



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SUBDIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*PRUEBA DE RETO BRONQUIAL CON METACOLINA: EXPERIENCIA EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ Y REVISIÓN DE LA  
LITERATURA*

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

***PEDIATRIA***

PRESENTA

**DRA. PAMELA Saviñon TEJEDA**

DIRECTOR: DR. JAIME MARIANO DEL RIO CHIVARDI

ASESORES: DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE

DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO



MEXICO, D.F.

FEBRERO, 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTOR:

DRA. PAMELA SAVIÑON TEJEDA

DIRECTOR:

DR. JAIME MARIANO DEL RIO CHIVARDI

ASESORES:

DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE

DRA BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO

Filipenses 4:13

A DIOS que con su gracia y misericordia ha iluminado todos mis días.

A TI, que desde que sentiste mi presencia en tu interior has vivido para mí.

A mí otra bendición, fortaleza de mi corazón: MAR que me espera Y SOL que me guía.

A toda mi FAMILIA quienes con su apoyo incondicional me han hecho alcanzar mis sueños y más.

A los doctores del Río y Sierra por toda su orientación, enseñanza, apoyo y comprensión. Sin ustedes esto no sería posible. Gracias.

A los NIÑOS, que le dan sentido y propósito a todo lo que hago y que con su sonrisa hacen vibrar mi corazón.

A mi angelito de la guardia, compañero de tantas batallas.

A mis AMIGOS; esas personas especiales que me han dado tantos recuerdos irreemplazables, que han compartido mis logros y mis obstáculos: Yesica, Paola, Jocelyn y Alejandro.

## Contenido

Marco teórico.....	6
Asma.....	6
Prevalencia.....	6
Factores de riesgo.....	8
Fisiopatología.....	10
Alteraciones funcionales en el asma.....	12
Diagnóstico.....	15
Tratamiento.....	16
Antecedentes.....	18
Mecánica respiratoria.....	18
Volúmenes y capacidades pulmonares.....	18
Pruebas de función pulmonar.....	20
Espirometría.....	20
Prueba de reto con metacolina.....	23
Pruebas de función pulmonar en niños.....	28
Planteamiento del problema.....	31
Justificación.....	32
Objetivos.....	33
Metodología.....	34
Resultados.....	35
Discusión.....	49
Conclusiones.....	53
Abreviaturas.....	55
Bibliografía.....	58

---

## Marco Teórico

### **Asma**

#### Definición

Es la enfermedad pulmonar inflamatoria crónica más frecuente en la niñez, en la que dentro de su fisiopatología participan células y productos celulares, ocasionando obstrucción al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación tisular. En ocasiones se producen cambios en la estructura y función de la vía aérea, por el depósito de fibras de colágeno, a lo que se ha denominado remodelación pulmonar, la cual es irreversible.<sup>1</sup>

Debe ser vista como un síndrome, su sintomatología es homogénea pero de etiología diversa, en la que se establece una relación entre el macroambiente, huésped y microambiente.

#### Prevalencia

Desde hace más de una década se ha visto que se encuentra en un periodo de meseta, no se han presentado incrementos como en la década de los 80`s y 90`s, sin embargo existen variaciones importantes que dependen de la zona geográfica, el clima, estilo de vida y el desarrollo económico. Por ejemplo las ciudades industrializadas tienen mayor prevalencia que las zonas rurales, es más común entre los jóvenes y en el género femenino<sup>2, 3,4</sup> y en países desarrollados.<sup>5</sup>

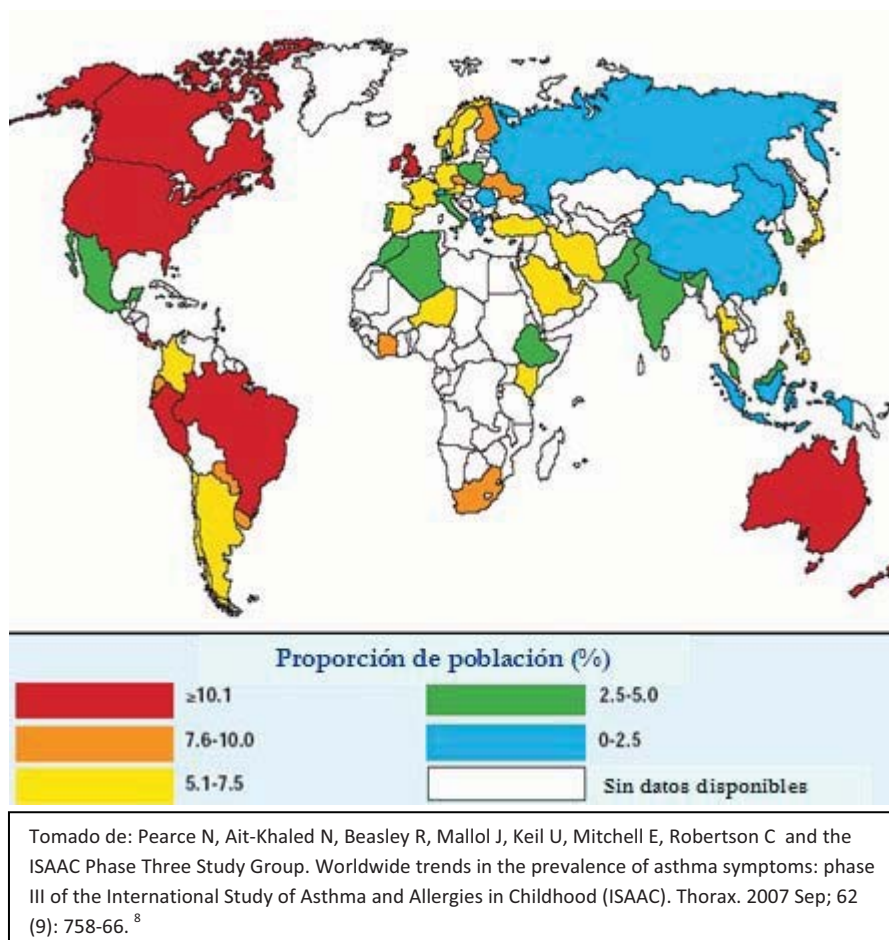
El estudio de la epidemiología del asma se ha venido haciendo desde hace más de cinco décadas, al principio con herramientas no validadas y bajo protocolos propios de cada región, sin embargo, en 1991 se creó el “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) [Estudio Internacional de Asma y Alergia en niños].<sup>6</sup> Por medio de un cuestionario estandarizado y validado

en varias idiomas, se logró unificar criterios para su diagnóstico, así como los factores de riesgo que giran a su alrededor.

La prevalencia más elevada se presenta en Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido, y por regiones, es Norte América, Europa Occidental y Parte de Sudamérica. En términos generales, el asma se presenta entre un 2.1% y hasta a 32.2% en los escolares.<sup>7</sup>

En América Latina fue entre 5.3% y 26.9% para los adolescentes (13 y 14 años), mientras que en los escolares (6 y 7 años) fue de 5.5% a 28%. Se presume que esto podría deberse a distintas influencia como los factores geográficos, demográficos o ambientales.<sup>8</sup>(Figura 1)

Figura 1. Mapa mundial con la prevalencia del asma





En México se encontró que la zona del sureste tiene la prevalencia más alta entre 10% y 12%,<sup>9</sup> y la zona Centro la más baja con 6% a 9%. En el estudio de Del Rio en la Ciudad de México, el grupo de adolescentes de 13 y 14 años fue el más afectado con una frecuencia de 9.9%, mientras que en los niños de 6 a 7 años fue de 6.8%. En general en promedio la prevalencia va entre 8 y 12%<sup>10,11</sup>

Pese a que muchos países tienen una prevalencia alta, no necesariamente son los que tienen la mayor mortalidad, en este rubro China y Rusia son los principales, con tasas entre 28 y 36.7 por 100 mil asmáticos, mientras que en Canadá y Brasil, son las más bajas (1.6 y 1.8).<sup>12</sup> La mortalidad en América Latina es más frecuente en invierno, con predominio discreto en las mujeres. En México las tasas son elevadas reportándose 14.5 por 100 mil asmáticos.<sup>13</sup>

#### Factores de riesgo

Se asocian varios factores que intervienen en el curso o presentación del asma. Entre los que destacan los factores genéticos, atopia, contaminación ambiental, alimentación, uso de antibióticos e infecciosos, ocupacionales, que actúan por diferentes vías para producir el mismo efecto: inflamación celular, incremento de la respuesta bronquial y obstrucción al flujo aéreo.<sup>14</sup>

Se han identificado genes candidatos para el asma y la atopia, localizados en diversos locus, capaces de codificar los productos de las respuestas inflamatorias, hiperreactividad de la vía aérea, producción de anticuerpos específicos contra alérgenos y el tipo de respuesta celular. Estas respuestas están influenciadas por el ambiente.<sup>15</sup>

Uno de los sitios más importantes para el asma y alergia está localizado en el cromosoma 5 locus 31-33, el cual es conocido como el “*cluster*” genético de la interleucina 4 (IL 4) y podrían ser importante en el desarrollo o progresión de la inflamación, ya que, induce la síntesis de inmunoglobulina E (IgE) y la

diferenciación de las células T a un fenotipo Th2.<sup>16</sup> También se ha sugerido una relación con el gen que codifica el adrenoreceptor Beta 2, que está localizado en 5q32.<sup>17</sup> Se ha advertido de la mutación del gen que codifica el receptor de alta afinidad para IgE (Leu 181) localizado en el cromosoma 11q13, como causante de la enfermedad.<sup>18</sup> El cromosoma 6 contiene los genes que codifican el complejo de histocompatibilidad mayor (CHM), que se asocia a respuestas específicas contra alérgenos, determinantes de la enfermedad atópica.<sup>19</sup> Los genes que codifican el antígeno leucocitario humano (HLA) son importantes ya que se ha relacionado con el asma secundario a exposición a sustancias químicas.<sup>20</sup>

La sensibilización alérgica se ha asociado con el asma en al menos el 50% de los casos, por lo que es de suma importancia determinar si es un factor coexistente, entendiendo por sensibilización la capacidad que tiene el individuo para producir IgE específica en contra de algún antígeno en particular.<sup>21</sup> Existen ciertos rasgos inmunológicos que indican qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar asma desde el nacimiento, como los niveles elevados de IgE en sangre del cordón o Interleucina 13 (IL 13) incrementada al nacimiento.<sup>22</sup>

Se ha encontrado relación entre los recién nacidos con menos de 1500 gramos y el desarrollo de asma y enfermedades alérgicas. El mecanismo parece ser originado por la reducción en el tamaño y el calibre de la vía aérea, aumentando la susceptibilidad por los alérgenos y para padecer infecciones virales.<sup>23</sup>

Por otro lado la alimentación con leche materna se ha asociado con disminución de sibilancias recurrentes, dermatitis atópica y alergia a alimentos, y se ha documentado un papel protector en el desarrollo de asma sobre todo si la lactancia se prolonga y la ablactación es tardía.<sup>24</sup>

La asociación entre asma y obesidad es cada vez más frecuente. Los niños con obesidad tienen dos veces más riesgo de desarrollar asma que los no obesos.

25

Las infecciones del aparato respiratorio causadas por Chlamydia y Mycoplasma se han implicado en la patogénesis del asma. Así como algunos virus que son responsables del inicio del cuadro y juegan un rol significativo en las exacerbaciones agudas.<sup>26 27</sup>

Enfermedades como la dermatitis atópica y la rinitis alérgica son consideradas actualmente factores de riesgo.<sup>28</sup> El medio ambiente puede ser un factor protector o de riesgo para asma. Se han implicado diversos estímulos intra y extradomiciliarios como el polvo casero, ácaros, esporas de hongos, epitelios de mascotas, pólenes de árboles, plantas y malezas.<sup>29</sup>

Se ha demostrado que los contaminantes como la combustión de diesel, el ozono y las partículas suspendidas, son agentes que coadyuvan a la sensibilización alérgica o actúan como desencadenantes de exacerbaciones.<sup>30</sup> El tabaquismo materno es un factor de riesgo para la presencia de sibilancias durante la infancia y para que el cuadro sea persistente.<sup>31</sup>

### Fisiopatogenia

La inflamación de la vía aérea es un proceso complejo que se inicia después de un estímulo desencadenante en el cual las células liberan una gran cantidad de sustancias inflamatorias que activan nuevos tipos celulares y perpetúan la respuesta inicial. La alergia está regulada por una respuesta adaptativa que se divide de acuerdo con la producción de citocinas de los linfocitos CD4 cooperadores en Th1 y Th2.<sup>32</sup>

La vía de señalización Th1 es estimulada por patógenos como virus y bacterias y se caracteriza por la producción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) e Interleucina 2 (IL 2). La vía Th2 se ve estimulada por alérgenos y parásitos. La inflamación resultante será regulada por varias citocinas como IL 4 e IL 5. La expresión del perfil químico de cada una de las vías es inhibitoria de la otra.<sup>33</sup>

Cuando un sujeto no alérgico se expone a un antígeno, desencadena una respuesta inmunológica protectora con producción de inmunoglobulina G (IgG) e interferón gamma, mientras que el alérgico produce IgE alérgeno específica y citocinas inflamatorias. Si el paciente alérgico se expone a un alérgeno y este le ocasiona manifestaciones clínicas, se debe a la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos. En la fase temprana lo principal será el espasmo del músculo liso bronquial, mientras que en la tardía la inflamación será lo más importante.<sup>34</sup>

Muchas estirpes celulares participan en este proceso liberando sustancias proinflamatorias o enzimas proteolíticas que dañarán directamente el epitelio bronquial. El inicio de la respuesta origina la activación y liberación de mediadores, lo cual se denomina “cascada alérgica”.<sup>35</sup>

La IgE es un receptor específico de antígenos que se posa sobre la membrana celular estimulando la producción y liberación de sustancias inflamatorias. Su síntesis se inicia después de la exposición repetida a un alérgeno para ser llevada a los nódulos linfáticos que es donde se imprime la memoria inmunológica.

