bronquial, o al menos los tests de provocación que en la actualidad se emplean, no se pueden utilizar con total seguridad como criterio para incrementar o reducir la medicación antiasmática[7]. Pocos clínicos serían capaces de suspender el tratamiento en un individuo con síntomas sólo porque su respuesta bronquial es normal, ni asumirían el riesgo de no aumentarlo cuando la clínica empeora, únicamente porque los valores de PC_{20} hayan mejorado. No obstante, cabe pensar que un test de hiperrespuesta puede ayudar a la hora de decidir si hay que suspender o no la medicación en el paciente aparentemente bien controlado, puesto que la persistencia de una hiperexcitabilidad bronquial en esas condiciones, nos indica que la inestabilidad de la vía aérea continúa y que la posibilidad de que se establezca una obstrucción cuando el individuo entre en contacto con un estímulo contracturante se mantiene.

Así pues, el estudio de la hiperrespuesta bronquial, que es sin duda una herramienta a tener en cuenta en el campo de la investigación, presenta, cara a la práctica diaria, un conjunto de limitaciones que deben ser consideradas a la hora de su interpretación. Las pruebas que hoy utilizamos para su medida son todavía incapaces de discriminar con precisión y en cada circunstancia las características esenciales de la misma y sus determinantes. Por tanto, resultan insuficientes para indicarnos dónde está la señal y dónde el ruido. Pretender basar el diagnóstico del asma únicamente con ellas o presumir que nos pueden servir para definir la gravedad de esta enfermedad, es algo que está muy lejos de la realidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Weibel, E. R.: Diseño y estructura del pulmón humano. En: Fishman, A. P., ed. Tratado de Neumología. Barcelona, *Doyma* 1983: 211-257.
2. Perpiñá Tordera, M.: Hiperreactividad bronquial. Concepto y consideraciones generales. En: Perpiñá Tordera, M., ed. Monografías clínicas en Neumología. Hiperreactividad bronquial inespecífica. Barcelona *Doyma* 1993: 1-14.
3. Scheffer, A. L. (ed.): Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health, Bethesda Md, 1995, Publication N.º 95-3659.
4. Barnes, P. J.; Rodger, I. W; Thomson, N. C.: Pathogenesis of asthma. En: Barnes, P. J., Rodger, I. W., Thomson, N. C., eds. Asthma: Basic mechanism and clinical management. Londres, *Academic Press* 1988: 415-444.
5. Smith, H.: Asthma, inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 187-197.
6. Chapman, I. D.; Foster, A.; Morley, J.: The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 168-171.
7. Smith, L., McFadden, E. R.: Bronchial hyperreactivity revisited. *Ann Allergy* 1995; 74: 454-469.
8. McFadden, E. R.: Asthma: morphologic-physiologic interactions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 150: S23-S26.

9. Woolcock, A. J.: What is bronchial hyperresponsiveness from the clinical standpoint? En: Page, C. P., Gardiner, P. J. eds. Airway hyperresponsiveness: is it really important for asthma? Oxford, Blackwell, 1993: 1-9.
10. Burney, P. G.; Britton, J. R.; Chinn, S., et al.: Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44.
11. Cockcroft, D.; Rufin, R. E.; Frith, P. A., et al.: Determinants of allergen induced asthma; dose of allergen, circulating IgE antibody concentration and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1053-1058.
12. Cockcroft, H. A.; Berscheid, B. A.; Murdock, K. Y.: Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 1983; 83: 751-754.
13. Black, J. L.: Pharmacology of airway smooth muscle in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1177-1181.
14. Perpiñá Tordera, M.; de Diego Damia, A.: Mecanismos de la hiperexcitabilidad bronquial: factores mecánicos, musculares, neurológicos e inflamatorios. En: Benlloch, E., ed. Neumología. Libro del Año 1992. Madrid, *SANED* 1992: 37-62.
15. Perpiñá M.; Pellicer, C.; de Diego, A.; Compte, L.; Macian, V.: Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma: a bayesian analysis approach. *Chest* 1993; 104: 149-154.
16. Josehps, L. K.; Gregg, I.; Mullee, M. A.; Holgate, S. T.: Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 350-157.

Utilidad del estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica para el control evolutivo del asma

J. M. Olaguibel Rivera

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

¿QUE RELACION EXISTE ENTRE HIPERRESPUESTA BRONQUIAL INESPECIFICA Y GRAVEDAD DEL ASMA?

