

Indicaciones y utilidad de las pruebas de provocación bronquial con agonistas broncoconstrictores farmacológicos en el asma

TOLDRA S., FARZANEGAN R., PRIETO L.

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina y Odontología. Valencia.

Jesus.I.prieto@uv.es

RESUMEN

El término hiperrespuesta bronquial (HRB) se utiliza para referirse a la capacidad de las vías aéreas para responder fácil, rápida e intensamente a diferentes estímulos broncoconstrictores. Aunque la HRB es característica del asma, en absoluto es exclusiva de este proceso, pues se identifica también en otras enfermedades respiratorias y no respiratorias diferentes de o sin relación con el asma, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la rinitis alérgica, la fibrosis quística, la insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática, etc.

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) para identificar la HRB se emplean desde hace años para objetivar el diagnóstico de asma bronquial en pacientes con clínica sugestiva, en los que no ha podido demostrarse obstrucción al flujo aéreo reversible o variable. En la práctica clínica se emplean estímulos inespecíficos directos e indirectos, siendo la metacolina, un agonista broncoconstrictor directo, el más frecuente utilizado. La prueba posee una alta sensibilidad pero una limitada especificidad, por lo que un resultado negativo es útil para descartar el diagnóstico de asma; sin embargo un resultado positivo no siempre lo confirma.

Además la PPB con agonistas directos se emplea para identificar el origen asmático de la tos crónica, para confirmar el diagnóstico en asma inducida por el ejercicio, monitorizar la respuesta terapéutica, el grado de control de la enfermedad y para la valoración de algunas enfermedades respiratorias de origen laboral.

Palabras clave: asma bronquial, hiperrespuesta bronquial, provocación bronquial, metacolina, AMP, manitol.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y obstrucción al flujo aéreo de intensidad variable, que revierte total o parcialmente de manera espontánea o tras tratamiento¹. Clínicamente se manifiesta mediante síntomas intermitentes o persistentes que incluyen disnea, tos, opresión torácica y sibilancias; sin embargo, estos síntomas clásicos del asma no son específicos de esta enfermedad. Lo que caracteriza el proceso son los hallazgos fisiopatológicos, como la reversibilidad de la obstrucción, la variabilidad de la misma, la inflamación de las vías aéreas y la HRB², que además pueden ayudar a documentar de forma objetiva el diagnóstico de asma.

La HRB es una respuesta excesiva frente a un estímulo físico o químico, que genera un estrechamiento de la vía aérea no observado en sujetos sanos, en quienes dichos estímulos causan una mínima o nula afectación del calibre de la vía respiratoria³. Este estrechamiento produce un aumento de la resistencia al flujo aéreo y por tanto, un menor flujo de aire a través de los bronquios⁴.

Aunque la HRB representa una de las características propias del asma no es exclusiva de esta enfermedad, pudiendo aparecer en otros procesos que afectan al aparato respiratorio⁵⁻⁷, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis quística, la rinitis alérgica y no alérgica o la poliposis nasosinusal, entre otras. Del mismo modo, la HRB está presente de forma permanente o transitoria en fumadores o exfumadores, síndrome de disfunción reactiva de vías aéreas (RADS), y temporalmente en individuos sanos con infección respiratoria aguda o incluso en población sana^{3,8}.

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) tienen especial utilidad para investigar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en diferentes enfermedades respiratorias. Se pueden emplear también, aunque con serias limitaciones, para valorar el grado de intensidad del asma y su control clínico. Además, tienen un papel fundamental para investigar los efectos de los agentes causales (alérgenos, agentes ocupacionales) y desencadenantes de la enfermedad (irritantes, ejercicio)⁹, así como las consecuencias de determinadas intervenciones terapéuticas.

Confirmar y predominantemente descartar el diagnóstico de asma

Confirmar el diagnóstico de asma inducida por ejercicio (AIE)

- Descartar patología respiratoria en profesiones en las que el riesgo de sufrir broncoconstricción no es aceptable, como atletas de élite, militares o buceadores.

Investigar la tos como variante de asma

Evaluar la respuesta y eficacia del tratamiento

Inducción de esputo

Control del asma

Valorar gravedad de la enfermedad*

Predecir riesgo de futuros procesos pulmonares o progresión de la enfermedad*

*: Utilidad dudosa.

Tabla I: Indicaciones y utilidad de las determinaciones de hiperrespuesta bronquial (Modificado de Borges MC et al¹⁷)

Indicaciones de los estudios de HRB

Las indicaciones y la utilidad de los estudios de HRB se han resumido en la Tabla I. La HRB ha sido estudiada en mayor medida en el asma bronquial. En este proceso, su mayor utilidad es la de contribuir a establecer un diagnóstico objetivo.