El mastocito tiene un papel muy importante en la respuesta alérgica temprana, la cual dependerá de la presencia de IgE específica en su superficie, misma que se une al alérgeno y condiciona la liberación de histamina, ácido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos), también interleucinas como Interleucina 1 (IL 1), IL 2, Interleucina 3 (IL 3), IL 4,

Interleucina 5 (IL 5), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) , interferón gamma y FNT alfa.<sup>36</sup>

El daño producido sobre el epitelio de la vía aérea estimula la generación de factores de crecimiento fibrolinfoproliferativos y profibrogénicos. Estos promueven la proliferación y diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos para secretar colágeno intersticial y son mitógenos para músculo liso y células endoteliales, causando los cambios estructurales que se observan en los pacientes asmáticos (remodelación pulmonar).<sup>37</sup>

El eosinófilo contiene en su interior gránulos con enzimas proteolíticas, como la proteína básica mayor, que daña el epitelio de la vía aérea de manera directa, intensificando la respuesta bronquial y estimula la de granulación de basófilos y mastocitos. El macrófago capta, procesa y presenta los alergenos a los linfocitos T; de este modo, los activa, para que a su vez liberen citocinas inflamatorias. Poseen la capacidad de migrar a los sitios de la reacción inflamatoria donde secretan leucotrienos, factor activador de plaquetas (FAP) y óxido nítrico (NO). Esto produce daño directo sobre el epitelio e inflamación crónica.<sup>38</sup>

Los neutrófilos son capaces de secretar citocinas proinflamatorias [FNT alfa, IL 1, Interleucina 6 (IL 6)] hematopoyéticas [IL 3, GM CSF] y quimosinas [ Interleucina 8 (IL 8)] las cuales reclutan células inflamatorias y promueven una respuesta en cascada. La activación inadecuada de neutrófilos produce un extenso daño tisular.<sup>39</sup>

Las citocinas son moléculas glucoproteicas solubles, secretadas por diferentes tipos de células, las cuales se unen a los receptores de membrana en las células blanco iniciando la activación celular. Esto requiere de la acción de factores de transcripción y activación localizados en el citoplasma como la familia de Janus kinasas (JAK) y STAT (signal transducers and activators of transcription).

Las poblaciones de linfocitos T CD4 pueden adoptar un patrón de producción de citocinas Th1, Th2 o Th0 que produce ambos patrones.<sup>40</sup>

#### Alteraciones funcionales en el asma

Existe obstrucción del flujo aéreo resultante de la combinación de factores estructurales y funcionales. Las vías aéreas de los asmáticos presentan aumento de la masa de músculo liso bronquial secundario a hipertrofia e hiperplasia celular. El broncoespasmo es la respuesta súbita que tiene como vía efectora el músculo liso bronquial y genera la contracción del mismo ante diversos estímulos ocasionando el estrechamiento de la vía aérea con disminución del flujo.<sup>41</sup>

El principal estímulo neural broncoconstrictor es la acetilcolina ya que toda la vía aérea está inervada por terminales vagales. Su sistema broncodilatador es el inhibidor no adrenérgico no colinérgico (iNANC) con sus principales neurotransmisores el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el NO.<sup>42</sup>

La vía aérea modifica su calibre en respuesta a diferentes estímulos. La hiperreactividad bronquial (HRB) en pacientes asmáticos ocurre ante estímulos químicos o físicos, tales como, metacolina, adenosina, ejercicio e hiperventilación así como soluciones hipotónicas e hipertónicas. Se encuentra presente en el 80% de los pacientes con antecedentes relevantes como la presencia de enfermedades atópicas como rinitis e historia familiar de asma y se puede demostrar en casi todos los pacientes con asma sintomáticos.<sup>43</sup>

La HRB se caracteriza por ser transitoria e inducible. Mejora de manera rápida posterior a la administración de broncodiladores inhalados.<sup>44</sup> Los pacientes con HRB tienen una disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>) de 20% ante la exposición controlada a estímulos que no se presenta en sujetos que no cursen con ella. Los pacientes asintomáticos con HRB suelen desarrollar asma en un lapso de 2 años posteriores a la detección de la misma y

en un mayor grado que otros sujetos, de igual modo que los pacientes con enfermedad crónica presentan una respuesta mayor.<sup>45</sup>

La intensidad de la HRB se correlaciona con la gravedad del asma, de acuerdo al tratamiento requerido para controlarlo, la variabilidad en el flujo espiratorio pico (FEP) y la mejoría en el VFE<sub>1</sub> luego de la inhalación de broncodilatadores. El asma se identifica por la presencia de obstrucción reversible al flujo aéreo. En algunos pacientes existe un componente de obstrucción irreversible probablemente resultante de la persistencia de la enfermedad. La medición de la HRB se hace con pruebas de reto bronquial midiendo la obstrucción al flujo aéreo mediante el uso de las pruebas de función pulmonar.<sup>46</sup>

Es característica la presencia de tapones mucosos que incrementan la obstrucción y se pueden extender a los bronquiolos. El engrosamiento de la vía aérea se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Este resulta de un incremento en la mayoría de los compartimientos incluyendo músculo liso, epitelio, submucosa, adventicia y glándulas mucosas. La inflamación es una de las principales características del asma. El patrón inflamatorio varía dependiendo de si la enfermedad se encuentra en estado agudo, crónico o en remodelación. Su intensidad determinará la respuesta al tratamiento. Existe una reacción multicelular compuesta principalmente por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y otras células como macrófagos y células dendríticas. Se ha considerado la lesión del epitelio bronquial una característica del asma de larga evolución.<sup>47</sup>

El proceso de remodelación en el asma está mediado principalmente por el fibroblasto. Al ser estimulado por las células inflamatorias produce una gran cantidad de citocinas y factores de crecimiento e induce la síntesis de ácido hialurónico y otros proteoglicanos de la matriz extracelular (MEC). La acción de estos factores induce la transformación mitótica de los fibroblastos en miofibroblastos, los cuales tienen mayor capacidad contráctil. De este modo durante la remodelación de la vía aérea coexisten fenómenos que tienden a

agravar la obstrucción y la hiperreactividad bronquial. También existe angiogénesis durante la reconstrucción de la vía aérea, infiltración vascular y vasodilatación, los cuales pueden ser resultado del daño directo sobre el epitelio.

48

## Diagnóstico

Debe basarse en la historia clínica y el examen físico. Los estudios complementarios de función pulmonar sirven como apoyo diagnóstico y son confirmatorios. Existen pacientes en los cuales no queda establecido con claridad el diagnóstico en base a la historia clínica que presentan. Todos los niños cursan con tos en algún momento de su vida y cerca del 50% presentan episodios de sibilancias antes de llegar a la edad escolar lo que dificulta el diagnóstico.<sup>49</sup>

El cuadro clínico está caracterizado por tos, sibilancias y en casos graves, dificultad respiratoria. Es de carácter episódico cursando con crisis que ceden espontáneamente o mediante tratamiento farmacológico. El cuadro crónico tiene síntomas constantes con exacerbaciones esporádicas.

En los lactantes y preescolares es difícil reconocer los síntomas, en parte debido a que la historia clínica se realiza en tercera persona y el cuadro puede ser confuso. Los adolescentes presentan mayor gravedad en comparación con los demás grupos pediátricos con una mayor prevalencia en el sexo femenino. Esto se debe a la negación de la enfermedad y el mal apego al tratamiento que se observa en este grupo etario.<sup>50</sup>

De acuerdo a la Iniciativa Global para el Asma (GINA) 2009<sup>51</sup> del Instituto de Corazón, Sangre y Pulmón de Estados Unidos se debe considerar el diagnóstico de asma cuando el paciente ha tenido un ataque o ataques recurrentes de sibilancias, tos nocturna, con sibilancias después de realizar ejercicio o sin él, opresión torácica o tos posterior a la exposición a alérgenos aéreos y contaminantes, cuando presenta infecciones de vías aéreas “que afectan



el pecho” o tardan más de 10 días en remitir y si los síntomas mejoran con el tratamiento adecuado para asma.

Durante las crisis se pueden realizar radiografías posteroanterior y lateral de tórax donde se verán datos de atrapamiento de aire como son abatimiento del diafragma, incremento en el diámetro anteroposterior y horizontalización de los arcos costales. En los cuadros de mayor evolución puede haber cambios inflamatorios peribronquiales y atelectasias en el lóbulo medio del pulmón derecho. Aunque no está indicado de manera rutinaria la realización de radiografías.<sup>52</sup>

Adicionalmente se pueden realizar pruebas de función pulmonar y pruebas de reto bronquial. Estas se discutirán de manera detallada más adelante.

## Tratamiento

Su base se fundamenta en la terapia antiinflamatoria temprana para tratar de revertir o suprimir la inflamación concomitante.

Según la GINA 2009 de acuerdo al tratamiento se define de la siguiente manera:

- Controlado: presenta síntomas diurnos 2 veces o menos a la semana, no presenta limitación de las actividades, no presenta síntomas nocturnos ni despertares, requiere tratamiento de rescate 2 veces o menos a la semana y la función pulmonar (VEF<sub>1</sub> o FEP) es normal.
- Parcialmente controlado: presenta síntomas diurnos más de 2 veces a la semana, presenta cualquier limitación de las actividades, presenta cualquier síntoma nocturno o despertares, requiere tratamiento de rescate más de 2 veces a la semana y la función pulmonar (VEF<sub>1</sub> o FEP) es <80% del valor predicho o el mejor del paciente si se conoce.

- No controlado: Presenta 3 o más características del asma parcialmente controlada en cualquier semana.

El tratamiento depende del estadio del paciente, se han definido cinco pasos terapéuticos, iniciando con broncodilatadores por razón necesaria e incrementa medicamentos hasta lograr el control, incluyendo esteroides tópicos, broncodilatadores de acción prolongada, antileucotrienos, xantinas, esteroide sistémico, y anti IgE. La terapia es sumatoria, no se suspenden ni se cambian medicamentos si la respuesta no es la adecuada.<sup>51</sup>

## Antecedentes

### Mecánica de la respiración

Los pulmones y la pared torácica son estructuras elásticas. Hay una capa delgada de líquido entre los pulmones y la pared torácica. Los pulmones se deslizan fácilmente dentro de esta pero resisten separarse de ella en la misma forma en que dos piezas húmedas de vidrio se deslizan entre sí. La presión en el “espacio” entre los pulmones y la pared torácica (presión intrapleural) es subatmosférica. Al final de la espiración, la tendencia de los pulmones a retraerse de la pared torácica es equilibrada por la tendencia de la pared torácica a retraerse en dirección opuesta. Si la pared torácica se abre, los pulmones se colapsan, y si los pulmones pierden su elasticidad, el tórax se expande y adquiere forma de barril.

La inspiración es un proceso activo. Tras la contracción de los músculos inspiratorios aumenta el volumen intratorácico. Aumenta la presión intratorácica, se expanden los pulmones, la presión en las vías respiratorias se vuelve ligeramente negativa y fluye aire al interior de los pulmones. Al finalizar la inspiración, la retracción de los pulmones retrae el tórax y se equilibran las presiones de retracción de los pulmones y de la pared torácica. La presión en las vías respiratorias se vuelve ligeramente positiva y el aire fluye fuera de los pulmones.

### Volúmenes y capacidades pulmonares

El volumen de gas en los pulmones depende de la mecánica, de la pared torácica y de la actividad de los músculos respiratorios. Su medición hace referencia al cálculo de una serie de parámetros que pueden variar en procesos fisiológicos y patológicos.

Para el estudio de la estática de los gases se han definido cuatro volúmenes y cuatro capacidades pulmonares: (Figura 2) <sup>53</sup>

**Volumen Corriente (VC):** Es la cantidad de aire que entra y sale del pulmón con cada respiración normal. En el adulto se calcula que es de 500 ml por respiración y puede aumentar durante el ejercicio. En los niños, debido al tamaño de la caja del tórax, varía de acuerdo a la edad y el peso.

**Volumen residual (VR):** Es la cantidad de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima.

**Volumen de reserva espiratoria (VRE):** Es la cantidad máxima de gas exhalado partiendo de una espiración normal.

**Volumen de reserva inspiratoria (VRI):** Es el volumen de gas inhalado durante una inspiración máxima la cual empieza al final de una inspiración normal.

