ACTUALIZACIÓN DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL CON EJERCICIO (PPBE)

UPDATE OF THE BRONCHIAL PROVOCATION TEST WITH EXERCISE

Comisión Función Pulmonar Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica:

Dra. Solange Caussade^{1,2}, Dra. Marcela Linares³, Dra. Hortensia Barrientos (Coordinadora)⁴, Klgo. Homero Puppo⁵, Dra. Nadinne Clerc², Dra. Viviana Aguirre⁶, Klgo. Rodolfo Meyer⁷, Dra. Cecilia Alvarez⁸, Dra. Dolores Pavón⁹,

Klga. Pamela Maturana², Dra. Daysi Lewinson¹⁰, Dr. Carlos Ubilla^{10,11}, Klgo. Gustavo Moscoso⁴, Dra. Mónica Saavedra,^{11,12}

¹ Departamento Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Pontificia Universidad Católica de Chile

² Hospital Dr. Sótero del Río

³ Clínica Indisa

⁴ Servicio Pediatría. Hospital San Borja Arriarán

⁵ Departamento Kinesiología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

⁶ Departamento Pediatría. Universidad de Santiago de Chile

⁷ Servicio Pediatría Hospital Padre Hurtado. Universidad del Desarrollo

⁸ Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo

⁹ Servicio Pediatría Hospital Dr Exequiel González Cortés

¹⁰ Clínica Santa María

¹¹ Departamento Pediatría. Campus Norte. Universidad de Chile

¹² Clínica Las Condes

ABSTRACT

The bronchial challenge test with exercise aims to demonstrate the presence of exercise-induced bronchial hyperreactivity, characteristic of bronchial asthma. Its realization is well standardized, requiring special environmental conditions, preparation and sub-maximum effort of the patient. The response is measured by spirometry, and it is considered a positive exercise test a drop in the expired volume at the first second (FEV1) of 10%. This article describes the elements necessary to facilitate this exam, according to national and international standards and guidelines.

Key words: bronchial hyperreactivity, exercise, bronchial provocation test, children.

RESUMEN

La prueba de provocación bronquial con ejercicio tiene como objetivo demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial inducida por ejercicio, característica del asma bronquial. Su realización está bien estandarizada, requiriendo de condiciones ambientales especiales, preparación y esfuerzo submáximo del paciente. La respuesta se mide mediante espirometría, y se considera una prueba de provocación con ejercicio positivo, a una caída del volumen espirado al primer segundo (VEF1) del 10%. En este artículo se describen los elementos necesarios para facilitar la realización de este examen, acorde a normas y guías nacionales e internacionales.

Palabras clave: ejercicio, provocación bronquial, hiperreactividad bronquial, niños.

INTRODUCCIÓN

La PPBE es una prueba indirecta que actúa estimulando la liberación de mediadores en la mucosa bronquial, mecanismo fisiopatológico semejante al que ocurre en el asma. Esta respuesta al ejercicio desencadena la contracción del músculo liso bronquial, lo que se denomina broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE). Sobre esa base, las pruebas indirectas son más específicas para el diagnóstico de asma, pero generalmente menos sensibles que las pruebas directas (1-3).

Correspondencia:

Dra Solange Caussade
solangecaussade@gmail.com

El objetivo de la PPBE es demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial, la cual se objetiva con la medición del Volumen Espiratorio Forzado al 1er segundo (VEF1). (4). Se sugiere medir la respuesta con VEF1 y no FEM (Flujo espiratorio máximo) por su mayor repetibilidad y reproducibilidad (5).

El BIE no ocurre necesariamente en presencia de asma bronquial, está presente en 10-18% de la población general, en 30-70% de atletas de elite y en 30-90% de los pacientes con asma persistente (1,2). Sus síntomas pueden ser tos, sibilancias, opresión torácica o dificultad respiratoria relacionados con el ejercicio, los cuales no son específicos de asma (4). En relación al asma bronquial, según el punto de corte elegido para caída del VEF1, su sensibilidad varía entre 40-60%, y su especificidad 70-90% (4,6,7).