El diagnóstico de asma se basa en muchas ocasiones sólo en las características de los síntomas clínicos. Sin embargo, debe establecerse con datos objetivos que demuestren fehacientemente la existencia del proceso. Hay que aceptar que el diagnóstico de asma no puede realizarse en algunos pacientes de manera definitiva hasta que se observa la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Esto debería ser un motivo de sonrojo para la mayoría de los profesionales que nos dedicamos a esta patología, pero más lamentable aún resulta el hecho de que se haya propuesto¹ como "nuevo" marcador diagnóstico la identificación de valores elevados de óxido nítrico exhalado, pues esto está contribuyendo a incrementar la frecuencia con la que se realizan diagnósticos falsos de asma.

De acuerdo con los criterios de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS)¹⁰, el diagnóstico de asma debe realizarse en pacientes con síntomas sugestivos, que además presenten al menos una de las siguientes tres características:

1. Obstrucción al flujo aéreo reversible, identificada mediante:

- Un incremento del FEV₁ de al menos un 15% tras salbutamol inhalado, o bien
- Un incremento del FEV₁ de al menos un 12% y 200 ml tras salbutamol inhalado

2. Obstrucción al flujo aéreo variable, identificada mediante una variabilidad circadiana del pico de flujo espiratorio (PEF) mayor del 20% en dos de 14 días de registro diario

3. Presencia de hiperrespuesta bronquial, identificada mediante la constatación de una concentración provocadora de metacolina [(PC₂₀) ≤8 mg/ml] necesaria para inducir un deterioro del FEV₁ del 20%.

Es realmente preocupante el porcentaje de falsos diagnósticos de asma realizados tanto en asistencia primaria como en especializada, pues alcanzan cifras que oscilan

entre el 29 y 41%. Un estudio británico encontró que hasta un 30% de la población diagnosticada y tratada como asmática, no respondía a la PPB con manitol y metacolina, revelando una proporción significativa de pacientes sobre-diagnosticados y sobre-tratados¹¹. En otro estudio realizado en población canadiense, el porcentaje de falsos diagnósticos alcanzó una cuantía similar^{12,13}. En España, hasta un tercio de los pacientes diagnosticados de asma, no padecen realmente la enfermedad, en coincidencia con el 30% observado en otros países y estudios.

En el caso del asma inducida por el ejercicio (AIE), las guías de la ATS proponen realizar el correcto diagnóstico mediante la prueba de ejercicio u otros estímulos indirectos, como la hiperventilación isocápnica voluntaria¹⁰. La prueba de ejercicio es la que se ha utilizado con más frecuencia, dado que el estímulo utilizado para la misma es natural. Sin duda, se ha utilizado predominantemente en población pediátrica¹⁴. Es el estímulo real que reproduce los síntomas observados en el AIE, con un valor predictivo positivo elevado para identificar asma y útil por tanto para determinar la eficacia de los broncodilatadores administrados antes del ejercicio¹⁵. Entre los atletas es importante objetivar el diagnóstico, para justificar el tratamiento con un agonista-beta₂. En esta población también es frecuente el sobrediagnóstico, como observó el Comité Médico de la Comisión Olímpica de los juegos de Atenas. Cuando se requirió que el diagnóstico de asma estuviera basado en datos objetivos, se observó una disminución de la prevalencia de asma en atletas de un 26% con respecto a la observada en los juegos de Sydney¹⁶.

Una de las posibilidades causales en el estudio de la tos crónica, es el asma. Por este motivo, descartar la tos como manifestación aislada del asma representa otra indicación de las PPB para identificar HRB¹⁷. Es importante valorar previamente otras posibles causas¹⁸, como la enfermedad por reflujo gastro-esofágico, el goteo retro-nasal por patología de vías aéreas altas, tratamiento con antihipertensivos como IECA o ARA-II, etc.

Realmente la prueba de provocación bronquial con salino hipertónico, un agonista bronchoconstrictor indirecto, se ha utilizado poco en clínica para estudiar la HRB, siendo más utilizado para obtener muestras de esputo para estudios citológicos o de marcadores de inflamación¹⁴.

Dado que las PPB reflejan el grado de inflamación de las vías aéreas (sobre todo cuando se utilizan estímulos indi-

	DIRECTOS	INDIRECTOS
Función MLB	++++	++
Calibre vía aérea	++++	±
Inflamación	++	++++
Dosis necesaria	baja	Alta
Limitación de dosis	no	Si
Sensibilidad	alta	baja
Especificidad	mediana	Alta
Diagnóstico	descartan	no descartan

MLB: músculo liso bronquial

Tabla II: Diferencias entre los estímulos directos e indirectos utilizados para el estudio de la hiperrespuesta bronquial (Modificado de Cockcroft y Davies²⁷)

rectos), pueden ser útiles para evaluar el efecto del tratamiento antiinflamatorio sobre la enfermedad. Este es el motivo por el que se ha propuesto emplearlas para evaluar la respuesta y eficacia del tratamiento, así como para facilitar el control evolutivo de la enfermedad. Pueden utilizarse como marcador de control de asma, junto con el *Asthma Control Test* (ACT) para optimizar el grado de control de la enfermedad¹⁹. Se ha propuesto que la intensidad de la HRB puede reflejar el grado de gravedad de la enfermedad y algunos estudios han encontrado una correlación entre la hiperrespuesta bronquial y la intensidad de los síntomas²⁰. Por otro lado, algunos autores postulan la capacidad de estas determinaciones para predecir el desarrollo de determinados procesos. Así por ejemplo, Marcon y colaboradores²¹ encontraron una relación entre la respuesta bronquial y el riesgo de desarrollo de asma, EPOC, o rinitis, aún en pacientes que no sufrían una caída del FEV₁ del 20% tras una concentración acumulada de metacolina de 1 mg.