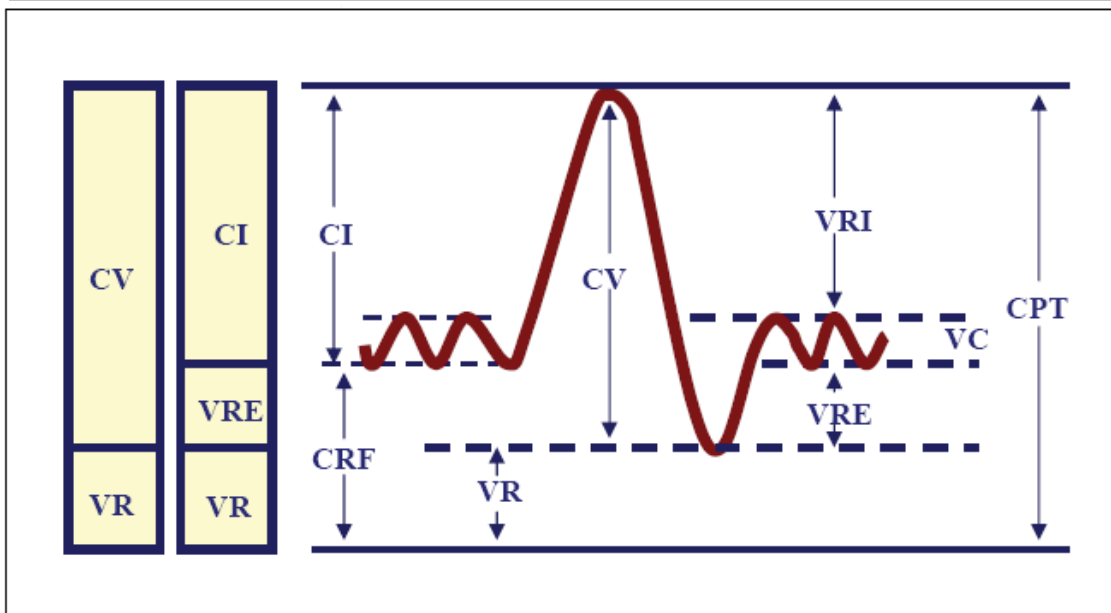
**Capacidad inspiratoria (CI):** Es la cantidad de aire inspirado después de una espiración normal. Es la suma de VRI y VC.

**Capacidad vital (CV):** Es la cantidad de aire exhalado después de una inspiración máxima.

**Capacidad residual funcional (CRF):** Es el volumen de gas que queda en los pulmones después de una espiración normal. Es la suma del volumen de reserva espiratorio (VRE) y el volumen residual (VR). La CRF aumenta con la edad y en aquellas patologías obstructivas que cursan con atrapamiento de aire y puede disminuir en los procesos restrictivos.

**Capacidad pulmonar total (CPT):** Es el volumen total de aire en los pulmones después de una inspiración máxima. Es la suma de cuatro volúmenes (VC, VR, VRI, VRE). Esta puede ser normal o estar aumentada en enfermedad pulmonar obstructiva y disminuida en enfermedades restrictivas o desordenes neuromusculares.

Figura 2. Volúmenes y capacidades pulmonares.



Tomado de: Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005 Jul ; 26 (1): 153-61.<sup>57</sup>

Existen varias formas para medir los volúmenes y las capacidades pulmonares, todas ellas dependen de instrumentos especiales, los más utilizados son el espirómetro y el pletismógrafo.<sup>54</sup>

### Pruebas de función pulmonar

Los lineamientos para la realización de las pruebas de función pulmonar (PFP) están dictados por la Asociación Americana de Tórax (ATS) y las mediciones son de acuerdo a la Organización Internacional de Estándares (ISO).

### Espirometría

Es una prueba fisiológica que mide como un individuo inhala o exhala volúmenes de aire en función de tiempo. La principal forma de medida es la unidad flujo/volumen. Con esta prueba se pueden medir y calcular una serie de

parámetros respiratorios, entre los que destacan, CVF, VEF<sub>1</sub> que es el volumen entregado en el primer segundo de después de una inspiración máxima e inmediata exhalación forzada continua, hasta expulsar el VRE. Otras medidas son VEF 25-75, que mide el volumen espiratorio forzado durante la espiración y el FEP, entre otros.

Para su realización es necesario cumplir con criterios de desempeño que abarcan la validación del equipo, el control de calidad, las maniobras aplicadas a los pacientes, los procedimientos de medición, la aceptabilidad, repetibilidad, valores de referencia e interpretación seguido de una valoración clínica y de la calidad con retroalimentación a quien haya aplicado la prueba.<sup>56</sup>

La precisión es la similitud entre el resultado de una medición y el valor convencional real. La repetibilidad es la similitud entre los resultados de mediciones subsecuentes del mismo parámetro sujeto a las siguientes condiciones: mismo método, mismo observador, mismo instrumento, misma localización, mismas condiciones de uso repetidos sobre un periodo corto de tiempo. La reproductibilidad es la similitud entre los resultados de mediciones sucesivas del mismo parámetro donde las mediciones individuales no se realizaron en las mismas condiciones.

El equipo a emplearse debe ser capaz de acumular volúmenes por más de 15 segundos y medir volúmenes de más de 8 litros con una veracidad de al menos  $\pm 3\%$  o  $\pm 0.050$  litros. Se debe observar la gráfica de flujo/volumen así como la de volumen/tiempo para valorar la calidad de cada maniobra.<sup>57</sup>

Para llevar a cabo el procedimiento se debe realizar en una sola maniobra consistente en una inspiración completa rápida hasta la capacidad pulmonar total por la boca, luego insertar el aparato en la boca y, sin pausas, realizar una espiración con su máxima fuerza hasta que no pueda expulsar más gas, seguido por una inspiración máxima rápida. El técnico debe demostrarle al paciente como se hace previamente. El sujeto debe inhalar rápida y completamente colocar el

tubo de respiración en la boca asegurándose de sellar la pieza de boca con los labios y sin ocluirla con la lengua y realizar la maniobra. Es necesario incentivar al paciente a lo largo del procedimiento.<sup>58</sup>

Para la evaluación de las maniobras se toma en cuenta como inicio de la prueba el “nuevo tiempo cero” que se define por extrapolación desde el punto más empinado de la curva volumen/tiempo. Una buena maniobra se traduce en un volumen extrapolado <5% de la CVF o de 0.150 litros. Para el final de la prueba se toma en cuenta que el sujeto no pueda continuar la exhalación o que la curva volumen/tiempo no muestre cambios en volumen (<0.025 litros) durante >1 segundo. Que el paciente haya intentando exhalar por >3 segundos en niños < de 10 años y por >6 segundos en niños > de 10 años.<sup>59</sup>

Para la selección de los resultados se debe medir la CVF y el VEF<sub>1</sub> en al menos 3 curvas que tengan un inicio de la prueba aceptable y no tengan artefactos como tos. Se debe considerar la mayor CVF y el mayor VEF<sub>1</sub> aún si no provienen de la misma curva. Con frecuencia se realiza una demostración de la reversibilidad de la limitación del flujo aéreo con la administración de medicamentos. El medicamento de elección depende del objetivo de la prueba. Si la meta de la prueba es determinar si la capacidad pulmonar del paciente puede mejorar con tratamiento adicional a su terapéutica regular entonces no debe suspenderlos antes de la prueba, si el objetivo es determinar la limitación reversible al flujo aéreo entonces se debe suspender todo el tratamiento antes de la espirometría.<sup>60</sup>

Después de que se hayan seleccionados las curvas aceptables se puede administrar 100ug de salbutamol en una inspiración profunda (CI), con espaciador de volumen, sosteniendo la respiración de 5 a 10 segundos y exhalando. Se administran hasta 4 dosis separadas (dosis total 400 ug) en intervalos de 30 segundos.<sup>54</sup>

## Prueba de reto con metacolina

Las pruebas de reto bronquial se han utilizado tanto en el ámbito clínico como de investigación desde hace más de 20 años. La hiperreactividad de la vía aérea es uno de los parámetros existentes en todo asmático, sin embargo hay pacientes en los que la reversibilidad de la vía aérea es inferior al 12%, pero su sintomatología es muy sugestiva de asma, haciendo posible una entidad patológica llamada hiperreactividad bronquial, para la cual se requiere aplicar la prueba de reto con metacolina (PRM).<sup>61</sup>

La calidad de la prueba depende de la capacidad del paciente para desarrollar maniobras espirométricas aceptables. Se deben tomar precauciones para garantizar la seguridad del paciente. Debe ser realizada por personal capacitado en el manejo del broncoespasmo y con conocimientos de reanimación.

Para asegurar resultados validos se deben descartar patologías que puedan contraindicar la prueba y suspender los factores que disminuyen la respuesta bronquial, como broncodilatadores y alimentos como café y chocolate. De igual modo eliminar aquellos factores que pudieran incrementar la respuesta como la exposición a alergenos o humo de tabaco.<sup>62</sup>

La metacolina (cloruro acetyl-beta-methylcolina) es un derivado sintético del neurotransmisor acetilcolina con efecto broncoconstrictor parasimpático mimético que se metaboliza más despacio por la colinesterasa y cuyos efectos se pueden revertir o disminuir con atropina u otros agentes anticolinérgicos. Esta se encuentra disponible como un polvo cristalino preempacado en frascos de 100mgs. Su preparación implica diluirla en solución salina estéril y mantenerla refrigerada a 4 grados Celsius. Previo a la prueba debe adquirir la temperatura ambiente.

La PRM está indicada cuando hay una real posibilidad de asma y no se ha logrado establecer o eliminar el diagnóstico con métodos tradicionales en especial



la espirometría. Cuando los síntomas incluyen sibilancias, disnea, opresión torácica o tos en ausencia de exposición al aire frío, después del ejercicio, durante infecciones de la vía aérea, posterior a exposición ocupacional a inhalantes y posterior a exposición a alérgenos u otros desencadenantes. También puede ser útil para evaluar el asma ocupacional, determinar el riesgo relativo de desarrollar asma, valorar la gravedad del asma y la respuesta al tratamiento.<sup>61</sup>

Existen 2 protocolos recomendados por la American Thoracic Society (ATS):

- **Protocolo de respiración corriente:** Se basa en el protocolo recomendado por la Sociedad Torácica Canadiense.<sup>63</sup>

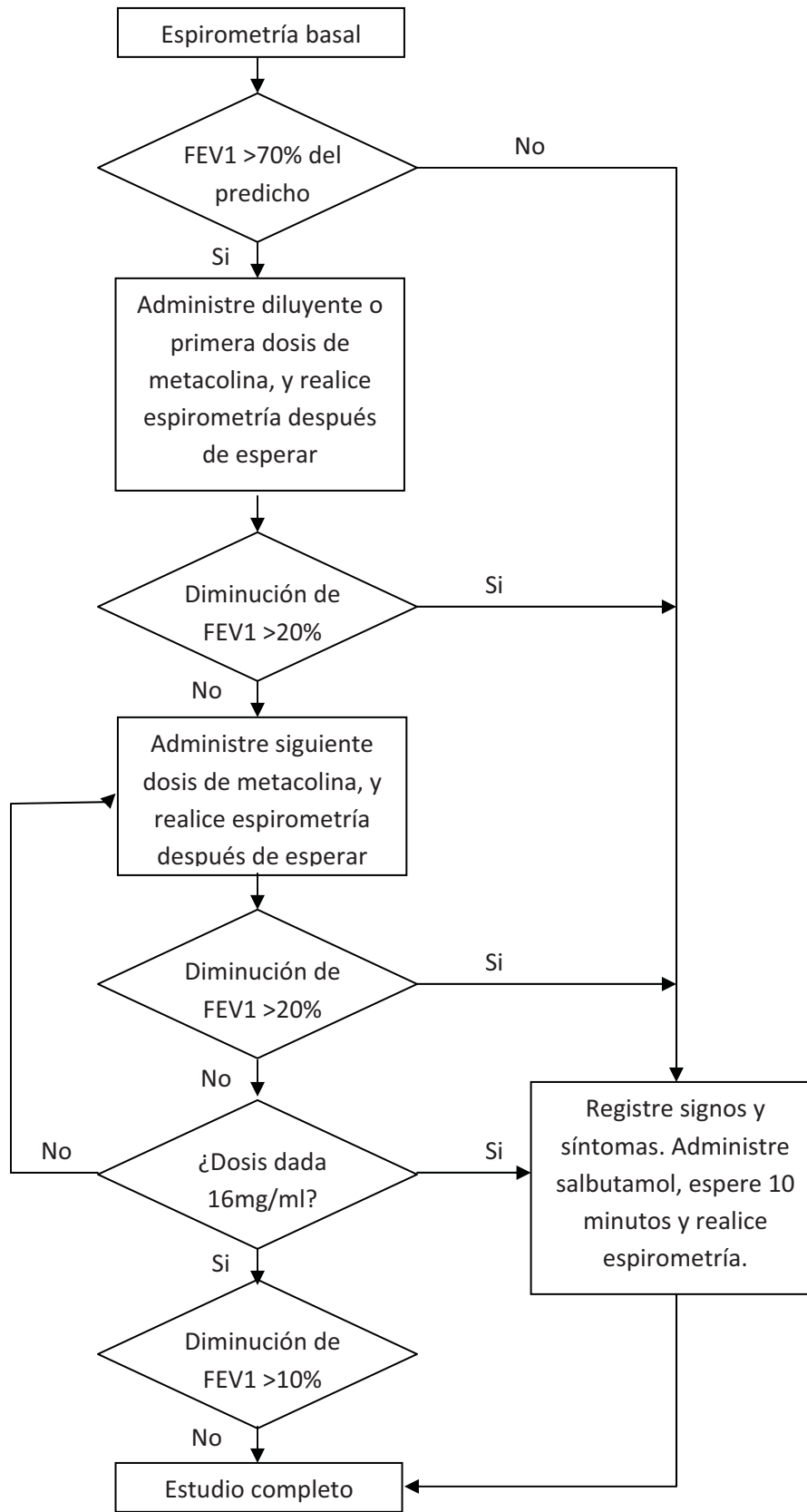
Se preparan 10 concentraciones de metacolina (0.03, 0.06, 0.12, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 8, 16 mg/ml) y se refrigeran. Treinta minutos antes de la prueba se deben llevar a temperatura ambiente. Se realiza una espirometría basal y se calcula una caída del 20% en VEF<sub>1</sub> (VEF<sub>1</sub> basal x 0.8). Se insertan 3 mls de la primer concentración en un nebulizador con una jeringa estéril, regulando el aire comprimido para nebulizar a 50lb/pulg<sup>2</sup> y ajustando el dosificador para que entregue 0.13 ml/min. Se indica al paciente que se relaje y respire normalmente durante los próximos 2 minutos, usando un clip nasal. Automáticamente a los 2 minutos se apaga el dosificador y se mide el VEF<sub>1</sub> a los 30 y 90 segundos después de haber completado esta, si se obtiene un VEF<sub>1</sub> con la calidad adecuada en no más de 4 maniobras espiratorias, después de cada dosis, se avanza a la siguiente concentración. El tiempo entre cada nebulización, incluyendo las espirometrías no debe exceder los 5 minutos. Para continuar con la siguiente concentración es indispensable que el VEF<sub>1</sub> tenga una disminución <20% del basal. Nuevamente se toman 3ml de la siguiente concentración y se procede igual. Si la caída es >20% se suspende la prueba, se evalúa al paciente y se administra salbutamol. Midiendo el VEF<sub>1</sub> a los 10 minutos.