El asma bronquial es una enfermedad cuya expresión clínica es de gran variabilidad. El abanico de posibilidades abarca desde aquellos enfermos con sintomatología leve intermitente con excelente respuesta a broncodilatadores, hasta la de una enfermedad incapacitante, con deterioro severo continuo de la funcionalidad respiratoria, a pesar de tratamiento intenso. Esta variabilidad no solamente se observa entre diferentes enfermos, sino que, más aún, es habitual que un mismo enfermo presente distintos niveles de afectación a lo largo de la evolución[1]. La evaluación del enfermo, que va a condicionar la actitud terapéutica, es en la actualidad, eminentemente clínica[2-4]. Sin embargo, la evaluación clínica ha sido fuertemente criticada, siendo en muchas ocasiones la percepción del médico, muy distinta de la situación real del paciente[5, 6].

En el ámbito clínico los estudios de la hiperreactividad bronquial se han circunscrito a la determinación de la sensibilidad bronquial (posicionamiento de la curva dosis-respuesta) cuantificando el parámetro PD o PC20 (dosis o concentración del agonista que provoca una caída del 20% en el FEV_1). Este parámetro tiene una cierta influencia en la sintomatología, pero existen otros muchos factores que la condicionan. De acuerdo a Sterk[7], la intensidad de la sintomatología está directamente relacionada con el grado de obstrucción de la vía aérea y su variabilidad, matizado por la propia percepción de cada individuo de ese nivel de obstrucción. Entre los factores propios de cada individuo que matizan la percepción de la obstrucción pueden incluirse características de su personalidad y la severidad de las experiencias sintomáticas ya pasadas[8].

El grado de obstrucción no sólo depende de la reactividad bronquial, sino también de otras dos variables que son la potencia del estímulo generador del broncoespasmo y el máximo nivel alcanzable de estrechamiento de la vía aérea[7]. Para complicar más este esquema, recientemente se ha

sugerido que la percepción directa de la inflamación local de la vía aérea, a través de la activación de nervios sensoriales, puede también contribuir a la severidad de la sintomatología en el asma bronquial[9, 10]. De esta forma una parte importante de la información clínica , que va a condicionar el manejo terapéutico, sólo es obtenible mediante el interrogatorio de los síntomas, sin que ninguna exploración funcional respiratoria aporte esta parcela de información.

En base a lo expuesto parece de esperar que exista escasa relación entre la expresión clínica de la enfermedad y la sensibilidad bronquial frente a agentes inespecíficos, y efectivamente, en la práctica clínica diaria observamos como sujetos asmáticos con clínica leve presentan niveles de reactividad elevados y, por el contrario, pacientes con descompensaciones agudas severísimas presentan respuestas mínimas. Autores como Makino[11], Cockroft[12], Juniper[13] y Brooks[14], a pesar de que refieren en sus estudios la existencia de diferencias estadísticas entre la medias de los niveles de sensibilidad bronquial en los diferentes grupos de enfermos, comparados en función de su severidad clínica, reconocen la presencia de un fuerte grado de solapamiento entre los valores de la PD20 metacolina o histamina de los diferentes grupos. Estudios más recientes, tanto transversales[15, 16], como longitudinales[17], han demostrado también que la relación entre asma e hiperreactividad es menos clara de lo que generalmente se supone, e incluso su estudio carece de capacidad predictiva de la aparición de descompensaciones agudas.

Debemos tener en cuenta además, que la prueba de provocación bronquial con metacolina, de acuerdo con los trabajos de Pauwels[18], sólo cuantifica uno de las posibles facetas de la hiperreactividad o sensibilidad bronquial (la reactividad directa), puesto que su correlación con otras pruebas de estudio de la hiperreactividad, como los agentes físicos o fisiológicos (hiperreactividad indirecta) no es buena[19, 20]. Es decir, que conociendo el nivel de sensibilidad frente a metacolina, sólo sabemos un dato parcial, de una de las múltiples variables que determinan el grado de sintomatología.