Tipos de estímulo utilizados para la determinación de la hiperrespuesta bronquial

Inicialmente los estímulos utilizados para inducir la broncoconstricción pueden clasificarse en específicos e inespecíficos. Se definen como específicos aquellos que producirán

síntomas en determinados sujetos que presentan una sensibilización determinada, con un mecanismo inmunológico (por ejemplo, sensibilización a un alérgeno inhalado mediada por IgE), presumiblemente inmunológico (como la sensibilización al disocianato de tolueno), o no inmunológico, como es el caso de la idiosincrasia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las pruebas de provocación bronquial con estímulos específicos se llevan a cabo en centros médicos especializados y por personal cualificado. Por otro lado, los estímulos inespecíficos son aquellos que producen una respuesta en la mayoría de pacientes con asma, entre los que se incluyen los agonistas muscarínicos como la metacolina, los que estimulan los receptores para histamina y los agonistas de receptores de leucotrienos²². La broncoconstricción se puede inducir mediante diferentes estímulos inespecíficos que pueden emplearse en la práctica clínica diaria para medir la HRB. Se habla de estímulos directos cuando los mismos estimulan directamente los receptores específicos localizados en el músculo liso bronquial. La respuesta a estos estímulos está influida decisivamente por los cambios en la geometría de las vías aéreas y en mucha menor medida por el grado de inflamación aguda presente en las mismas²³.

Por otro lado, se habla de estímulos indirectos para referirse a aquellos que actúan sobre las células inflamatorias, epiteliales y neuronales para liberar mediadores endógenos como son las citoquinas y neurotransmisores, que causan la

contracción del músculo liso y su estrechamiento. Por tanto, los estímulos indirectos reflejan la inflamación a nivel de las vías aéreas. Los tests que emplean este último tipo de estímulos son más específicos para el estudio del asma que aquellos que actúan sobre el músculo liso directamente. No obstante, la información que aportan ambos es complementaria de las alteraciones que pueden observarse en la vía respiratoria, dado que ambos mecanismos tienen lugar en la enfermedad²⁴. Las diferencias entre ambos tipos de estímulos se han resumido en la Tabla II.

De todos estos agentes, los agonistas broncoconstrictores farmacológicos (metacolina y manitol) son los utilizados más frecuentemente en clínica. Adenosina 5'-monofosfato es un broncoconstrictor indirecto que aporta algunas ventajas. La información posterior se centrará en estos tres agentes inductores de broncoconstricción.

Metacolina

Es el estímulo directo más ampliamente empleado para la evaluación de la HRB debido a la reproducibilidad y sencillez de la técnica, tanto en la población adulta como en niños. La ATS y la ERS recomiendan únicamente la metacolina como estímulo directo para llevar a cabo las PPB,

siendo su principal indicación la de confirmar y sobre todo la de descartar el diagnóstico de asma ante una clínica sugestiva acompañada de una espirometría normal y prueba broncodilatadora negativa.

Esta prueba tiene ante todo una alta sensibilidad y con ello un alto valor predictivo negativo, por tanto su principal utilidad es la de descartar la enfermedad²³. La HRB a metacolina es característica del asma, pero no es exclusiva de ésta. Un resultado positivo confirma la presencia de HRB y por tanto es sugestiva de asma, pero esta respuesta bronquial incrementada puede encontrarse también en pacientes con otras enfermedades diferentes del asma²⁵ como la EPOC, la fibrosis quística, o la rinitis alérgica. Se recomienda realizar la prueba en pacientes que presentan un FEV1 basal de al menos el 70% del valor teórico, pues de otra manera es difícil interpretar un resultado positivo²⁶.