- **Protocolo de 5 respiraciones:** Se presenta como alternativa por la Sociedad Respiratoria Europea.<sup>64</sup>

Se preparan 5 concentraciones de metacolina (0.062, 0.25, 1, 4, 16mg/ml) y de manera opcional hasta 32mg/ml, son refrigeradas al igual que la anterior y también se llevan a temperatura ambiente previo a la prueba y se mide el VEF<sub>1</sub> basal. El paciente permanece sentado con un clip nasal. Se colocan 2 mls de la concentración inicial en el dosificador con una jeringa estéril. Se le pide que mantenga el dosificador en la boca y que inhale profundamente en aproximadamente cinco segundos, mantenga la respiración durante cinco segundos más y exhale lentamente. Esta maniobra se repite en cinco ocasiones, en menos de dos minutos. Los dosificadores se activan automáticamente al momento de la inspiración, para nebulizar el medicamento deseado y se inactivan en la exhalación. Se mide el VEF<sub>1</sub> 30 y 90 segundos después.

Si la caída es >20% se suspende la prueba, se evalúa al paciente y se administra salbutamol. Midiendo el VEF<sub>1</sub> a los 10 minutos. En caso contrario se procede con la siguiente concentración. (Figura 3)

Figura 3. Secuencia para realizar la prueba de reto con metacolina.



Ambas pruebas se pueden iniciar con una dosis de diluyente para familiarizar al paciente con el procedimiento. Si el VEF<sub>1</sub> cae más del 20% después de la inhalación con el diluyente (NaCl al 0.9%) no se realiza prueba. El cambio en el VEF<sub>1</sub> es el principal resultado de la prueba. Se puede realizar una pletismografía para medir la resistencia de la vía aérea como punto de corte alternativo tras la administración de metacolina en pacientes que no pueden realizar maniobras de espirometría aceptables. También se ha utilizado en niños la medición transcutánea de oxígeno (PtcO<sub>2</sub>) como punto de corte en la prueba ya que no requiere su cooperación pero solo debe hacerse en laboratorios experimentados.<sup>65</sup>

Para interpretar la prueba utilizamos la PC<sub>20</sub> (Concentración provocativa o bien concentración de metacolina que causa una caída de 20% en el VEF<sub>1</sub>). En los estudios iniciales se reportó que cuando es menor a 8mg/dL tiene una sensibilidad para el diagnóstico de asma de 100%, especificidad de 93% y valores predictivo positivo de 29% y negativo de 100%.<sup>66</sup> Si no hay caída del VEF<sub>1</sub> de 20% después de la mayor concentración (16mg/ml) entonces se reporta PC<sub>20</sub> >16mg/ml.

Para el cálculo gráfico manual de la PC<sub>20</sub> como un porcentaje del valor de referencia en cuanto al cambio del VEF<sub>1</sub> se grafica en la ordenada en contra de la concentración logarítmica en la abscisa con la siguiente ecuación:

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[ \log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

C<sub>1</sub>= penúltima concentración de metacolina (concentración precedente a C<sub>2</sub>).

C2= concentración final de metacolina (concentración resultante en una Caída de 20% o más del VEF1).

R1= porcentaje de caída en el VEF1 después de C1.

R2= porcentaje de caída en el VEF1 después de C2.

Cuando utilizamos el método dosimétrico se expresa la PD20: dosis acumulativa de alérgeno que produce una caída del VEF<sub>1</sub> del 20% con respecto al valor del VEF<sub>1</sub> basal. Este dato objetivo se suele expresar en forma de unidades inhaladas que son unidades arbitrarias. De este modo se considera que 1 unidad inhalada equivale a 1 respiración de 1 PNU/ml (Unidad proteica nitrogenada/ml), o bien a 1 respiración de 1:5000 Peso/Volumen o bien a 1 respiración de 1UB/ml (Unidad Bioequivalente/ml).<sup>67</sup>

De acuerdo a la ATS en función de la PC20 la HRB se clasifica en: >16: respuesta bronquial normal, 4.0 a 16: hiperreactividad bronquial límite, 1.0 a 4: hiperreactividad bronquial leve, <1.0: hiperreactividad bronquial de moderada a grave.<sup>61</sup>

#### Pruebas de función pulmonar en niños

En niños mayores la medición de la función pulmonar es integral para el entendimiento de la fisiología respiratoria y para la valoración clínica. Las PFP para los lactantes y niños menores de 2 años se usan para la investigación y como herramientas clínicas. Los niños de 2 a 6 años representan uno de los mayores retos clínicos en la valoración de la función pulmonar. La importancia de estudios continuos longitudinales de la función pulmonar desde el nacimiento y durante la infancia no debe ser subestimada en la comprensión de la evolución e historia natural de la enfermedad.<sup>68</sup>

Los preescolares no son capaces de realizar las maniobras fisiológicas necesarias de manera voluntaria y en ellos no es posible la sedación como en el caso de los lactantes y, de todos modos no ofrecería datos fisiológicos relevantes para el manejo por lo cual no sería ético. Adicionalmente el equipo utilizado para realizar las pruebas está diseñado para individuos mayores y de mayor superficie corporal lo cual causaría impacto en las mediciones de la función pulmonar en niños menores.<sup>69</sup>

La PFP ideal para los preescolares sería aquella que se pueda aplicar a cualquier edad para que se realicen estudios longitudinales monitorizando a cada niño desde la infancia hasta la vida adulta, sea fácil de realizar, segura, reproducible, suficientemente sensible para detectar cambios con el crecimiento y distinguir entre la salud y la enfermedad y aceptable tanto para el sujeto como para sus padres.

Uno de los retos más comunes se presenta en la espirometría ya que los niños pueden soplar fuerte o prolongado, pero casi nunca pueden realizar ambas maniobras en simultáneo para lograr la espiración forzada. Se ha visto que los niños pueden completar la espiración forzada en menos de 1 segundo.<sup>70</sup> También hay implicaciones fisiológicas, se ha demostrado que el VEF<sub>1</sub> en niños de 5 a 6 años es de 90 a 95% y es aún mayor en niños menores.<sup>71</sup>

Aunque las pruebas de reto para demostrar HRB en preescolares son posibles, la plausibilidad de pruebas farmacológicas en niños menores de 5 años como una herramienta clínica más allá de un laboratorio de investigación aún no se ha reportado. Nuevas propuestas incluyen el uso de programas interactivos que incluyan juegos en los cuales las metas se alcancen realizando una espiración forzada.

Se reconoce que los patrones de flujo durante una espiración corriente pueden variar en adultos y niños con problemas respiratorios, ya sea que se examinen en función de flujo-tiempo o flujo-volumen. Sin embargo es poco factible

porque se requiere un patrón respiratorio natural y estable lo cual se dificulta por la no familiaridad del entorno y el respirar a través de una mascarilla facial o pieza de boca.<sup>72</sup>

El análisis de los movimientos toracoabdominales (ATA) examina el grado de asincronía entre la movilidad de la pared torácica y el abdomen en niños cuando aumenta el esfuerzo respiratorio. En ese sentido el ATA aumenta con el incremento de la resistencia respiratoria, con la disminución de la distensibilidad pulmonar e incremento de la misma en la pared torácica. Sin embargo al igual que el análisis del volumen corriente este método es un medidor indirecto de la función pulmonar. Otro método para evaluar la función pulmonar es el de la técnica de interrupción del flujo aéreo en preescolares. Se realiza con una interrupción súbita del flujo aéreo a nivel de la boca con lo que la presión alveolar y la presión en la boca se equilibrarán rápidamente. La resistencia al interrumpir ( $R_{int}$ ) se define como esta presión dividida por el flujo aéreo medido inmediatamente antes de la interrupción. Sin embargo al no estar estandarizada hace que los resultados obtenidos no sean comparables. Aunque se han demostrado su utilidad en la evaluación de la respuesta de la vía aérea a la metacolina.<sup>73</sup>

La técnica de oscilación forzada (TOF) es una maniobra simple que se realiza durante la respiración corriente al aplicar una onda de presión externa, usualmente en la boca, y la resultante relación presión- flujo, se analiza en términos de impedancia respiratoria. Es de utilidad en niños pequeños ya que no requiere cooperación activa y es no invasiva. Sin embargo presenta desventajas como la incapacidad de respirar sin una fuga en la pieza de boca y la dificultad para respirar en contra de las oscilaciones impuestas.<sup>74</sup> Al momento no se ha realizado ningún estudio sistematizado para establecer los valores de corte ideales en niños. Esta fue una de las primeras técnicas utilizadas aplicada a niños preescolares para estimar la respuesta de la vía aérea a la metacolina dando como rangos positivos las variaciones a 5 o 6 Hz.<sup>75</sup>

---

### Planteamiento del problema

Para el diagnóstico de asma e hiperreactividad bronquial en pacientes pediátricos, sobretodo si son menores de 6 años, la sospecha diagnostica se establece en base a una serie de signos y síntomas muy bien definidos, sin embargo para confirmarla, de acuerdo a la ATS es necesario realizar una espirometría con reversibilidad  $\geq 12\%$ .

Debido a que el asma es una enfermedad multifactorial, una serie de patologías suelen cursar de forma idéntica. Es en estos casos donde suele ser indispensable el apoyo diagnóstico. Las pruebas de reto con metacolina son utilizadas en los pacientes con hiperreactividad bronquial, todo asmático tiene esta característica, pero no todos los hiperreactores son asmáticos. Siendo esta una de sus principales indicaciones. A pesar de ello no se realizan, pues existen cuestiones éticas y sobre todo potenciales complicaciones que pueden ser fatales. Quizás es la principal causa por la que no se realizan de manera frecuente.

Por lo anterior nos dimos a la tarea de investigar el estado actual que guarda esta prueba, sus recomendaciones, tipo de pacientes a los que aplica y los diseños experimentales, así como también lo que se ha hecho en México.



---

### Justificación

El asma es una de las principales causas de morbilidad en los niños, afecta el estado físico y la calidad de vida del paciente, condicionando limitaciones funcionales, psicológicas y en la dinámica familiar. El uso de mejores herramientas diagnósticas nos es útil para establecer tratamientos más oportunos, y las pruebas de reto se engloban dentro de las líneas de investigación que presentan mayor desarrollo.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de la literatura sobre la prueba de reto con metacolina, sus aplicaciones y como se pueden extrapolar a la población de asmáticos u otras patologías.

---

## Objetivos

### General:

Realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar el tipo de pruebas de reto con metacolina que existen y su aplicabilidad.

### Específicos:

Describir las pruebas de función pulmonar utilizadas en pediatría.

Describir y comparar las PRM existentes y determinar cual es la mas útil.

Mostrar los usos e implicaciones clínicas de los diseños experimentales realizados en los últimos cinco años a nivel mundial y en México.

---

## Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PUBMED, COCHRANE y OVID. Las palabras claves de la búsqueda fueron “methacoline”, “challenge test”, “airway hyperresponsiveness”, “asthma diagnosis”. En el tipo de publicación se especificó que fueran ensayos clínicos y artículos de revisión publicados desde el año 2006 hasta el 2010, exclusivamente en niños. No se establecieron límites de idioma.

## Resultados

Se encontraron 69 artículos con estas características. Se excluyeron los editoriales y aquellas revisiones que no refirieran realización de PRM quedando 18 artículos para revisión. Además para hacer las comparaciones se revisaron las publicaciones y tesis realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez que incluyeran PRM.