Por último, estudios fisiopátologicos y epidemiológicos[21] han demostrado que el diámetro de la vía aérea es el factor determinante más importante de la sensibilidad (PD20) de la vía aérea, de forma que se cuestiona la importancia biológica de esta determinación. Los pacientes con asma severa presentan valores habitualmente anormales FEV_1 y niveles de reactividad bronquial por tanto muy elevados. El estudio de la hiperrespuesta bronquial en estos pacientes está claramente fuera de lugar y las características clínicas de los mismos nos orientarán de forma más precisa en su valoración clínico-terapéutica. Sin embargo, cuando estudiemos pacientes con valores del FEV_1 dentro de la normalidad, tanto los niños, los fumadores o aquellos pacientes que dentro de una morfología normal, tengan un calibre de la vía aérea más estrecho, presentarán siempre niveles de hiperrespuesta bronquial más elevados.

Recientemente se ha sugerido que la cuantificación, no de la sensibilidad (PC20 o PD20), sino de la respuesta máxima[7], podría reflejar una mayor asociación con la severidad de la situación clínica. En nuestra experiencia, sólo somos capaces de cuantificar el grado máximo de broncoconstricción en un 15% de pacientes asmáticos leves, prolongando la exploración hasta obtener descensos del FEV_1 de al menos un 40%. Además en un número importante de sujetos con asma pasado pero asintomáticos no se puede demostrar la existencia de un fenómeno de «platteau»[22].

EN EL CASO DEL ASMA ALERGICO Y OCUPACIONAL, EL ESTUDIO DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL INESPECIFICA QUIZAS PUEDA APORTARNOS INFORMACION ACERCA DE LA EFICACIA DE LAS MEDIDAS DE EVITACION ALERGENICA. ¿QUIERE INDICARNOS LA FORMA CORRECTA DE ANALIZAR ESTA INFORMACIOÓN?

La exposición natural al alergeno o en el laboratorio es capaz de inducir un incremento en el nivel de hiperrespuesta bronquial inespecífica frente a agentes farmacológicos como metacolina o histamina[23, 24]. En sentido inverso, la disminución del nivel de exposición al alergeno conlleva un incremento de la PD20, tal como describe Kerrebijn[25] en un estudio realizado en 1970 en el que 10 niños asmáticos sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* eran trasladados a un sanatorio de alta montaña. Tras un año

de estancia todos ellos mostraron niveles de PD20 histamina dentro del rango de la normalidad. Platt-Mills et al obtienen posteriormente resultados muy similares[26]. En ambos estudios es necesario un período de 2 a 4 meses para observar modificaciones significativas del nivel de PD20. Tras un año de estancia en el sanatorio todos los enfermos de Kerrebijn presentaron niveles de PD20 en rango normal. En ambos estudios la exposición de los pacientes a alergenos de ácaros durante la intervención, fue prácticamente indetectable.

Nosotros hemos detectado una correlación entre los niveles de Der p 1 en polvo domiciliario y la PD20 Metacolina (Spearman r=-0,69, p=0,05) y PD20 Der p 1 (Spearman, r=-0,73, p=0,03), en un grupo de asmáticos leves sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*, datos que soportan la influencia del grado de exposición alergénica ambiental en la sensibilidad bronquial específica y no específica. Muy recientemente Woolcock et al[27] presentan en un estudio longitudinal una correlación modesta entre los cambios en los niveles de sensibilidad bronquial frente a histamina (r=-0,36, p< 0,001) y en la puntuación de síntomas (r=0,21, p<0,05) con los cambios en la concentración de alergenos en polvo doméstico expresada en ug de Der p 1/g de polvo. Es decir, el 14% de la variabilidad en la sensibilidad bronquial no específica fue estadísticamente atribuible a los cambios en los niveles de Der p 1 en polvo. Los autores calculan que es necesaria una reducción del nivel de exposición alergénica habitual del paciente a la mitad, para observar cambios significativos en el nivel de sensibilidad bronquial no específica, y una reducción de 5 veces estos niveles para observar cambios que dupliquen la reproductibilidad de la prueba. El orden de este efecto es consistente con la hipótesis del Primer Workshop Internacional, que sugirió que sería necesario una reducción de 10 veces en los niveles de exposición a los alergenos de los ácaros para conseguir una mejoría de los síntomas[28].