La intensidad de la HRB a metacolina se correlaciona con la gravedad del asma y muestra una aceptable relación con el grado de control de la enfermedad. Por otra parte, la prueba de metacolina aporta información acerca de la eficacia del tratamiento y de la duración del efecto de los fármacos broncodilatadores²⁵. Otra situación en la que se debe indicar la realización de la PPB con metacolina es la sospecha de asma ocupacional, en primer lugar para

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Importante limitación al flujo aéreo: <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ <50% • FEV₁ <1L 	Moderada limitación al flujo aéreo: <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 60% • FEV₁ <1,5L)
IAM o accidente vascular cerebral en los últimos 3 meses	Imposibilidad para realizar maniobras espirométricas de calidad aceptable
HTA mal controlada (TAS > 200 o TAD > 100)	Embarazo y lactancia
Aneurisma aórtico conocido	Tratamiento con fármacos inhibidores de la colinesterasa
Arritmias cardíacas con síntomas de insuficiencia cardíaca	Cardiopatía estable
Epilepsia inestable	Epilepsia estable

IAM: infarto agudo de miocardio; HTA: hipertensión arterial; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica

Tabla III: Contraindicaciones de la prueba de provocación bronquial con metacolina (modificado de Irvin et al²⁸)

confirmar la existencia de asma y en segundo lugar para interpretar con mayor certeza el resultado de la prueba de provocación bronquial con el agente causal del proceso²⁶.

Para la realización de la prueba, es necesario que el paciente no haya sufrido infecciones respiratorias durante las 4 semanas previas. El momento ideal para llevar a cabo la PPB con metacolina es aquel en el que el paciente presente síntomas, o los haya presentado recientemente. Esto se debe a que la respuesta bronquial a metacolina puede disminuir rápidamente si el sujeto no ha estado expuesto recientemente al alérgeno sensibilizante. De hecho, se ha demostrado que en pacientes con asma causada por polen la prueba de provocación bronquial con metacolina puede ser negativa si se realiza fuera de la estación, para positivizarse cuando los pacientes están expuestos al polen²⁷.

Las pruebas de provocación bronquial con metacolina son generalmente seguras y fáciles de realizar. Sin embargo antes de indicar el procedimiento hay que tener en cuenta sus contraindicaciones, que se detallan en la Tabla III²⁸. Las complicaciones de la prueba de provocación bronquial con metacolina son muy infrecuentes, si se respetan las contraindicaciones y se realiza la exploración protocolizadamente.

Tras años de estudio para unificar la metodología de la provocación bronquial con metacolina, se han estandarizado dos protocolos para llevarla a cabo:

-Inhalación a volumen circulante: Cada concentración creciente de metacolina se inhala a volumen circulante durante 2 minutos.

-Método dosimétrico: En este caso, las concentraciones de metacolina son administradas en forma de 5 inhalaciones mediante un nebulizador controlado por un dosímetro, que se activa en el momento que se inicia la inspiración.

Ambas técnicas se basan en doblar o cuadruplicar las concentraciones de metacolina inhalada en cada intervalo de tiempo (de 5 minutos) que se sigue de una maniobra de determinación de FEV₁.

Inicialmente se aceptó que los resultados obtenidos por uno y otro método eran comparables^{28,29}. Esta equivalencia en la respuesta obtenida con cada método parecía hasta cierto punto paradójica, pues la dosis de aerosol broncoconstrictor aportada a la boca mediante el método de inhalación a volumen circulante era mucho mayor que la aportada mediante el método dosimétrico.

Los resultados de algunos estudios publicados durante los últimos años permiten albergar serias dudas acerca de la equivalencia de la respuesta obtenida con uno y otro método de provocación. Un estudio³⁰ en pacientes asmáticos demostró que el valor medio de la PC₂₀ obtenido mediante dosímetro era casi el doble del identificado mediante el método de inhalación a volumen circulante. Este resultado se confirmó en un estudio posterior³¹, realizado en pacientes con sospecha clínica de asma que presentaban espirometría normal. En este último estudio³¹ se observó que un 17% de los pacientes presentaban respuesta positiva (PC₂₀ ≤8 mg/ml) mediante el método de inhalación a volumen circulante, pero negativa mediante el método dosimétrico. Con posterioridad se ha demostrado^{32,33} que los resultados obtenidos con ambos métodos eran comparables únicamente cuando se incrementaba el débito del dosímetro, con el fin de liberar a la boca del paciente un volumen de cada concentración idéntico al conseguido mediante el método de inhalación a volumen circulante (90 µl). Esto se consiguió incrementando el débito del dosímetro a 18 µl (18 X 5 = 90) con cada activación, en lugar de los 9 µl recomendados en las guías.

Por otra parte, conviene señalar que la información obtenida del estudio del deterioro del FEV₁ inducido por el broncoconstrictor puede verse enriquecida por la determinación de la capacidad del agonista para inducir cierre de las vías aéreas distales y atrapamiento aéreo³⁴⁻³⁶. Aunque son pocos los estudios publicados hasta la actualidad, parece que la identificación del efecto del agonista sobre la FVC puede perfilar diferentes fenotipos funcionales de asma con implicaciones para el pronóstico.