Debido a la complejidad y la falta de pericia, aunado a los riesgos que implica realizar las PRM en pacientes pediátricos y adultos, existen pocos estudios. En México el departamento de alergia del HIMFG ha venido desarrollando esta línea de investigación en los últimos 15 años. A continuación se presentan los hallazgos más importantes en esta materia a nivel mundial y la experiencia de nuestro instituto.

Los lactantes y preescolares no pueden tener un esfuerzo espiratorio sostenido, por lo que, se han ideado técnicas para evaluar la función respiratoria y la HRB. Una de ellas es la auscultación traqueal modificada que utilizaron De Mir y cols.<sup>76</sup> Seleccionaron a 16 niños sanos de entre 8 a 47 meses de edad, excluyendo los prematuros, bajo peso al nacer, enfermedad cardiovascular o pulmonar, tabaquismo pasivo e historia familiar de alergias. Se les aplicó la PRM, con un esquema modificado de la ATS, iniciando a una concentración mayor de la sugerida (0.5mg/dl), siguiendo el protocolo original. En once pacientes (68%) no se presentó una respuesta a la metacolina al alcanzar la concentración máxima de 8mg/ml, solo cinco de ellos dieron positiva la prueba. La valoración se realizó con la PC wheeze (PCW) que toma en cuenta: la presencia de sibilancias a nivel traqueal o torácico, una caída de 5% o más en la saturación basal de oxígeno o un incremento de más del 50% en la frecuencia respiratoria basal. Los autores concluyen que esta es segura y útil en menores de 4 años.

El estudio de Kivastik y cols<sup>77</sup> realizó PRM en preescolares, midiendo al mismo tiempo las presiones alveolar y en la cavidad oral mediante el método de  $R_{int}$ , la tcpO<sub>2</sub> y la auscultación para establecer criterios que pudiesen extrapolarse con el broncoespasmo inducido por la metacolina. Se valoraron 155 niños con sintomatología respiratoria en el Reino Unido, excluyéndose a los cardiópatas, aquellos con infecciones de vía aérea reciente. Un total de 51 niños de entre 3 a 6 años de edad fueron evaluados. De acuerdo al cuestionario de ISAAC<sup>7</sup> se clasificaron en sanos (9), tosedores (17) y sibilantes (25). Se les realizó la PRM utilizando concentraciones de metacolina de 0.22, 0.66, 2.0, 6.0 y 18mg/ml, diferentes a las que marca la ATS, con el método de respiración corriente. La prueba se dio por terminada cuando presentaron sibilancias, saturación de oxígeno menor a 91%, tos persistente tomando la última concentración administrada como la PCW o tras las cinco nebulizaciones. No se consideraron los cambios en  $R_{int}$  o tcpO<sub>2</sub> para detener la prueba. En 39 de 51 niños que realizaron la prueba por el método de  $R_{int}$  se dio por concluida al presentar sibilancias, lo que correspondió a una variación del 20% de la resistencia. La caída del 15% del basal de tcpO<sub>2</sub> se reportó en 38 de 51 (76%). La prueba PCW fue positiva a una concentración media de 2.88mg/ml en los controles, 2.58mg/ml en los pacientes con historia de tos y 1.28mg/ml en aquellos con sibilancias. Los autores concluyeron que con el método de  $R_{int}$  o tcpO<sub>2</sub> se puede detectar la HRB a dosis bajas de metacolina. Las limitaciones de este estudio fueron el tamaño de muestra, las discrepancias demográficas entre los grupos y el uso de un protocolo no estandarizado por la ATS.

Boulet y cols<sup>78</sup> compararon la función pulmonar e inflamación de la vía aérea entre atópicos, asmáticos e hiperreactores bronquiales asintomáticos. Divididos en asma de reciente diagnóstico (<5 años), asma de más tiempo de evolución (>5 años) e hiperreactores asintomáticos. Se les practicó espirometría con reversibilidad, PRM usando el protocolo de la sociedad canadiense de tórax,<sup>63</sup>

y se midieron los niveles de proteína catiónica eosinofílica (PCE) en esputo. (ver tabla 1).

Los pacientes con asma tuvieron una caída del VEF<sub>1</sub> con menor concentración de metacolina y en los de mayor tiempo de evolución, la concentración necesaria fue menor. Los hiperreactores también disminuyeron el VEF<sub>1</sub> >20% a concentraciones casi del doble de los asmáticos de > 5 años de evolución. La PCE tuvo un incremento no significativo en el grupo de menor tiempo de evolución, pero fue mayor en los asmáticos que en los no asmáticos. La inflamación es una respuesta que se presenta al inicio del cuadro y que parece disminuir al cabo del tiempo, pero el daño estructural parece tomar importancia, el grupo de mayor evolución tuvo un VEF<sub>1</sub> menor, al inicio de la prueba y una HRB mucho mayor que los otros grupos. El hecho de que los hiperreactores no presenten síntomas es posible que se deba al menor grado de inflamación.

**Tabla 1. Datos demográficos y resultado de la prueba de reto con metacolina del estudio de Boulet<sup>78</sup>.**

	Hiperreactividad asintomática	Asma de reciente (<5 años)	Asma de larga evolución (>5 años)
Masculino, n (%)	7(30)	11(36.7)	16(53.3)
Femenino n (%)	20(70)	19(63.3)	14(46.7)
Edad (años), media(SD)	28(7.9)	26(6.5)	26(6.9)
	Media (SD)		
FEV1	% predicho, media(SD)	3.41(0.65) 101(15)	3.59(0.67) 100(12)
	Media lit/seg(SD)		
CVF	% predicho, media(SD)	4.06(0.82) 102(16)	4.27(0.86) 101(13)
	Media lit/seg(SD)		
PC20 (mg/ml), media geométrica(SD)	5.7(2.3)	4.9(1.8)	2.1(1.3)

Yoo y cols<sup>79</sup> compararon el porcentaje de descenso en el VEF<sub>1</sub> entre pacientes con asma leve y con HRB asintomática. Realizaron un análisis retrospectivo de la información existente concerniente a la PRM entre niños asmáticos. De los pacientes seleccionados se llamó a sus hermanos los que posteriormente les realizó una PRM y pruebas cutáneas por escarificación, para aeroalergenos. Los pacientes fueron pareados por genero, edad, valores espirométricos y PC20. Se definió la HRB cuando la PC20 <16mg/ml y la atopia como tenía al menos una respuesta positiva en la prueba cutánea (roncha ≥3mm). Para el análisis solo seleccionaron a los hermanos que dieron positiva la PRM, los que clasifco en sintomáticos o asintomáticos, aplicando el cuestionario ISAAC.<sup>7</sup> Se compararon 20 niños y 23 niñas contra 43 asmáticos que se encontraban en los reportes médicos.

La PC20 media fue de 6.46mg/ml para los asmáticos sintomáticos y 6.47mg/ml para los asintomáticos. Se seleccionó el delta CVF (% de disminución de la CVF al alcanzar la PC20) como variable dependiente. La media para los asmáticos fue 16.9% y para los controles de 14.5% sin encontrarse diferencia significativa entre los grupos. Sin embargo cuando se comparó el delta CVF para cada concentración de metacolina se encontró que la caída fue menor en los hiperreactores asintomáticos. (ver tabla 2) El descenso en la CVF se relaciona con la gravedad del asma lo que explica porque no presentan sintomatología.

**Tabla 2. Datos demográficos y resultados de la prueba de reto con metacolina del estudio de Yoo<sup>79</sup>**

	HRB Asintomática	Asma leve
Edad años (rango)	12.1±2.3 (6.7-16.1)	12±2.4 (6.8-16.5)
FEV1, % predicho	97.4±10.4	95.7±9.6
CVF, % predicho	97.3±9.8	94.8±11.6
FEV1/CVF, %	86.1±6.5	86.6±5.6
PC20 mg/mL	6.47 (3.5-11.96)	6.46 (3.49-11.95)
Caída de FEV1 en la última concentración	25.1±3	25.5±3.7

Crimi y cols<sup>80</sup> investigaron la probable atenuación de la broncoconstricción secundaria a la inhalación profunda en sujetos con rinitis. Tomaron a 10 sujetos con rinitis y 10 controles sanos. A cada uno se realizó una PRM para determinar la dosis que produciría una caída entre el 17% a 40% del VEF<sub>1</sub>. Luego les repitieron una PRM con el método de respiración corriente usando esta concentración, una PRM con respiración corriente precedida de 5 inhalaciones profundas usando la misma concentración de metacolina y una PRM con el mismo método seguida de 5 inhalaciones profundas también usando la concentración de metacolina predeterminada. Se vio que en sujetos sanos la inhalación profunda posterior a la administración de metacolina causa broncodilatación pero en sujetos con rinitis no se atenuó el efecto de la metacolina con la inhalación profunda. En ninguno de los grupos hubo modificación en la broncoconstricción tras las inhalaciones profundas antes de la prueba. En este estudio no se reporta PC20 ni PD20.

Betul y cols<sup>81</sup> compararon la PRM con la prueba de ejercicio en 46 pacientes con rinitis alérgica estacional de los cuales 19 eran asmáticos. Todos los pacientes se sometieron a pruebas cutáneas por escarificación, PRM y reto con ejercicio. Se realizó el reto con metacolina usando el método de respiración corriente con un valor de corte de 8mg/ml, para considerarla positiva. La prueba de ejercicio se realizó llevando los pacientes a 40 latidos por minuto por encima de su frecuencia cardiaca basal y luego manteniendo un ritmo continuo durante 4 a 6 minutos. (ver tabla 3) Se determinó que estímulos inespecíficos pueden causar obstrucción bronquial en un 40% de los pacientes con rinitis alérgica. La sensibilidad a la metacolina o histamina en ellos está incrementada durante la temporada de polinización. En este estudio todos los asmáticos y 32% de los pacientes con rinitis presentaron HRB a la metacolina mientras que en la prueba de ejercicio los que tenían rinitis no presentaron HRB. Por lo cual concluyeron que el uso de la PRM parece ser mejor para la evaluación de la HRB asintomática en la rinitis alérgica.



**Tabla 3. Resultados de la prueba de reto con metacolina y de ejercicio del estudio de Betul.** <sup>81</sup>

	Rinitis alérgica (n=31)	Rinitis alérgica y asma (n=15)	p
Metacolina positiva (n)	10/31	15/15	0.000
PC20 (mg/ml)	2.73±0.41	1.72±0.40	0.062
Prueba de ejercicio positiva (n)	0/31	6/15	0.009

Hay otros lineamientos propuestos para realizar PRM como alternativas a los de la ATS a fin de simplificarla. Colombo y cols<sup>82</sup> realizaron un estudio con el fin de probar un inhalador de polvo seco como una nueva herramienta para aplicar la PRM. Incluyó 12 sujetos con hiperreactividad bronquial y seis controles sanos, la edad promedio fue 27 años. Su preparación incluyó el uso de 0.06-1 partes de hidrocloreto de metacolina, 0.5-1 partes de hidroxipropilmetilcelulosa y 98.0-98.4 partes de manitol, creando un polvo a una temperatura de 45 – 65C. Se prepararon inhaladores con las siguientes concentraciones de metacolina: 12.5ug, 25ug, 50ug, 100ug y 200ug. Previo a la metacolina se administró 20mgs de manitol seco. Dado que el estudio fue de doble dosificación, se aplicó de manera aleatoria la PRM con dosímetro y el inhalador de polvo seco, con 7 días de diferencia entre cada prueba. No se encontraron diferencias entre los grupos estudiados y el método con este dispositivo era único en su momento.

. Merget y cols<sup>83</sup> compararon un sistema de administración de metacolina con un dosímetro de 1 concentración y 4 pasos contra el protocolo de dosímetro recomendado por la ATS. El nuevo sistema utiliza una concentración de 16mg/ml otorgando 4 dosis de 15, 45, 180 y 720 ug. Seleccionó 50 estudiantes de medicina con alta probabilidad de presentar HRB, según el cuestionario de la ATS, y se les

realizó ambas pruebas al azar en un lapso de 1 semana asegurándose de realizarlas en horas del día comparables. Primero se sometieron a una prueba de dosímetro modificada (el nebulizador funcionaba a los 0.5 s después de la inspiración, no se contenía la respiración después de la inhalación y solo se realizaba una espirometría). En la segunda prueba se administraron las 4 dosis ya comentadas bajo estos mismos lineamientos. Todos toleraron ambos protocolos y la mayoría de las pruebas fue positiva a dosis mayores de 15ug, en ambos protocolos. La PD20 media fue 6.8 para el protocolo estandarizado y de 3.7 para el propuesto. (ver tabla 4) Es decir el nuevo protocolo requiere mayor concentración para dar positiva la prueba.

**Tabla 4. Resultados de la prueba de reto con metacolina del estudio de Merget**<sup>83</sup>

	Protocolo ATS modificado	Dosímetro propuesto
PD20 media (µg)	78	113
PD20 media (mg)	6.8	3.7
Caída máxima de FEV1, media (SD)	15.8(10)	15.5(9.3)

Del mismo modo Schulze y cols<sup>84</sup> compararon una técnica rápida de 1 sola dosis contra el protocolo de 5 pasos de la ATS. En su estudio participaron 50 pacientes de entre 14 a 45 años con antecedente de HRB, a los que aplicó ambos métodos. El nuevo sistema utiliza una concentración de 16mg/ml otorgando 5 dosis de 0.01, 0.10, 0.40, 0.80 y 1.6 mg. En este método se determina por computadora la dosis administrada midiendo el tiempo efectivo de nebulización desde la inspiración en cualquier respiración y refiriéndolo a la concentración en el polvo para nebulizar. Se les realizó espirometría 2 minutos después de cada inhalación. Seis pacientes no presentaron HRB con ninguna de las pruebas, 8 no la presentaron con el método de la ATS pero sí con el propuesto y 2 no presentaron HRB con el nuevo método pero sí con el estandarizado. La PC20

media fue de 0.89 con el método de la ATS vs 0.51 del nuevo método lo que representó una reacción positiva en el rango de HRB leve a limítrofe. Este tipo de pruebas podrían resultar benéficas ya que la preparación de concentraciones múltiples conlleva más tiempo y propicia más errores al preparar las diluciones.