La exposición alergénica natural no sólo es capaz de modificar la sensibilidad bronquial inespecífica (PD20) sino también de incrementar el máximo grado de broncoconstricción, como ha sido descrito en un elegante estudio de Prieto et al[29]. Nosotros hemos observado este fenómeno en pacientes afectos de asma ocupacional, tanto en la exposición a agentes de alto peso molecular con evidencia de mecanismo IgE, como el asma de panaderos, por sensiblización a alfa amilasa, como con agente etiológico de bajo peso molecular, como el caso de tintes reactivos. El diagnóstico de asma ocupacional en estos pacientes se realizó precozmente de forma que el tiempo de sintomatología oscilaba entre 2-4 meses. Por el contrario, cuando analizamos el seguimiento de curvas completas en pacientes con asma por isocianatos con sintomatología de larga evolución, y tiempos de exposición laboral prolongado, a pesar de un período de baja similar, no pudimos cuantificar en ellos el máximo grado de broncoconstricción, prolongando la exploración hasta obtener descensos del FEV_1 del 40%.

A pesar de que abandonen la actividad laboral, es conocido que entre un 30-90% de pacientes afectos de asma ocupacional pueden seguir presentando sintomatología y entre un 35-100% niveles de sensibilidad bronquial no específica en rango asmático (independientemente de que presenten síntomas o no los presenten), en función del agente etiológico implicado del tiempo de duración de los síntomas y de su intensidad[30]. De acuerdo a las observaciones de Chan-Yeung et al[31],en general los pacientes que abandonan su actividad laboral y quedan asintomáticos presentan incrementos significativos de los niveles de PD20 en el seguimiento comparados con sus niveles basales. En los pacientes sintomáticos, expuestos o no expuestos, no observamos estas modificaciones. Este incremento en los niveles de PC20 es progresivo y puede tardar hasta dos años en observarse una estabilización del nivel[30].

En conclusión, existe cierta correlación entre las modificaciones en los niveles de exposición a los alergenos o agentes etiológicos implicados y las modificaciones en la reactividad bronquial no específicas. Para observar modificaciones significativas en el nivel de reactividad bronquial es necesario la instauración de medidas de evitación exhaustivas que conlleven una drástica disminución en el nivel de exposición alergénica (del orden de 5 a 10 veces con respecto al nivel basal), o la evitación completa de la exposición en los casos de asma ocupacional. La re-evaluación de los niveles de PD20 no debe realizarse antes de períodos de 4 a 8 semanas una vez

introducidas las medidas de evitación de la exposición. Puede ser necesario prolongar la monitorización de los niveles de hiperreactividad no específica por un período prolongado que puede situarse entre 1 ó 2 años antes de observar una estabilización definitiva de los mismos. De forma general podemos pensar que una reducción en el nivel de reactividad es posiblemente beneficiosa para el paciente, sin embargo, el que el paciente mantenga niveles de PC20 en rango asmático no empeora necesariamente el pronóstico, ni se correlaciona con la intensidad de los síntomas residuales, tras la evitación de la exposición.

EL ALERGOLOGO SE ENFRENTA CON RELATIVA FRECUENCIA AL ESTUDIO DE PACIENTES CON RINITIS ALERGICA QUE PRESENTAN MANIFESTACIONES SOSPECHOSAS PERO NO DEFINITIVAS DE ASMA BRONQUIAL. EN SU OPINION, ¿EL ESTUDIO DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL PUEDE AYUDARNOS A IDENTIFICAR EL ASMA EN ESTOS PACIENTES?

Confirmar o descartar el diagnóstico de asma bronquial en pacientes afectos de rinitis alérgica con manifestaciones sugestivas de asma bronquial es un lugar común en la práctica diaria de la Alergología. Estadísticamente se confirman efectivamente diferencias claramente significativas entre ambos grupos y una análisis discriminante secuencial puede determinar la buena capacidad discriminativa para clasificar ambos grupos de ambas pruebas, claramente superior a la de otras pruebas cuantitativas como los niveles de IgE total y específica, la sensibilidad cutánea o los valores porcentuales del FEV_1. Sin embargo, de nuevo se observa en ambas variables el fuerte grado de solapamiento de las respuestas entre ambos grupos, lo que claramente va a dificultar su utilidad en el diagnóstico diferencial de un determinado paciente.