La presencia de hiperrespuesta bronquial a metacolina debe interpretarse como un hallazgo que incrementa las

Parámetro	Resultado (%)
Sensibilidad	98
Especificidad	93
Valor predictivo positivo	94
Valor predictivo negativo	98

Tabla IV: Capacidad discriminatoria de la PC₂₀ metacolina: asmáticos vs sanos³

Parámetro	Resultado (%)
Sensibilidad	96
Especificidad	54
Valor predictivo positivo	55
Valor predictivo negativo	97

Tabla V: Capacidad discriminatoria de la PC₂₀ metacolina: asma vs rinitis alérgica³⁸.

posibilidades de que un paciente concreto, con síntomas sospechosos, sufra asma, pero no tiene valor diagnóstico definitivo por sí misma. En otras palabras, la prueba de provocación bronquial con metacolina es particularmente útil para descartar asma en los pacientes que han presentado síntomas recientes. No obstante, la exploración tiene menos utilidad para confirmar el diagnóstico debido a su deficiente especificidad (número de individuos no asmáticos con una prueba negativa con respecto al número total de individuos no asmáticos) y a su valor predictivo positivo relativamente bajo (número de individuos asmáticos con una prueba positiva con respecto al número total de individuos con una prueba positiva).

La distribución de los valores de PC₂₀ en la población es unimodal, por lo que no puede establecerse un punto de corte por debajo del cual pueda hablarse con propiedad de resultado positivo. El punto de corte para la PC₂₀ metacolina o histamina más generalmente aceptado es el de 8 mg/ml. Por tanto valores de PC₂₀ ≤8 mg/ml indican presencia de hiperrespuesta bronquial y valores >8 mg/ml traducen respuesta normal. Sin embargo conviene tener en cuenta que los valores comprendidos entre 8 y 16 mg/ml se consideran dudosos, pues pueden indicar hiperrespuesta bronquial o ausencia de la misma. Con un punto de corte de 8 mg/ml, la exploración con metacolina muestra un buen comportamiento para diferenciar a los pacientes asmáticos de los individuos sanos³⁷ (Tabla IV). Es necesario recordar que todo esto puede aplicarse cuando la determinación de la respuesta se realiza mediante el método de inhalación a volumen circulante, pero la situación puede ser diferente si se utiliza el método dosimétrico. Sin embargo este buen comportamiento de la exploración para diferenciar a los asmáticos de los individuos sanos tiene poca trascendencia clínica, pues generalmente esta necesidad se plantea

Parámetro	Resultado (%)
Sensibilidad	100
Especificidad	24
Precisión	60

Tabla VI: Capacidad discriminatoria de la PC₂₀ metacolina: asma vs enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve³⁷.

rara vez en el día a día. Con bastante mayor frecuencia, la prueba de provocación bronquial con metacolina se indica en clínica para identificar la presencia de asma en individuos con rinitis alérgica que refieren síntomas concordantes y presentan espirometría con valores en el margen de referencia. En otras ocasiones, la exploración puede indicarse para diferenciar el asma de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Como se observa en las tablas V y VI, en estas últimas dos situaciones la utilidad de la exploración es mucho menor^{37,38}.

Manitol

En 1997 Anderson y cols³⁹ demostraron por primera vez que el manitol inhalado producía broncoconstricción en pacientes asmáticos que tenían una respuesta bronquial positiva al suero salino hipertónico al 4,5%. El manitol (C₆H₁₄O₆, peso molecular 182) es un alcohol derivado de la manosa de forma natural, que se encuentra en la mayoría de vegetales. No se absorbe en el tracto gastrointestinal y apenas se metaboliza cuando es inyectado intravenoso.

El manitol inhalado aumenta la osmolaridad del fluido intraluminal, hecho que condiciona la liberación de mediadores por las células inflamatorias, especialmente los mastocitos y eosinófilos. En parte, la obstrucción está también mediada por la estimulación de terminaciones nerviosas sensoriales. El manitol causa liberación de histamina y prostaglandina (PG) D₂, pero sólo un pequeño aumento de leucotrienos (LT).

El método de la prueba de provocación bronquial con manitol difiere de la provocación bronquial con AMP o metacolina, ya que el manitol se presenta como un polvo encap-

sulado, que a va a ser inhalado mediante un dispositivo de inhalación de material plástico estireno.

El manitol, al igual que sucede con otros agonistas indirectos, aporta mayor especificidad que sensibilidad para el diagnóstico de asma⁴⁰. Los grupos con más experiencia en provocaciones bronquiales con manitol confirman que este agonista tiene una excelente especificidad para diagnosticar asma, especialmente si el proceso está activo, a diferencia de la provocación bronquial con metacolina que tiene una excelente sensibilidad, pero con la que pueden obtenerse resultados positivos en sujetos sin asma⁴¹.

La mayoría de estudios efectuados en población adulta sana no fumadora, no han encontrado una respuesta positiva a la provocación bronquial con manitol. En un estudio poblacional⁴² se encontró que solo 3 de 187 sujetos sanos (1,6%) presentaba una respuesta positiva a manitol [especificidad de la prueba de 98,4%, valor predictivo negativo (VPN) 89,8%]. Sin embargo, en población sana fumadora⁴³ estos resultados fueron diferentes, ya que 11 de 45 individuos sanos fumadores (26,2%) tuvieron una provocación bronquial positiva a manitol, frente a uno de los 42 sanos no fumadores (2,2%).