Otra sustancia empleada en las PFP es el manitol. Se utiliza para identificar la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE). Anderson y cols<sup>85</sup> tomaron un grupo de pacientes compuesto por 96 niños y 269 adultos con signos y síntomas sugestivos de asma. A todos se les realizó un cuestionario respiratorio, pruebas cutáneas por escarificación, monitorización de signos vitales y registro de EKG. De acuerdo a estos un neumólogo asignó 1 de 6 opciones en cuanto a la probabilidad del diagnóstico: extremadamente probable o definitivo, muy probable, probable, posible, poco probable pero no excluible e improbable. Se les sometió a una prueba de ejercicio y posteriormente a una con manitol o metacolina asignados al azar en 2 ocasiones para que todos realizaran ambos retos con un lapso de 1 a 4 días entre cada uno. En la prueba de ejercicio se reportó como positiva si había una caída de >10% del VEF<sub>1</sub> lo cual sucedió en 163 pacientes, la prueba de manitol fue positiva en 168 y la metacolina en 156 con una PC20 ≤16mg/ml.

En general la sensibilidad de la PRM para identificar asma en relación a la valoración clínica fue de 67%. La concordancia entre el manitol y la metacolina fue de 69%, entre el manitol y el ejercicio fue de 62% y entre la metacolina y el ejercicio fue de 63%. De acuerdo a esto concluyeron que en este grupo de pacientes la sensibilidad y especificidad de la PRM y el reto con manitol para identificar el BIE y el diagnóstico clínico fueron equivalentes.

Gade y cols<sup>86</sup> evaluaron la atenuación de la respuesta bronquial al manitol por una PRM previa. En su estudio participaron 48 asmáticos de 18 a 73 años de edad sometidos a ambas pruebas de manera aleatorizada con 24 horas de diferencia entre cada una. Reportan que su hallazgo principal fue una reducción significativa en la HRB al manitol cuando se administraba después de la PRM. Sin encontrar el mismo efecto cuando se administraba manitol primero. Para la realización de la PRM se utilizó un protocolo modificado por lo cual no podemos compararlo con la mayoría de los estudios con mayor evidencia científica ya que estos se rigen por la ATS.

La insuflación pulmonar máxima conseguida con inhalaciones profundas tiene un efecto broncoprotector. Con el fin de valorar la repercusión de esto en la PRM, Cockcroft y cols<sup>87</sup> examinaron los dos métodos propuestos por la ATS, de estudios previamente reportados. En el primero se evaluaron 40 sujetos con HRB variable, bajo las mismas condiciones, aplicando ambas pruebas. En el método de respiración corriente la PC20 fue menor que la del dosímetro (1.3 vs 2.4) es decir que la caída del VEF<sub>1</sub> se presentó con mayor concentración en el dosímetro.<sup>88</sup> Sin embargo 3 de los pacientes con HRB leve que realizaron la primer prueba tuvieron una PC20 no medible (>32mg/dl) y otros 2 tuvieron 16 y 32mg/ml con el método de dosímetro. Lo anterior sugiere que la prueba con dosímetro ejerce un efecto protector al realizar las cinco inspiraciones profundas.

En el segundo estudio aplicaron la prueba con dosímetro en 16 asmáticos, de manera aleatoria y en dos ocasiones. A todos se les pidió que mantuvieran la respiración a media capacidad inspiratoria. En cinco de ellos, con HRB leve, los valores fueron normales.<sup>89</sup>

Finalmente tomaron a 24 pacientes asmáticos y les realizaron las dos pruebas estandarizadas por la ATS y una modificada que incluía el método de respiración corriente más 5 inspiraciones profundas. La población se separó en mitades, un grupo con una PC20 >2mg/ml y el otro con PC20 <2mg/ml. En

aquellos con HRB leve la inhalación profunda agregada al protocolo de respiración corriente tuvo efecto broncoprotector, que fue clínica y estadísticamente indistinguible de la prueba con el dosímetro. En aquellos pacientes con PC20 >2mg/ml no hubo diferencia significativa entre los dos métodos de respiración corriente empleados ni con el de dosímetro.<sup>90</sup>

En total se estudiaron 55 pacientes asmáticos encontrando una gran diferencia entre la media geométrica siendo de 14.5 (dosímetro) vs 4.2mg/ml (respiración corriente), 25% de pruebas con dosímetro fueron negativas mientras que con el otro método se obtuvieron valores entre 2 a 16mg/ml, rango medio de HRB leve. Esto crea controversia en la interpretación de las PRM al verse que los métodos estandarizados no producen resultados similares. Por lo que se recomendó que solo se utilizara el método de los 2 minutos.

En el 2008 Vilozni y cols<sup>91</sup> valoraron la disminución en la capacidad vital posterior a la PRM y su probable asociación con el atrapamiento de aire durante la misma. Seleccionaron 28 niños de entre 3 a 6 años con síntomas respiratorios recurrentes asmáticos de acuerdo a la GINA y que no hubieran realizado antes PFP. Se incluyeron a los que tuvieran un VEF<sub>1</sub> >75% del predicho. En total se sometió a 20 niños a la PRM con un método modificado con respiración corriente usando dosis triplicadas de metacolina (0.057 a 13.395mg/ml). La prueba concluía cuando manifestaban sibilancias, una caída >5% de la saturación de O<sub>2</sub> o un aumento >50 en la frecuencia respiratoria o frecuencia cardiaca. Posteriormente se realizó espirometría y pletismografía. La PC20 media fue de 4.02mg/ml. Se encontró una reducción de la CV secundaria a incremento de la CFR al final de la prueba que se presentaba gradualmente y de forma simultánea con la aparición de los síntomas.

Este año se publicaron los resultados del CAMP (Childhood Asthma Management Program). Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en el cual participaron 1041 niños de 5 a 12 años de edad con asma leve a moderado

persistente, luego de una fase de tamizaje de 2 a 4 meses, una fase de tratamiento de 4 a 6 años consistente en budesonida y nedocromil o placebo. Seguido de 4 meses de observación posterior a la suspensión al tratamiento y una fase observacional de 4 años que se completó en el 2003 en el cual el tratamiento era dependiente del tratante de cada paciente. Esto con el fin de valorar la remisión, la periodicidad y la persistencia del asma en niños hasta la adolescencia. El análisis concluyó en 9 años contando con datos suficientes para el análisis en 909 de los casos. De acuerdo a la historia natural de la enfermedad un 6% presentó remisión, 39% síntomas periódicos y 55% fue persistente. En cuanto a la PRM se encontró que el grupo de pacientes con remisión clínica tenía una media de 1.8mg/ml, en aquellos con cuadros periódicos fue de 1.5mg/ml y en los pacientes con asma persistente una media de 0.8mg/ml.<sup>92</sup> (ver tabla 5)

**Tabla 5. Datos demográficos y resultados de la prueba de reto con metacolina del CAMP<sup>92</sup>**

	Remitido	Periódico	Persistente
Número de pacientes	55	353	501
Edad (años) inicio del estudio	9±2.1	8.9±2	8.9±2.2
PC20 FEV1 con Metacolina (media geometrica)	1.8±3	1.5±3.1*	0.8±3.1*

\* p<0.0001

El curso clínico de los niños con asma leve a moderado persistente ofrece observaciones importantes sobre la remisión del asma durante la adolescencia. Se encontró una disminución de la mortalidad en el periodo de seguimiento, uno de cada 16 niños presentó remisión durante al menos 12 meses, la cual no se asoció al uso de antiinflamatorios durante tiempo prolongado, más bien a la poca sensibilización y menor exposición a alérgenos intradomiciliarios, presencia de menor HRB, menor limitación al flujo aéreo y mayor edad. Solo 3 sujetos presentaron remisión completa durante la fase de seguimiento de 4 años. Es decir que un escolar con asma leve a moderado con síntomas persistentes es propenso a mejorar pero tiene una mínima posibilidad de remitir en la adolescencia sin

tratamiento y la terapia con esteroides inhalados debe usarse con el fin de controlar los síntomas sin esperar que modifique el curso de la enfermedad. La disminución en la exposición a alérgenos intradomiciliarios podría ser una intervención importante para incrementar la posibilidad de remisión en la adolescencia.

En relación al tratamiento, se han realizado múltiples estudios para valorar la respuesta de los pacientes, con el fin de predecir la respuesta a corto plazo de la terapia antiinflamatoria, Zielen y cols<sup>93</sup> estudiaron a 102 niños con asma leve intermitente tratados exclusivamente con salbutamol, en un estudio abierto paralelo. Se seleccionó a 44 niños de 4 a 7 años sintomáticos, que fueron distribuidos arbitrariamente para recibir fluticasona (100ug dos veces al día con espaciador de aire) o montelukast (4 mg diarios en menores de 6 años o 5 mg en los mayores) durante 6 semanas. Se llevó un registro diario de la sintomatología presentada, del nivel de NO exhalado previo a la primera espirometría, se aplicaron pruebas cutáneas y midieron niveles de IgE total y específica. Después se les realizó PRM con un sistema de provocación aerosolizado de fabricación alemana que administra 5 concentraciones de metacolina de 0.01, 0.1, 0.4, 0.8, 1.6mg/ml que incrementa la concentración cada 2 minutos, administrando las siguientes dosis acumulativas 0.11, 0.51, 1.31 y 2.91mg. La PD20 media para los pacientes que participaron fue de 0.3mg, encontrando una respuesta favorable (incremento de 15% en el VEF1) en 11 (47.8%) de los 23 pacientes tratados con fluticasona y 11 (52.4%) de los 21 pacientes tratados con montelukast.

El uso continuo de broncodilatadores de acción prolongada disminuye la sensibilidad hacia los beta agonistas, al parecer por un fenómeno de autorregulación negativa por saturación del receptor. Adler y cols<sup>94</sup> evaluaron si el uso de formoterol en pacientes con asma leve a moderada, disminuía la respuesta al salbutamol después de retarlos con metacolina. Los pacientes seleccionados fueron de entre 7 y 16 años de edad, que utilizaran esteroides inhalados, con VEF<sub>1</sub> >60% y reversibilidad. Un grupo recibió placebo y otro el

medicamento en cuestión, después de realizar la PRM se reportó una PD<sub>20</sub> (ug) de 26.8 en el grupo de formoterol y 21.7 en el grupo control, diferencia no significativa.

### **Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez:**

En el 1994, Del Rio y cols.<sup>95</sup> llevaron a cabo un estudio para valorar si la bronquiolitis era un factor que predisponía al desarrollo de asma e hiperreactividad. Seleccionaron 15 casos con antecedente de bronquiolitis (entre 1 y 3 cuadros), antes de los 2 años de edad y el mismo número de controles sin este antecedente. Todos se encontraban asintomáticos clínicamente. Con edades comprendidas entre 7 y 13 años y la media de tiempo del último episodio de bronquiolitis fue 8.7 años. Se les realizó la PRM usando las diluciones propuestas por Muñoz y cols.<sup>96</sup> El 40% de los pacientes tuvo un reto positivo con lo que se concluye que la HRB puede persistir después de varios años de haber presentado bronquiolitis y que es probable que estos pacientes puedan desarrollar asma.

Otro estudio realizado por Del Rio y cols.<sup>97</sup> buscó la asociación entre dermatitis atópica (DA) e HRB. Seleccionó 30 niños de entre 6 y 16 años de edad con DA, sin asma y sin síntomas respiratorios. Se realizó espirometría basal y PRM, utilizando la escala de Muñoz y cols.<sup>96</sup> En todos los casos se presentaron síntomas respiratorios como tos o sibilancias, pero solo 23 (76%) tuvo una caída del 20% del VEF<sub>1</sub>. Debido a la estrecha relación entre las enfermedades alérgicas y la marcha atópica, es posible que los pacientes que tuvieron DA se conviertan en asmáticos, tal como lo demostró el estudio, por lo que se debe seguir esta cohorte.

En el 2007 Rubio y cols.<sup>98</sup> condujeron un estudio observacional, transversal, comparativo en dos grupos de adolescentes obesos. Una población total de 76, fue dividida por género. A todos se les realizó una PRM. (ver tabla 6) La PC<sub>20</sub> media fue de 4.02mg/ml. No se encontraron diferencias significativas en los valores de PC<sub>20</sub>. Analizando por medio del índice de reactividad bronquial,



propuesto por Burrows,<sup>99</sup> se concluyó que los pacientes masculinos tuvieron mayor reactividad bronquial. Lo que contrastaba con lo reportado a nivel mundial, pero que en concordancia los obesos tienen HRB.