La aplicación del teorema de Bayes en el análisis de decisiones médicas ha permitido establecer, de forma objetiva, la importancia de una determinada prueba diagnóstica[32]. Existen numerosas formulaciones del teorema de Bayes, pero quizás sea la formulación tabular popularizada por JP Kassirer et al y denominada «tabla calculadora de la probabilidad a posteriori» la que tiene un diseño más adecuado permitiéndonos, de forma sencilla, una interpretación objetiva de la información que una prueba complementaria nos ofrece, en una situación clínica determinada[33]. Las cinco columnas de la tabla son: Columna A, la lista de diagnósticos mutuamente exclusivos (rinitis/asma), columna B, la probabilidad *a priori* de cada diagnóstico, calculada de acuerdo a los datos del estudio Alergológica[34]; Columna C, la probabilidad condicional del hallazgo observado, dado cada diagnóstico de acuerdo a la literatura[35-37]; Columna D, el producto de las columnas B y C y la suma total de estos productos; Columna E, la probabilidad *a posteriori*, que se calcula dividiendo cada producto de la columna D por la suma total de los productos. Como se observa, un resultado positivo de la prueba de metacolina aumenta la probabilidad de este determinado paciente de padecer asma de un 40 a un 68%. Claramente un aumento muy pobre. En el caso opuesto, cuando valoramos un resultado negativo de la prueba, la probabilidad de que padezca asma disminuye de un 40% a menos de un 2%. Con respecto a la rentabilidad diagnóstica del estudio de curvas completas determinando la existencia del fenómeno de plateau, los resultados los presentamos en la tabla III. Hemos podido constatar respuestas máximas, prolongando el estudio hasta alcanzar descensos del FEV_1 del 40%, en el 70% de pacientes con rinitis perenne por *Dermatophagoides pteronyssinus* y en un 15% de pacientes con asma leve, sensibilizados a este alergeno. Los resultados del cálculo de probabilidades *a posteriori* en términos clínicos no son tampoco muy halagadores.

En conclusión, en esta situación concreta de dicotomía rinitis/asma, el valor diagnóstico se centra en su capacidad predictiva negativa de un diagnóstico de asma. El estudio de curvas completas tampoco parece aportar una gran ventaja desde el punto de vista clínico.

Como conclusión general, suscribimos las palabras de un grupo clínico internacional: «La pobre correlación de las pruebas de provocación inespecíficas con la enfermedad clínica las señala como estudios de valor incierto para el médico clínico, bien en el diagnóstico de enfermedad respiratoria o en el establecimiento de su severidad»[38].