PATOGENIA BRONCOCONSTRICCIÓN INDUCIDA POR EJERCICIO

Aunque el mecanismo no está completamente aclarado, las teorías más aceptadas se refieren a los cambios producidos en la vía aérea debidos a la hiperventilación (Figura 1). Al aumentar la frecuencia respiratoria aumenta la inspiración de un mayor volumen de aire relativamente frío y seco, ya que al usar la pinza nasal el paciente respira por la boca. La mucosa respiratoria pierde calor y humedad, lo que produce aumento de la osmolaridad en su superficie. Esto provoca la activación de mastocitos y células epiteliales, los cuales liberan factores proinflamatorios como histamina, leucotrienos, prostaglandinas y otras citoquinas que estimulan al músculo bronquial. La inhalación de aire frío también produce vasoconstricción, seguida de hiperemia reactiva, con congestión vascular bronquial, edema y por lo tanto disminución del calibre de la vía aérea. (Figura 1) (1,3,8,9).

Los principales determinantes de la expresión de la respuesta y severidad frente al ejercicio son el contenido de agua y la temperatura del aire inspirado y nivel de ventilación alcanzado y mantenido (3,4,7).

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Durante el ejercicio la vía aérea muestra una leve dilatación inicial, aumentando los valores del VEF1. Posteriormente aparece la broncoconstricción que es máxima frecuentemente entre los 2 y 5 minutos después de finalizar el ejercicio. Este broncoespasmo cede espontáneamente, alcanzando las cifras basales a los 30-60 minutos. En el laboratorio esta broncoconstricción se revierte con mayor rapidez utilizando un broncodilatador (10) (Figura 2).

Figura 2. Mediciones del VEF1 durante la prueba de provocación bronquial con ejercicio en un niño asmático.

En este ejemplo se puede observar que el VEF1 aumenta levemente con respecto al basal durante la carrera (\$) Luego de finalizar los 6-8 minutos de carrera el VEF1 disminuye más de un 10% (flecha roja) y se recupera espontáneamente a los 30 minutos.

INDICACIONES

La principal indicación de la PPBE es demostrar la presencia de BIE en pacientes asmáticos con antecedentes de dificultad respiratoria, tos, ruido respiratorio o sensación de ahogo relacionados con el ejercicio. También se indica para controlar la efectividad del tratamiento de mantenimiento, y ajustar su dosificación según respuesta.

Por otro lado es de ayuda para diferenciar el BIE de otras causas de síntomas relacionados con el ejercicio, siendo los más frecuentes de origen laríngeo, tal como la disfunción de cuerdas vocales (8,11).

CONTRAINDICACIONES

- Falta de colaboración o comprensión del procedimiento
- Paciente cursando obstrucción bronquial
- Por el riesgo de broncoconstricción severa se recomienda que el VEF1 previo al examen sea $\geq 75\%$ y la $SpO_2 \geq 93\%$ (2)
- Ejercicio intenso dentro de las 4 horas previas (período refractario)
- Cardiopatías (fundamentalmente arritmias), hipertensión arterial
- Enfermedad neuromuscular u ortopédica
- Fiebre

- Diabetes insulino dependiente no controlada
- Epilepsia no controlada (2,8)

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

El paciente debe acudir con ropa cómoda y zapatillas, y haber consumido comida ligera. Además no debe haber realizado ejercicio intenso las 4 horas previas a la citación ya que se ha visto que el 50% de los pacientes con EIB son refractarios a un segundo examen luego de 1 hora. La mayoría pierde este estado a las 2 horas, pero ocasionalmente puede durar hasta 4 horas (1,2,8).

Suspensión de medicamentos (Tabla 1)

La indicación de suspender el tratamiento de mantención del paciente queda a criterio del médico que solicita el examen. En relación al montelukast, este comienza a proteger la vía aérea desde las 2 horas de recibido, con una duración de su efecto hasta 12-24 horas (4). Los corticoides inhalados muestran protección después de 1 semana de uso continuo (4).