**Tabla 6. Datos demográficos y resultados de la prueba de reto con metacolina de Rubio y cols<sup>98</sup>**

	Total	Femenino	Masculino	p
Número de pacientes	76	38	38	
Porcentaje	100	50	50	
Edad (media±SD)\$	13.75±1.62	13.89±1.42	13.62±1.80	0.46
Percentil IMC (media±SD)	97.9±1.27	97.78±1.27	98.01±1.28	0.43
Metacolina positiva PC20<16mg/dl, n(%)	19(25%)	7(18.4%)	12(31.6%)	0.18
PC20 <16 (media±SD)	6.78±5.37	5.39±4.48	7.6±5.8	0.4
Metacolina positiva PC20<8 mg/dl, n(%)	14(18%)	6(16%)	8(21%)	0.55
PC20 <8 (media±SD)	4.02±2.64	3.97±2.67	4.06±2.8	0.96

Otro estudio, realizado por Magaña y cols<sup>100</sup>, aleatorizado, paralelo en dos grupos de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos recibieron durante un mes Acido Eicosapentaenoico (EPA) – Acido Docosahexaenoico (DHA), que son los principales ácidos grasos Omega 3 en los tejidos, y se compararon contra dos grupos controles que no los recibieron. Con el fin de valorar si el incremento en la dieta de ácidos grasos poli- insaturados (AGPI) mejora la función pulmonar. Se reclutaron 15 pacientes masculinos y 18 femeninos de entre 10 a 16 años de edad, distribuidos en grupo Omega 3 y grenetina (control). A los que se les realizó PRM con el método de cinco respiraciones. Los suplementados con Omega 3, no tuvieron ningún cambio en la PC20 basal (1.16mg/ml), en el grupo control tampoco se registró un cambio (1.12 basal a 1.10 post). Suplementar durante 1 mes la dieta de adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos con 3 gramos de AGPI Omega 3 no tiene impacto en la función pulmonar.

### Discusión:

Como ya hemos comentado uno de los obstáculos para la aplicación de la PRM en niños, especialmente en preescolares es la incapacidad de estos para realizar una espirometría con maniobras satisfactorias que permitan una adecuada medición e interpretación. En los estudios de De Mir y cols<sup>76</sup> y Kivastik y cols<sup>77</sup> se buscó establecer resultados de la PRM sin necesidad de realizar una espirometría. El primero basándose en la auscultación traqueal para obtener la PCW y el otro los métodos de  $R_{int}$  y  $tcpO_2$ . Ambos concluyeron que son métodos apropiados, simples de aplicar y seguros pero no serían factibles en todos los niños. Estos estudios no son comparables ya que se aplicaron PRM distintas que no se apegaban a los lineamientos de la ATS. Otra limitación de estos estudios fue el tamaño de la muestra.

La HRB asintomática ha sido sujeto de múltiples investigaciones tratando de establecer su fisiopatología e implicaciones sobre el asma. Boulet y cols<sup>78</sup> demostraron que los hiperreactores asintomáticos requieren concentraciones de metacolina que duplican aquellas que desencadenan la respuesta en los asmáticos para presentar una caída  $\geq 20\%$  del  $VEF_1$ . En ese sentido Yoo y cols<sup>79</sup> vieron que los asmáticos tienen mayor limitación de la CVF y que es directamente proporcional a la sintomatología. Sin embargo sus resultados no pueden extrapolarse, porque se aplicó una PRM con una técnica modificada antes de aplicar la pruebas de reto recomendada por la ATS, además de que los rangos de edad son muy amplios.

Desde hace mas de 30 años se describió la marcha atópica, que establece la asociación entre la rinitis y el asma alérgica. Estudios recientes<sup>80, 81</sup> demostraron que los sujetos con rinitis sin asma presentan hiperreactividad bronquial que no es reversible a maniobras broncodilatadoras como la inspiración profunda y el 40% presenta broncoconstricción secundaria a estímulos

inespecíficos, lo cual debe ser tomado con cautela. Se requieren más estudios que apoyen esto. Es imposible establecer una relación causal entre rinitis e hiperreactividad asintomática inespecífica. Metodológicamente no podríamos comparar los estudios ya que investigaron aspectos distintos de la misma patología y no aplicaron la misma PRM.

En esta revisión se encontraron 3 estudios que proponen métodos alternativos para realizar la PRM en busca de una más fácil de aplicar a los niños.<sup>82, 83,84</sup> Estas podrían ser de gran valor en el futuro, pero al momento es necesario tener mayor evidencia a fin de valorar si los resultados obtenidos son comparables con los de las PRM recomendadas por la ATS.

Con respecto al uso de manitol en las pruebas de reto bronquial, Anderson y cols.<sup>85</sup> reportaron que el diagnóstico de BIE puede establecerse de manera alternativa a la prueba de reto con ejercicio, aplicando una prueba de reto con manitol, o con metacolina, no encontrando diferencias entre ellas. Gade y cols.<sup>86</sup> demostraron que cuando se administraba metacolina antes de realizar una prueba de reto con manitol la hiperreactividad bronquial disminuía, requiriendo mayor dosis de esta última para su caída. Al parecer la metacolina tiene un efecto atenuante sobre la HRB cuando se reta con manitol. Lo cual no tiene aplicación clínica pues el realizar de manera independiente los retos no se encontraron diferencias y el resultado final fue el esperado.

Actualmente se está investigando sobre el potencial efecto broncoprotector conseguido con la insuflación pulmonar máxima secundaria a la inhalación profunda. De acuerdo a los resultados de Cockcroft y cols.<sup>87</sup> la PRM realizada con dosímetro siguiendo los lineamientos de la ATS no genera resultados equivalentes a la a la PRM con método de respiración corriente, por las inhalaciones profundas de la primera. No se encontró ningún estudio similar, por lo cual no es posible hacer extensiva esta la recomendación sobre el uso rutinario exclusivo de la prueba de respiración corriente durante 2 minutos.

Con relación al tratamiento del asma con antiinflamatorios Covar y cols<sup>92</sup> demostraron que mejora su sintomatología pero no modifica el curso de la enfermedad. Zielen y cols<sup>93</sup> demostraron que no existe superioridad entre la fluticasona y el montelukast y que ambos producen mejoría significativa con un incremento del 15% del VEF<sub>1</sub> en los pacientes incluidos en su estudio. En ambos casos la PRM resulto ser un método de valoración útil y complementario de la espirometría, infiriendo además que los medicamentos antiinflamatorios utilizados en el manejo del asma también disminuyen el grado de hiperreactividad de los pacientes, pudiendo ser una opción terapéutica en el manejo de la hiperreactividad bronquial asintomática.

La experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez es importante, se ha utilizado la PRM como herramienta diagnóstica, para valorar el efecto en el tratamiento y para determinar las alteraciones funcionales que ejercen cierto tipo de patologías no necesariamente respiratorias sobre la vía aérea.

Del estudio realizado en los niños con antecedente de bronquiolitis, la PRM apporto información útil en el sentido de que los pacientes con infección previa permanecían con hiperreactividad bronquial varios años después del evento. Suceso que se describe hasta la fecha y sigue siendo un paradigma entre el desarrollo de asma y la infección por virus como el *sincitial respiratorio*.<sup>95</sup>

La asociación entre DA y asma alérgica es mucho menor a la que existe entre asma y rinitis, que suelen presentarse en conjunto, ya que comparten fisiopatología y la vía aérea, de este se deriva el concepto de la vía aérea unida, que estipula que la inflamación de cualquier segmento de esta es capaz de generar nuevos focos inflamatorios a otro nivel y perpetuarla. La DA debido a su etiología multifactorial no se asoció con hiperreactividad silenciosa, como es el caso de la rinitis.<sup>97</sup>

El incremento en la obesidad entre la población mundial y sobre todo entre los niños mexicanos ocupa una de las primeras posiciones a nivel mundial. Los

recientes estudios del Hospital Infantil de México Federico Gómez, han enfocado su batería para tratar de determinar si el asma y la obesidad son causa y efecto o son solo una asociación circunstancial, en este sentido se determino en primera instancia que la población de obesos tiene hiperreactividad de la vía aérea a pesar de encontrarse asintomáticos, se cree que el efecto proinflamatorio propio del metabolismo de los ácidos grasos es la principal causa.<sup>98</sup> Se ha postulado que el paciente asmático obeso cursará con mayor grado de inflamación sistémica y a nivel bronquial esta debería ser mucho mayor que la que tiene el asmático. Sin embargo esto aún no se ha podido demostrar, los estudios se encuentran corriendo. Los pacientes suplementados con ácidos grasos insaturados omega 3, utilizado como regulador de la vía del metabolismo de los ácidos grasos, que secundariamente tendrá un efecto antiinflamatorio, no pudieron disminuir la PC20, ni mejorar la función pulmonar.<sup>100</sup>

Las fortalezas de estos diseños son que se han aplicado a población pediátrica desde escolares hasta adolescentes, utilizando el método de dosímetro, estandarizado por la ATS y no se han presentado eventos adversos serios. A pesar de ello, la muestra es pequeña, los controles no son sujetos sanos, no contamos con predichos de población latina o mexicana y debido a las características demográficas y patología asociada a cada uno de estos grupos hace imposible su comparación.

### Conclusiones:

En la valoración de la estructura y función de la vía aérea es muy útil contar con pruebas de función respiratoria que midan y reporten parámetros objetivos, que serán de gran ayuda a la clínica. Las limitantes de estas incluyen las dificultades técnicas para realizar mediciones repetitivas, la falta de dosis pediátricas y de protocolos especiales para niños, así como la falta de esfuerzo espiratorio y de coordinación.

El cálculo de los volúmenes y capacidades pulmonares es quizá el estudio más útil y seguro, los esfuerzos se han concentrado en la creación de aparatos que logren determinarlos desde edades tan tempranas como los primeros meses de la vida. Otro estudio con gran utilidad es la prueba de reto con metacolina, la cual históricamente solo se ha empleado para determinar la presencia de hiperreactividad de la vía aérea, pero que en realidad de acuerdo a la presente revisión hemos visto que tiene muchas más aplicaciones, que resulta ser más segura de lo que se pensaba y que se encuentra estigmatizada, por lo que no se realiza de manera frecuente.

Es claro que existen limitaciones técnicas como el mantener una entrega predecible de la dosis del aerosol, la preparación y el almacenamiento de las soluciones para la misma, la necesidad de que el paciente realice un gran número de maniobras espiratorias forzadas interpretables, lo cual es de mayor relevancia en la población pediátrica. Es importante recordar que los protocolos dependen del técnico que realice las pruebas, lo cual puede afectar los resultados. Todos estos factores contribuyen al costo de la prueba y a la tendencia de utilizarla como un último recurso. Medir la respuesta máxima de la vía aérea no es seguro ni fácil de realizar, el mayor riesgo de las pruebas de provocación bronquial es la presencia de broncoespasmo severo desencadenado por el estímulo con la subsecuente reducción excesiva en el  $VEF_1$ . Para la realización de la PRM se verifica

---

previamente que los sujetos no tengan uno menor al 70% de lo predicho. Del mismo modo en el caso de los pacientes que cursan con asma severo no se realizan estas pruebas.

La HRB, valorada por PRM, es una herramienta de utilidad la monitorización de la inflamación en pacientes asmáticos y todo tipo de padecimiento que curse con inflamación en la vía aérea.

Es necesaria la realización de más estudios epidemiológicos sobre el asma y cada una de estas patologías obstructivas crónicas, que incluyan pruebas de reto bronquial. Es probable que se puedan establecer predichos para poblaciones pediátricas y aprovechando la experiencia del HIMFG, generar predichos extrapolables. Se requieren nuevos y mejores protocolos de reto bronquial, mas amigables con el paciente, menos invasivos y fácil de realizar.