En pacientes que clínicamente tenían una probabilidad entre el 5 y el 95% de tener asma leve, pero sin un diagnóstico definitivo de asma (n=375), a los que se les efectuó provocación bronquial con ejercicio (PBE), manitol y metacolina⁴⁴, la sensibilidad y especificidad de manitol y metacolina para diagnosticar asma inducida por ejercicio (AIE) fue similar (58,6 y 65,2% respectivamente para manitol y 55,2 % y 68,9% respectivamente para metacolina). La sensibilidad y especificidad de manitol para predecir el diagnóstico final de asma fue de 55% y 73% respectivamente (sin diferir significativamente de los datos obtenidos con metacolina). Los autores atribuyeron la baja sensibilidad del manitol para diagnosticar asma inducida por el ejercicio a que los pacientes presentaban un grado leve de respuesta al ejercicio y a que las provocaciones bronquiales se realizaron durante un período de baja exposición alérgica.

En niños⁴⁵ se ha encontrado respuesta a manitol en 21 de 25 niños con diagnóstico de asma (y respuesta a metacolina positiva). Tres de los que no respondieron a manitol estaban recibiendo tratamiento con esteroides inhalados y el cuarto no pudo completar la prueba por tos persistente. Sin embargo, otros autores⁴⁶ han demostrado una menor

sensibilidad de la provocación con manitol, comparada con la de metacolina. En un grupo de niños con sospecha de asma, solo un 43% mostraba respuesta a manitol, mientras que el 90% respondían a metacolina.

Adenosina

Para determinar la hiperrespuesta bronquial a adenosina se utiliza generalmente adenosina 5'-monofosfato (AMP), debido a que su grado de solubilidad permite administrar concentraciones más elevadas. En último extremo, AMP se transforma en adenosina y este último producto es el que genera la broncoconstricción, estimulando receptores específicos localizados en la membrana de algunas células inflamatorias como los mastocitos y en las terminaciones nerviosas colinérgicas. De los diferentes tipos de receptores para purinas que se han descrito (A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3), parece que el A_{2B} es el que se estimula predominantemente por adenosina inhalada⁴⁷.

Diferentes estudios in vitro han encontrado que la adenosina incrementa marcadamente la liberación de histamina y de otros mediadores preformados por los mastocitos activados obtenidos tanto de roedores como de humanos. Existen también muchas pruebas in vivo que sugieren que los mastocitos pueden estar involucrados en la broncoconstricción inducida por adenosina, principalmente a través de la liberación de mediadores preformados. Finalmente, los mecanismos colinérgicos parecen también importantes para la inducción de broncoconstricción por AMP en el asma.

Se ha postulado que la determinación de la respuesta bronquial a AMP pudiera tener utilidad para diferenciar el asma de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁴⁸. Sin embargo, en un estudio realizado en adultos, se encontró que la determinación de la respuesta bronquial a AMP permitía diferenciar el asma de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) solamente cuando se seleccionaban pacientes con EPOC no fumadores, pues el 93% de los pacientes con EPOC tenían HRB ($PC_{20} \leq 320$ mg/ml) al agonista⁴⁹. Puesto que el desarrollo de EPOC está fuertemente ligado al hábito tabáquico, difícilmente puede mantenerse la utilidad de la determinación de la respuesta a AMP para diferenciar asma y EPOC.

La utilidad de la determinación de la respuesta bronquial a AMP para identificar la presencia de asma en los pa-

cientes con rinitis alérgica no se ha abordado directamente, pero los resultados de algunos estudios parecen bastante esclarecedores. Phillips et al⁵⁰ estudiaron 10 individuos no asmáticos sensibilizados a algún inhalante (alguno de ellos sufría rinitis alérgica, pero en la publicación no se indica el número). Estos autores encontraron respuesta broncoconstrictora a AMP (PC₂₀ ≤400 mg/ml) en el 70% de los individuos estudiados. No obstante, los sujetos incluidos en el estudio fueron seleccionados por presentar una prueba cutánea positiva a algún alérgeno inhalado y no por la presencia de síntomas de rinitis alérgica. Debido a esto, los resultados pudieran no ser aplicables a la población de pacientes con rinitis alérgica.