Tabla 1. Tiempo de suspensión de medicamentos.

Medicamento	Tiempo de suspensión
β agonistas acción corta : salbutamol, terbutalina	6 hrs
β agonistas acción larga : salmeterol, formoterol	36 hrs
β agonistas acción ultra larga : indacaterol, olodaterol, vilanterol	48 hrs
Antimuscarínicos acción corta: Bromuro ipratropio	12 hrs
Antimuscarínicos acción prolongada : tiotropio, glicopirrolato	7 hrs
Antagonistas receptores leucotrienos (montelukast, zafirlukast)	12 hrs - 4 ds
Teofilinas orales	12-24 hrs
Cromonas	4 hrs
Cafeína	24 hrs
Antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, indometacina)	3 hrs

Con respecto a la suspensión de antihistamínicos, también se deja a criterio del médico tratante. Se sugiere suspender 72 horas antes del examen, sin embargo se ha visto que loratadina, cetirizina, fexofenadina no afectan los resultados del estudio (12-14). El consumo de cafeína disminuye la reactividad bronquial por ejercicio por lo cual el paciente no debe ingerir este producto al menos 24 horas previo al examen. Los alimentos que contienen cafeína son el té, café, coca-cola, chocolate (15,16).

Deberán constar en el informe los medicamentos que el paciente está recibiendo en el momento de la prueba.

PROCEDIMIENTO

El examen se realiza en el laboratorio de función pulmonar, bajo condiciones ambientales de humedad y temperatura controladas, siendo lo ideal 50% y 20-25° respectivamente. Estas pueden variar pero deben ubicarse dentro del área que se muestra en nomograma (Figura 3) (4). El paciente debe usar pinza nasal para producir la pérdida de agua en la vía aérea.

Se prefiere la utilización de trotadora antes que bicicleta ya que se obtiene más rápido el aumento de la ventilación. Esta debe alcanzar el 40-60% de la ventilación voluntaria máxima (estimada como $VEF1 \times 35$). Para facilitar la evaluación de la intensidad del ejercicio, la frecuencia cardíaca (FC) sustituye la medición de la ventilación (3,11). Esta debe alcanzar un nivel submáximo que se calcula con las fórmulas de la Tabla 2. En niños la FC debe aumentar al menos en 85%, con un máximo de 95%. La segunda fórmula, publicada recientemente, es más exacta (11). La FC debe monitorizarse en forma continua con cinta torácica (por ejemplo cinta Polar®) o saturómetro. El grado de entrenamiento físico y peso corporal influyen en el nivel y velocidad para conseguir la FC esperada. La duración del ejercicio es de 6 a 8 minutos, debiendo mantenerse constante al menos los 4 minutos finales la FC submáxima. El grado de inclinación y la velocidad de la trotadora se establecen una vez que se alcanza este nivel de esfuerzo. Se sugiere iniciar con una inclinación de 3°, aumentando máximo hasta 10° y velocidad 3,6 millas/hora (1-3,8).

Tabla 2. Fórmulas para calcular Frecuencia Cardíaca submaxima (FCsm) durante la prueba

$FCsm = (220 - edad) \times 85 \text{ a } 95\%$
$FCsm = 208 - 0,7 \times edad$

Figura 3. Condiciones ambientales.

El área sombreada representa las condiciones ideales para realizar la prueba de ejercicio (1)

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

La realización e interpretación de la espirometría basal y post ejercicio deben seguir las correspondientes recomendaciones (17). Debe registrarse las curvas flujo/volumen y volumen /tiempo para controlar la calidad de las maniobras.