Abreviaturas:

Acido docosahexaenoico.....	DHA
Acido eicosapentaenoico.....	EPA
Acidos grasos poli insaturados.....	AGPI
American Thoracic Society.....	ATS
Análisis de movimientos toracoabdominales.....	ATA
Antígeno leucocitario humano.....	HLA
Broncoespasmo inducido por el ejercicio.....	BIE
Capacidad inspiratoria.....	CI
Capacidad pulmonar total.....	CPT
Capacidad residual funcional.....	CRF
Capacidad vital.....	CV
Cloruro de sodio al 0.9%.....	NaCl 0.9%
Complejo de histocompatibilidad mayor.....	CHM
Concentración de metacolina que provoca una caída del 20% del VEF <sub>1</sub> ...	PC20
Dermatitis atópica.....	DA
Dosis acumulativa que produce una caída del 20% del VEF <sub>1</sub> .....	PD20
Estudio Internacional del Asma y Alérgias en Niños.....	ISAAC
Factor activador de plaquetas.....	PAF
Factor estimulante de colonias granulocitos macrófago.....	GM-CSF
Factor de necrosis tumoral alfa.....	FNT alfa
Flujo espiratorio pico.....	FEP
Hiperreactividad bronquial.....	HRB
Inhibidor no adrenérgico no colinérgico.....	iNANC



---

Iniciativa Global para el Asma.....	GINA
Inmunoglobulina E.....	IgE
Inmunoglobulina G.....	IgG
Interleucina 1.....	IL 1
Interleucina 2.....	IL 2
Interleucina 3.....	IL 3
Interleucina 4.....	IL 4
Interleucina 5.....	IL 5
Interleucina 6.....	IL 6
Interleucina 8.....	IL 8
Interleucina 13.....	IL 13
Janus kinasas.....	JAK
Medición transcutánea de O <sub>2</sub> .....	tcpO <sub>2</sub>
Organización internacional de estándares .....	ISO
Oxido nítrico.....	NO
PC wheeze.....	PCW
Péptido intestinal vasoactivo.....	VIP
Proteína catiónica eosinofílica.....	PCE
Pruebas de función pulmonar.....	PFP
Prueba de reto con metacolina.....	PRM
Resistencia al Interruptor.....	RI
Signal transducers and activators of transcription.....	STAT
Sociedad Torácica Americana.....	ATS
Técnica de oscilación forzada.....	TOF

---

Unidad bioequivalente/ml.....	UB/ml
Unidad proteica nitrogenada/ml.....	PNU/ml
Volumen corriente.....	VC
Volumen de reserva espiratoria.....	VRE
Volumen de reserva inspiratoria.....	VRI
Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.....	VEF <sub>1</sub>
Volumen residual.....	VR

## Bibliografía

1. Black J. The Role of Mast Cells in the Pathophysiology of Asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1742-1743.
2. Andrew H, Stanley J. Advances in childhood asthma: Hygiene hypothesis, natural history, and management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111: S785-S792.
3. Sidney B. The Global Burden of Asthma. *Chest* 2006;130:45-125.
4. Moorman J, Rudd R, Johnson C, King M, Patrick M, Bailey C. National Surveillance for Asthma. Centers for Disease Control. *Surveillance Summaries*. 2007; 56: 1-54.
5. Salvi S. Pollution and allergic airways disease. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*: 2001;1: 35-41.
6. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
7. Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. *Thorax*. 2009;64:462-3.
8. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallo J, Keil U, Mitchell E, Robertson C and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758-66.
9. Del Rio B, Del Rio J, Berber A, Sierra J, Rosas M, Baeza M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27:334-40.
10. Rodríguez P, Muñoz D, Arias A, González S, Herrera D, Vidaurri A. Epidemiological characteristics of patients with food allergy assisted at Regional Center of Allergies and Clinical Immunology of Monterrey. *Rev Alerg Mex*. 2009;56:185-91.
11. Mendoza A, Romero J, Peña H, Vargas M. Prevalence of asthma in schoolchildren from the Mexican city Hermosillo. *Gac Med Mex*. 2001;137 :397- 401.
12. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Burden of Asthma. Global Initiative for Asthma 2004. [www.ginaasthma.com](http://www.ginaasthma.com)
13. Neffen H, Baena C, Malka S, Solé D, Sepúlveda R, Caraballo L. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7: 249- 53.

14. Wong G, von Multius E, Douwes J, Pearce N. Environmental determinants associated with the development of asthma in childhood. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:242-51.
15. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. *Respir Res.* 2002;3:7-12.
16. Peden D. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ Health Perspect.* 2000;108:475-82.
17. Palmer C, Lipworth B, Lee S, Ismail T, Macgregor D, Mukhopadhyay S. Arginine-16 beta2 adrenoreceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax.* 2006;61:940-4.
18. Green S, Gaillard M, Song E, Dewar J, Halkas A. Polymorphism of the beta chain of the high-affinity immunoglobulin E receptor (Fepsilon RI-beta) in South African black and white asthmatic and nonasthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1487-92.
19. Nicolae D, Cox N, Lester L, Schneider D, Tan Z, Billstrand C. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am J Hum Genet.* 2005 Feb;76: 349-57.
20. Bignon J, Aron Y, Ju L, Kopferschmitt M, Garnier R, Mapp C et al. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149: 71-5.
21. Saglani S, Bush A. The early life origins of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7: 83-90.
22. Peat J, Mellis C. Early predictors of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:167-73.
23. Jones C, Holloway J, Warner J. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy.* 2000;55:2-10.
24. Chulada P, Arbes S Jr, Dunson D, Zeldin D. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;11:328-36.
25. Del Rio B, Fanghanel G, Berber A, Sánchez L, Estrada E, Sierra J. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2003; 13:118-23.

26. Lemanske R, Jackson D, Gangnon R, Evans M, Li Z, Shult P et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
27. Lemanske R Jr. Is asthma an infectious disease? *Chest* 2003;123:385-90.
28. Eichenfield L, Hanifin J, Beck L, Lemanske R Jr, Sampson H, Weiss S et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003;111:608-16.
29. Nelson H. The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *Dis Mon.* 2001;47:5-15.
30. Janssen N, Brunekreef B, van Vliet P, Aarts F, Meliefste K, Harssema H et al. The relationship between air pollution from heavy traffic and allergic sensitization, bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in Dutch schoolchildren. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1512-8.
31. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:9-19.
32. Zimmermann N, Hershey G, Foster P, Rothenberg M. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:227-42.
33. Huang T, MacAry P, Eynott P, Moussavi A, Daniel K, Askenase P et al. Allergen specific Th1 cells counteract effector Th2 cell dependent bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation partly via IFN-gamma. *J Immunol.* 2001;166: 207-17.
34. Lemanske R Jr. Inflammatory events in asthma: an expanding equation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:633-6.
35. Busse W, Rosenwasser L. Mechanisms of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:799-804.
36. Prussin C, Metcalfe D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:450-6.
37. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1360-8.
38. Steinke J, Borish L. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:441-5.
39. Broide D. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:65-71.
40. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Cardilicchia E, Frosali F et al. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4 (+) T cells that produce both IL-17<sup>a</sup> and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:222-30.

41. Joos G. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1:134-43.
42. Bougault V, Turmel J, St- Laurent J, Bertrand M, Boulet L. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J.* 2009;33:740-6.
43. Cockcroft D, Davis B. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:551-9.
44. Boulet L, Turcotte H, Laviolette M, Naud F, Bernier M, Martel S et al. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long standing asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1308-13.
45. Ryan G, Latimer M, Dolovich J, Hargreave F. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway caliber. *Thorax* 1982;37:423-9.
46. Hamid Q, Minshall E. Molecular pathology of allergic disease: I: lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:20-36.
47. Holgate S, Davies D, Puddicombe S, Richter A, Lackie P, Lordan J et al. Mechanisms of airway epithelial damage: epithelial mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J Suppl* 2003;44:24-29.
48. Jeffery PK. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:176-83.
49. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J.* 2007;16:7-15.
50. Lombardi C, Gani F, Landi M, Boner A, Canonica G, Passalacqua G. Clinical and therapeutic aspects of allergic asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:453-7.
51. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 update. [www.ginaasthma.com](http://www.ginaasthma.com)
52. Stelmach R, Junior S, Figueiredo C, Uezumi K, Genu A, Carvalho R. Chronic Rhinosinusitis in Allergic Asthmatic Patients: Radiography Versus Low – Dose Computed Tomography Evaluation. *J Asthma.* 2010 Epub ahead of print.
53. AARC (American Association for Respiratory Care) clinical practice guideline. Static lung volumes. *Respir Care.* 1994;39:830-6.
54. Pellegrino R, Viwgi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.

55. Férard G, Ponte F, Giroud C, Dumontet M. Introducing the new international vocabulary of metrology. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009;67:591-4.
56. Standardization of Spirometry , 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107-36.
57. Miller M, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26:153-61.
58. Hankinson J, Gardner R. Standard waveforms for spirometer testing. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:362 -4.
59. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R , Chaziparasis G et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1152-9.
60. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
61. Crapo R, Casaburi R, Coates L; Enright P, Hankinson J, Irvin C et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. Official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:292-3.
62. Jensen E, Dahl R, Steffensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke in smokers: repeatability, relationship to methacoline reactivity, smoking and atopy. *Eur Respir J.* 1998;11:670-6.
63. Hargreave F, Ryan G, Thomson N, O'Byrne P, Latimer K, Juniper E. et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J. Allergy Clin, Immunol.* 1981;68:347-355.
64. Sterk P, Fabbri L, Quanjer P, Cockcroft D, O'Byrne P, Anderson S et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:53-83.
65. McKenzie S, Bridge P, Pao C. Lung function test for pre-school children. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2:37-45.
66. Cockcroft D, Murdock K, Berscheid B, Gore B. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:23-30.
67. Eiser N, MacRae K, Guz A. Evaluation and expression of bronchial provocation test. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1981;17:427-40.



68. Beydon N, Davis S, Lombardi E, Allen J, Arets H, Aurora P et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304-45.
69. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. ERS / ATS Task Force on Standard for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society / American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2000;16:731- 40.
70. Aurora O, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1152-9.
71. Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2200-5.
72. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boulé M, Chaussain M, Denjean A et al. Pulmonary function test in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1099-104.
73. Beydon N, Trang-Pham H, Bernard A, Gaultier C. Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in young children during methacholine challenge. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:238-46.
74. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J.* 2003;22:1026-41.
75. Duiverman E, Neijens H, Affourtit M, de Jongste J, Kerrebijn K. Bronchial hyperreactivity measurements by the forced oscillation technique. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983;128:415-6.
76. De Mir I, Moreno A, Cobos N, Santos C, Gartner S, Vizmanos G. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine assessed by means of tracheal auscultation of healthy children aged under 4 years. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:156-60.
77. Kivastik J, Gibson A, Primhak R. Methacholine challenge in pre school children. Which outcome measure?. *Respiratory Medicine* 2007;101:2555-2560.
78. Boulet L, Prince P, Turcotte H, Lemièrre C, Olivenstein R, Laprise C et al. Clinical features and airway inflammation in mild asthma versus



- asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Respiratory Medicine* 2006;100:292-299
79. Yoo Y, Choung J, Yu J, Kim D, Choi S, Kog Y. Comparison of percentage fall in FVC at the provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in VEF<sub>1</sub> between patients with asymptomatic bronchial hyperresponsiveness and mild asthma. *Chest* 2007;132:106-111.
80. Crimi E, Riccardo S, Bartolini S, Baroffio M, Pellegrino R, Brusasco V. Airway responsiveness to methacholine and deep onhalations in subjects with rinitis without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:403-407.
81. Betul S, Oznu A, Adler B, Zeynep M, Yavuz S. Airway hyperresponsiveness: A comparative study of methacholine and exercise challenges in seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Journal of Asthma* 2009;46:486-491.
82. Colombo G, Terzano C, Colombo P, Petroianni A, Ricci A, Buttini F. Methacholine dry powder inhaler as a new tool for bronchial challenge test. *International Journal of Pharmaceutics* 2008;352:165-171.
83. Merget R, Jorres R, Heinze E, Haufs M, Taeger D, Bruning T. Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respiratory Medicine* 2009;103:607-613.
84. Schulze J, Rosewick M, Riemer C, Dressler M, Rose M, Zielen S. Methacholine challenge. Comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respiratory Medicine* 2009;103:1898-1903.
85. Anderson S, Charlton B, Weiler J, Nichols S, Spector S, Pearlman D. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respiratory Research* 2009;23:4-10.
86. Gade E, Thomsen F, Porsbjerg C, Baker V. The bronchial response to mannitol is attenuated by a previous methacholine test: but not viceversa. *Clinical & Experimental Allergy* 2009;39:966-71.
87. Cockcroft D, Davis B. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1244-8.
88. Cockcroft D, Davis B, Todd D, Smycniuk A. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest* 2005;127:839-44.
89. Todd D, Davis B, Hurst T, Cockcroft D. Dosimeter methacholine challenge: comparison of maximal versus submaximal inhalations. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:517-9.

90. Allen N, Davis B, Hurst T, Cockcroft D. Difference between dosimeter and tidal breathing methacholine challenge: contributions of dose and deep inspiration bronchoprotection. *Chest* 2005;128:4018-23.
91. Vilozni D, Hakim F, Adler A, Livnat G, Bar-Yishay E, Bentur L. Reduced vital capacity after methacholine challenge in early childhood. Is it due to trapped air or loss of motivation. *Respiratory Medicine* 2009;103:109-16.
92. Covar R, Strunk R, Zeiger R, Wilson L, Liu A, Weiss S et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:359-366.
93. Zielen S, Christmann M, Kloska M, Dogan-Yildiz G, Lieb A, Rosewich M et al. Predicting short term response to anti inflammatory therapy in young children with asthma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:483-492.
94. Adler A, Uziel Y, Mei Zahav M, Horowitz I. Formoterol induces tolerance to the bronchodilating effect of salbutamol following methacholine provocation test in asthmatic children. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2006;19:281-285.
95. Del Río B, Zazueta A, Sienna J. Hiperreactividad bronquial en pacientes con bronquiolitis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1994;51:770-774.
96. Muñoz López F. Pharmacodynamic test of bronchial hyperreactivity. *An Esp. Pediatr*. 1985;23:521-5.
97. Del Río B, Gazca A, Sienna J. Hiperreactividad bronquial en 30 niños sin asma con dermatitis atópica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1998;55:637-642.
98. Rubio P, Del Río N. Evaluación y comparación de la hiperreactividad bronquial con metacolina en mujeres y hombres adolescentes con obesidad sin asma. *Hospital Infantil de México Federico Gómez*. 2008: 9-40.
99. Burrows B, Sears M, Flannery E, Herbison G, Holdaway M, Silva P. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1302-8.
100. Magaña A, Del Río B. Efecto de la suplementación de ácidos grasos Omega tres en la prueba de reto bronquial con metacolina en adolescentes obesos asmáticos y no asmáticos. *Hospital Infantil de México Federico Gómez*. 2010:7-48.