Otro estudio se diseñó para determinar la prevalencia de broncoconstricción inducida por la inhalación de AMP en un grupo de 28 pacientes con rinitis alérgica sin asma (16 sensibilizados a alérgenos perennes y 12 a alérgenos estacionales). Se encontró respuesta positiva a AMP (PC₂₀ ≤400 mg/ml) en el 36% de los individuos con rinitis alérgica⁵¹. Además, una segunda observación interesante del estudio era que la hiperrespuesta bronquial a metacolina y a AMP no se detectaba en los mismos individuos con rinitis alérgica, pues aunque la mayoría respondía positivamente a ambos agonistas, algunos respondían solo a metacolina y otros solo a AMP. Este último hallazgo sugiere claramente que la hiperrespuesta bronquial no es tan inespecífica como se acepta dogmáticamente. Además, se ha encontrado que la respuesta a la provocación bronquial con AMP es más intensa en los pacientes fumadores con rinitis alérgica que en los individuos con rinitis alérgica sin hábito tabáquico⁵². En conclusión, aunque la capacidad discriminativa de la determinación de la respuesta bronquial a AMP para diferenciar el asma de la rinitis alérgica no se ha estudiado directamente, los resultados de todos los estudios analizados previamente sugieren claramente que la misma parece bastante deficiente.

En nuestra opinión, la determinación de la respuesta bronquial a AMP puede resultar muy interesante para el control evolutivo de la intensidad de la inflamación bronquial en el asma. Parece evidente que la respuesta bronquial a AMP se relaciona más fuertemente con la intensidad de la inflamación bronquial que la respuesta a metacolina, tanto en asmáticos como en pacientes con rinitis alérgica. Además, en los pacientes con asma, el tratamiento con esteroides inhalados induce modificaciones más intensas de la respuesta a AMP que de la respuesta a agonistas directos

como histamina o metacolina. Finalmente, la exposición natural a los alérgenos inhalados, en los individuos sensibilizados a los mismos, induce mayores incrementos de la respuesta a AMP que de la respuesta a metacolina⁵³. A la vista de estos resultados, parece evidente que la respuesta a AMP se ve influida más directamente por los estímulos pro-inflamatorios y por los fármacos antiinflamatorios que la respuesta a metacolina. Por tanto, parece lógico aceptar que la determinación de la respuesta a AMP pudiera resultar útil para el control evolutivo de los pacientes asmáticos tratados con esteroides inhalados. Los resultados de los estudios publicados hasta la actualidad son prometedores y sugieren que la determinación de la respuesta bronquial a AMP puede representar una buena opción para identificar a los pacientes que tolerarán una drástica reducción de la dosis de esteroides inhalados sin experimentar exacerbación⁵⁴⁻⁵⁶.

En conclusión, la identificación de la respuesta a AMP parece aportar claras ventajas para el control clínico del asma. No obstante este agonista no ha sido registrado para uso en humanos, lo que evidentemente representa una gran limitación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía GEMA 4.1 Guía Española Para el Manejo del Asma. 2016. WWW.genasma.com
2. Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977; 7:503-513.
3. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 121:389-413.
4. Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine* 2016;66:95-105.
5. Prieto L. Alérgenos y asma: Algunos conceptos han cambiado. *Med Clin.* 1994; 102: 376-379
6. Prieto JL, Gutierrez V, Bertó JM, Camps B. Sensitivity and maximal response to methacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1995; 26: 61-67
7. Prieto L, Seijas T, Gutiérrez V, Uixera S, Bruno L, Lopez R. Exhaled nitric oxide levels and airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in subjects with nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 134: 303-309

8. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123:411S-6S.
9. Lopez V, Prieto L, Perez C, Barato D, Marin J. Effects of allergen exposure on methacholine and AMP-induced air trapping in pollen-sensitive subjects. 2011; 105: 856-863
10. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing: 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
11. Manoharan A, Lipworth BJ, Craig E, et al. The potential role of direct and indirect bronchial challenge testing to identify over-treatment of community managed asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 2014;44(10):1240-1245.
12. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron SD. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. *Eur Respir J* 2010;36:225-260.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017; 317: 269-279,
14. Anderson SD. Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine, and mannitol. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:39-45.
15. Anderson SD. 'Indirect' challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2016;3:31096.
16. Anderson SD, Sue-Chu M, Perry CP, et al. Bronchial challenges in athletes apply to Inhaler a B2-agonist at the 2004 summer Olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:767-773.
17. Borges MC, Ferraz E, Vianna EO. Bronchial provocation tests in clinical practice. *Sao Paulo Med J*. 2011;129:243-9.
18. Dicipinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(Suppl 1):75S-9S.
19. Grzelewska-Rzymowska IF, Mikotajczyk J, Kroczyńska-Bednarek J, et al. Association between asthma control test, pulmonary function test and non-specific bronchial hyperresponsiveness in assessing the level of asthma control. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83:266-274.
20. Davis BE, Cockcroft DW. Past, present and future uses of methacholine testing. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6:321-329.
21. Marcon A, Cerveri I, Wjst M, et al. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:104-110.
22. Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(Suppl.2):18S-24S.
23. Cockcroft D, Davies B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103:363-70.
24. Cockcroft DW. Bronchoprovocation Tests: When and How should I use them? En Castro M and Kraft M, Eds. *Diagnosis of asthma*. Elsevier. Chapter 9, Section II. 2008
25. Davis B, Cockcroft DW. Past, present and future uses of methacholine testing. *Expert Rev. Respir. Med* 2012; .6(3): 321-329.
26. Prulong JA, Lemiere C, Rochat T, et al. Predictive value of non-specific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 412-416
27. Prieto L, Bertó JM, Lopez M, Peris A. Modifications of PC20 and maximal degree of airway narrowing to methacholine after pollen season in pollen sensitive asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy*. 1993; 23: 172-178.
28. Ryan G, Dolovich MB, Obminski C, et al. Standardization of inhalation provocation test: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1981; 67: 156-161.
29. Wubbel C, Asmus MJ, Stevens G, et al. Methacholine challenge testing: comparison of the two American Thoracic Society-recommended methods. *Chest*. 2004; 125: 453-458.
30. Cockcroft DW, Davis BE, Todd DC, Smycniuk AJ. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest*. 2005; 127: 839-844.
31. Prieto L, Ferrer A, Domenech J, Pérez-Francés C. Effect of challenge method on sensitivity, reactivity, and maximal response to methacholine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 175-181.
32. Prieto L, López V, Llusar R, Rojas R, Marín J. Differences in the response to methacholine between the tidal breathing and dosimeter methods. Influence of the dose of bronchoconstrictor agent delivered to the mouth. *Chest*. 2008; 134: 699-703.
33. Segura C, Prieto L, López V, Barato D, Pérez C, Marín J. The effect of challenge method on methacholine-induced changes in sensitivity and air trapping. *Respir Med*. 2011; 105: 37-43.
34. Prieto L, López V, Catalan P, Barato D, Marín J. Modifications in forced vital capacity during adenosine monophosphate-induced bronchoconstriction in asthma: relationship with the response to methacholine and the effect of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 393-399
35. Corsico A, Pellegrino D, Lain MC, Barbano L, Brusasco V, Cerveri I. Effects of inhaled steroids in methacholine-induced bronchoconstriction and gas trapping in mild asthma. *Eur Respir J*. 2000; 15: 687-692.
36. Prieto L, Lopez V, Perez-Frances C, Marin J. Maximal degree of airway narrowing induced by methacholine and adenosine monophosphate: relationship with the decrease in forced vital capacity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 418-424
37. Sánchez-Toril F, Prieto L, Peris R, Pérez JA, Millan M, Marín J. Differences in airway responsiveness to acetaldehyde and methacholine in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 260-265.
38. Prieto L, Gutiérrez V, Morales C, Marín J. Differences in sensitivity, maximal response and position of the concentration-response cur-

ve to methacholine between asthmatics, patients with allergic rhinitis and healthy subjects. *Respir Med* 1998; 92: 88-94.

39. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1):758-65.

40. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9:247-53.

41. Porsbjerg C, Rasmussen L, Thomsen SF, Brannan JD, Anderson SD, Backer V. Response to mannitol in asymptomatic subjects with airway hyper-responsiveness to methacholine. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:22-8.

42. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: a population study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:928-32.

43. Stolz D, Anderson SD, Gysin C, Miedinger D, Surber C, Tamm M et al. Airway reactivity to inhaled mannitol in cigarette smokers: a longitudinal study. *Respir Med* 2007; 101:1470-6.

44. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009; 10:4.

45. Subbarao P, Brannan JD, Ho B, Anderson SD, Chan HK, Coates AL. Inhaled mannitol identifies methacholine-responsive children with active asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:291-8.

46. Andregnette-Roscigno V, Fernandez-Nieto M, Del Potro MG, Aguado E, Sastre J. Methacholine is more sensitive than mannitol for evaluation of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:869-71.

47. Feoktistov I, Polosa R, Holgate ST, Binggioni I. Adenosine A2B receptors: a novel therapeutic target in asthma? *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 148-153.

48. Polosa R, Rorke S, Holgate ST. Evolving concepts on the value of adenosine hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 649-654.

49. Oosterhoff Y, de Jong DS. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease is determined by smoking. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 553-558.

50. Phillips GD, Ng WH, Church MK, et al. The response of plasma histamine to bronchoprovocation with methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and allergen in atopic nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 9-13.

51. Prieto L, Gutiérrez V, Liñana J, Marín J. Bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 64-70.

52. Prieto L, Gutiérrez V, Uixera S, Bertó JM. Effect of cigarette smoking on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis. *Chest* 2003; 123: 993-997.

53. Prieto L, Gutiérrez V, Torres V, Uixera S, Marín J. Effect of salmeterol on seasonal changes in airway responsiveness and exhaled nitric oxide in pollen-sensitive asthmatic subjects. *Chest* 2002; 122: 798-805.

54. Leuppi JD, Salome ChM, Jenkins CHR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 406-412.

55. Prieto L, Bruno L, Gutiérrez V, Uixera S, Pérez-Francés C, Lanuza A, Ferrer A. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements. Predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003; 124: 1325-1333.

56. Prieto L, Ferrer A, Domenech J, Lopez V, Marín J. Predictive value of the response to inhaled adenosine 5'-monophosphate for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 351-358