La variable utilizada es el VEF1, ya que muestra mayor repetibilidad y reproducibilidad que Flujo Espiratorio Máximo (FEM) (1,5,8). En pacientes en edad pre-escolar puede utilizarse la medición de VEF0,5 (18). No se requiere de una maniobra de CVF completa, basta con que el paciente espire 1 segundo. Se deben obtener 2 o 3 VEF1 (o VEF0,5) (4,5), eligiendo la medición de mayor valor. El esquema sugerido para medir VEF1 post ejercicio es : 3,5,10,15,20 y 30 minutos luego de finalizada la carrera. Puede agregarse mediciones al minuto si el paciente presenta sibilancias audibles a distancia u otro signo de apremio respiratorio (4,5,8,19,20).

La forma de calcular la caída de VEF1 (o VEF0,5) es:

$$\% \text{ de caída VEF}_1 = \frac{\text{valor basal} - \text{valor caída}}{\text{valor caída}} \times 100$$

Una vez concluidas las mediciones, si el paciente presenta respuesta positiva debe administrarse 400 µcr de salbutamol y repetir la espirometría para confirmar normalidad

funcional respiratoria.

Debe detenerse el examen en caso de: sibilancias audibles a distancia, disnea importante, síntomas vagales, dolor precordial, desaturación y debe consignarse la presencia de sibilancias y la SpO2.

Criterio de positividad

En niños sanos la caída máxima del VEF1 es de aproximadamente 4% (6,7). En escolares se considera respuesta positiva una caída del VEF1 $\geq 10 - 15\%$ (2-4,6-8). La caída de un 10% otorga mayor sensibilidad y especificidad semejante al uso de una caída del 15% (1,6). El punto de corte sugerido es de 10%. En preescolares se considera positiva una caída del VEF0,5 de 13% (18).

Falsos negativo

Las causas más frecuentes son las condiciones ambientales que no favorecen la broncoconstricción (calor, mayor humedad) y no lograr la FC submáxima, requerida. También puede haber falso negativo en los pacientes que realizan ejercicio intenso previo a la realización del examen (período refractario) y quienes no han suspendido el uso de β adrenérgicos.

Falsos positivo

La causa más frecuente es la falta de esfuerzo espirométrico. También considerar diagnóstico diferencial: disfunción laringea inducida por ejercicio, siendo la más frecuente la disfunción de cuerdas vocales (11).

MEDIDAS DE SEGURIDAD

En la última estandarización de la Sociedad Europea (ERS 2018) (2) se recomienda que se monitoree la presión arterial y electrocardiograma. Debido a que el registro de ECG durante el procedimiento es difícil de cumplir en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar, se sugiere que el paciente cuente con un ECG de 3 canales cuando no hay sospecha de cardiopatía y de 12 canales cuando hay sospecha, antes de realizar el estudio (2). Además se debe registrar en forma continua la SpO2. Después de inhalar con broncodilatador el VEF1 debe volver al menos al 90% del basal. El técnico o médico quien realiza el examen debe estar capacitado para detectar signos de obstrucción bronquial y de insuficiencia respiratoria. Es imperativo contar con carro de paro (2).

INFORME

Descripción del examen

Informar espirometría basal, anotar VEF1 basal, condiciones ambientales (temperatura y humedad de la sala), frecuencia cardiaca basal y post carrera, SpO2 basal y post carrera. Anotar medicamentos que el paciente recibe el día del examen. Referir espirómetro utilizado y protocolo del examen. Se sugiere mostrar la respuesta del VEF1 según la Tabla 3.

Tabla 3. Informe respuesta VEF1.

Tiempo	3 min	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
VEF1 (L)						
% Caída						

El VEF1 al minuto es optativo.