BIBLIOGRAFIA

1. Aas, K.: Heterogeneity of bronchial asthma. *Allergy* 1981; 36: 3-14.
2. Williams, M. H.; Shim, C.S.: Clinical evaluation of asthma. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds). Bronchial asthma. Boston: *Little, Brown and Company* 1985: 311-18.
3. Altenburger, K. M.: Asthma: general evaluation and assessment. In: Bukstein DA, Strunk RC (Eds). Manual of clinical problems in asthma, allergy and related disorders. Boston: *Little, Brown and Company* 1984: 89-92.
4. Aaronson, D. W.; Rosenberg, G. M.: Asthma: general concepts. In: Patterson R. (Ed). Allergic diseases. Philadelphia: *JB Lippincott Company* 1985: 253-303.
5. Shim, C. S.; Williams, M. H. Jr.: Evaluation of the severity of asthma: patient versus physicians. *Am J Med* 1980; 68: 11-3.
6. Burdon, J. G. W.; Juniper, E. F.; Killian K. J.; Hargreave, F. E.; Campbell, E. J. M:. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 825-28.
7. Sterk, P. J.; Bel, E. H.: Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excesive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989; 2: 267-74.
8. Peiffer, C. J.; Marsac, J.; Lockhart, A.: Chronobiological study of the relationship between dyspnoea and airway obstruction in symptomatic asthmatic subjects. *Clin Sci* 1989; 77:237-44.
9. Barnes, P. J.: Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992; 47: 408-9.
10. Sont, J. K.; Booms, P.; Bel, E. H.; Vanderbrouke, J. P.; Sterk, P. J.: The severity of breathlessness during challenges with inhaled methacholine and hypertonic saline in atopic asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 38-44.
11. Makino, S.: Clinical significance of bronchial sensitivity to acetylcholine and histamine in bronchial asthma. *J Allergy* 1966; 38: 127-42.
12. Cockcroft, D. W.; Killian, D. N.; Mellon, J. J. A.; Hargreave, F. E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clinical Allergy* 1977; 7: 235-43.
13. Juniper, E. F.; Frith, P. A.; Hargreave, F. E.: Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981; 36: 575-79.
14. Brooks, S. M.; Bernstein, I. L.; Raghuprasad, P. K.; Maccia, C. A.; Mieczkowsky, L.: Assessment of airway hyperresponsiveness in chronic stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 17-26.
15. Chabra, S. K.; Gaur, S.N.; Khana, A. K.: Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1989; 96: 596-600.
16. Olaguibel, J. M.; García Figueroa, B. E.; Quirce, S., et al.: Provocación bronquial con metacolina de acuerdo a un método abreviado y su relación con la expresión clínica del asma. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; 7: 119-24.
17. Josephs, L. K.; Gregg, I.; Mullee, M. A.; Holgate, S. T.: Non specific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expresion of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 350-57.
18. Pauwels, R.; Joos, G.; Van der Straeten, M.: Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clinical Allergy* 1988; 18: 317-21.
19. Hoop, R. J.; Christy, J.; Bewtra, A.; Nair, N.; Townley, R. G.: Incorporation and analysis of ultrasonically nebulized distilled water challenges in an epidemiologic study of asthma and bronchial reactivity. *Ann Allergy* 1988; 60: 129-33.
20. Olaguibel, J. M.; García, B. E.; De la Cuesta, C.; Quirce, S.; Rodríguez Barrera, A.; Tabar, A. I.: Provocación con salino hipertónico en la evaluación de la hiperreactividad en el asma bronquial. Asma e Inflamación. Symposium de la SEAIC. Cáceres 1991.
21. Britton, J.; Pavord, I.; Richards, K.; et al: Factors infuencing the ocurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *Eur Respir J* 1994; 7: 881-7.
22. López San Martín, M.; Prieto, L.; Bertó, J.; Peris, A.; Palop, J.: Características de la respuesta bronquial a metacolina en pacientes asmáticos asintomáticos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6 (4): 25.
23. Beasley, R.; Roche, W. R.; Roberts, J. A., et al.: Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 806-10.
24. Cockroft, D. W.; Ruffin, R. E.; Dolovich, J.; Hargreave, F. E.: Allergen induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977; 7: 503-13.
25. Kerrebjin, K. F.: Endogenous factors in childhood CNSLD: methodological aspects in population studies. In: Orie, N. G. M., Van der Lenden, R. eds. Bronchitis III. The Netherlands: *Royal Vangorcum Assen*, 1970: 38-48.
26. Platts-Mills, T. A. E.; Mitchell, E. B.; Nock, P., et al.: Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8.
27. Marks, G. B.; Tovey, E. R.; Green, W.; Shearer, R. M.; Salome, C. M.; Woolcock, A. J.: The effect of change in house dust mite allergen exposure on the severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 114-8.
28. Platts-Mills, T. A. E.; De Weck, A. L.: Dust mite allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 416-27.

29. Prieto, L.; Bertó, J. M.; López, M.; Peris, A.: Modification of PC20 and maximal degree of airway narrowing to methacholine after pollen season in pollen sensitive asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 172-8.
30. Chan-Yeung, M.; Malo JL.: Natural history of occupational asthma. In: Bernstein I, Chan-Yeung, M, Malo J-L, Bernstein D. I., Eds. Asthma in the work place. *Marcel Dekker*, Inc. New York 1994; 299-322.
31. Chan-Yeung, M.; Maclean, L.; Paggiaro, P. L.: Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (Thuja plicata). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 792-6.
32. Kassirer, J. P.; Moskowitt, A. J.; Lau, J.; Pauker, S. J.: Decision analysis: a progress report. *Ann Inter Med* 1987; 106: 275-91.
33. Kassirer, P. J.; Pauker, S. G.: Decision analysis. In: Bailar, J. C., Mosteller, F.: Medical uses of statistics. NEJM Books. Boston, 1992: 159-79.
34. Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. SEAIC. Nilo, Madrid 1995.
35. Tabar, A. I.; Olaguibel, J. M.; García, B. E.; Quirce, S.; Muro, N.: Método abreviado de provocación con metacolina en el estudio de la hiperreactividad bronquial. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6 (2): 19.
36. Prieto, L.; Marín, J.: Metodología del test de provocación con metacolina. II. Utilidad diagnóstica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6: 153-59.
37. Prieto, L.: Obstrucción al flujo aéreo e hiperexcitabilidad bronquial en la rinitis alérgica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 57-69.
38. The International Clinical Respiratory Group. Assessment of therapeutic benefit in asthmatic patients. *Chest* 1993; 103:914-16.