Solo describir lo que se observa en el examen y expresar la conclusión de la siguiente forma:

- "no hubo broncoconstricción significativa"
- "hubo broncoconstricción leve-moderada-severa"

Graduación de la severidad de la broncoconstricción: (5)

- Leve: caída VEF1 $\geq 10\%$ y $<25\%$
- Moderada: caída VEF1 $\geq 25\%$ y $<50\%$
- Severa: caída VEF1 $\geq 50\%$

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Atletas de elite

Si la prueba de ejercicio es normal considerar la realización de otros exámenes (prueba de metacolina, hiperventilación eucapnica). El criterio para evaluar la BIE debiera basarse en el deporte específico, en el ambiente en que este se desarrolla, y el examen realizarse con la intensidad que el atleta desarrolla el esfuerzo en competición. Si se realiza la PPBE en laboratorio se sugiere considerar positividad una caída del VEF1 de 7% (1,20)

Prueba de provocación bronquial con carrera libre

Si no se cuenta con cinta trotadora podría realizarse carrera libre. No es reproducible como el examen realizado en laboratorio pero es mucho más sensible (21). Es útil como screening para BIE, aunque es complejo estandarizar las condiciones ambientales y cumplir con las medidas de seguridad que sugieren las guías internacionales (2, 22). Las condiciones ambientales pueden aumentar el desarrollo y severidad de la BIE, por inhalación de alérgenos o poluyentes (4).

La variable a medir debe ser VEF1. La duración de la carrera y FC son semejantes a las anteriormente descritas. La FC se mide previo y posterior a la carrera, esta última no debe interrumpirse. Si el paciente presenta broncoconstricción significativa la interpretación debe considerar las condiciones ambientales en las cuales se realizó el estímulo (polenes, contaminantes ambientales, temperatura y humedad). Se considera significativa una caída del VEF1 de 15%.

REFERENCIAS

1. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig TJ, Delgado L, Capao-Filipe M et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1349-1358.
2. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall JL, Carlsen K-H, Kaminsky DA et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801033
3. Anderson SD. "Indirect" challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J* 2016;3: 31096.
4. Weiler JM, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, Rundell KW, Silvers WS et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:S1-S47.
5. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-1027
6. Fuentes C, Contreras S, Padilla O, Castro-Rodríguez JA, Moya A, Caussade S. Exercise Challenge Test: Is a 15% Fall in FEV1 Sufficient for Diagnosis? *Journal of Asthma* 2011;48:729-735
7. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999;14:659-668
8. American Thoracic Society. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-329.
9. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:453-9.
10. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:238-46.
11. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand

- TS, Parsons J, Silvers W et al. Exercise-induced bronchoconstriction. Update-2016. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1292-5.
12. Manjra I, Nel H, Maharaj B. Effect of Desloratadine on Patients with Allergic Rhinitis and Exercise-Induced Bronchoconstriction: A Placebo Controlled Study. *J Asthma* 2009;46:156-159.
 13. Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De Gasperi W, Sabbion A et al. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children. *Eur Respir J* 2002; 19: 104-107
 14. Ghosh SK, De Vos C, McIlroy I, Patel KR. Effect of cetirizine on exercise induced asthma. *Thorax* 1991;46:242-244
 15. Duffy P, Phillips Y. Caffeine Consumption Decreases the Response to bronchoprovocation Challenge with Dry Gas Hyperventilation. *Chest* 1991; 99:1374-77.
 16. Kivity S, Ben Aharon Y, Man A, Topilsky M. The Effect of Caffeine on Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Chest* 1990; 97:1083-85.
 17. SOCHINEP. Actualización en espirometría y curva flujo / volumen en escolares y adolescentes. *Neumol Pediatr* 2019; 14 (1): 41 – 51.
 18. Vilozni D, Bentur L, Efrati O, Barak A, Szeinberg A, Shoseyov D et al. Exercise Challenge Test in 3- to 6-Year-Old Asthmatic Children. *Chest* 2007;132:497-503.
 19. Anderson SD, Kippelen P. Assessment of EIB .What You Need to Know to Optimize Test Results. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013; 33: 363-380.
 20. Parsons J, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest* 2005;128:3966-3974.
 21. Shapiro GG, Pierson WE, Furukawa CT, Bierman CW. A comparison of the effectiveness of free-running and treadmill exercise for assessing exercise-induced bronchospasm in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(6 pt 2):609-11.
 22. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995;8, 729-736.