

SINTOMAS RESPIRATORIOS, PRUEBA DE METACOLINA Y TEST CUTÁNEOS EN POBLACION ESCOLAR*

M. Gómez Entrena, A. Pereira Vega, J.A. Maldonado Pérez, J.L. Sánchez Ramos, J. Grávalos Guzmán, R. Delgado Fernández.

Hospital General Juan Ramón Jiménez. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Huelva.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido valorar las relaciones entre un cuestionario sobre síntomas respiratorios (SR) y medidas objetivas como la prueba de broncoprovocación con metacolina (MT) y test cutáneos (TC). Para ello, a 115 adolescentes (11 a 15 años) elegidos aleatoriamente, se les hizo rellenar un cuestionario sobre síntomas respiratorios y se les practicó MT y TC. El cuestionario recogía antecedentes sobre sibilancias, opresión nocturna, disnea al ejercicio, falta de aire nocturna, tos habitual, tos nocturna, diagnóstico previo de asma, rinitis y diversos factores epidemiológicos. Para la MT analizamos la PD20 y la pendiente dosis-respuesta (Pte). Un 12,3% de nuestros adolescentes habían sido diagnosticados de asma, un 9,6% tenían NIT positiva y un 38,3% los TC positivos. El síntoma que más se relacionó con el hallazgo de MT positiva fueron las sibilancias; el diagnóstico previo de asma se relacionó con TC positivos; y al analizar la capacidad predictiva de los síntomas estudiados frente a la PD20, los distintos síntomas mostraron en general una baja sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (VPP), mientras que los valores de especificidad (E) y valor predictivo

,negativo (VPN) fueron elevados. La disnea al ejercicio fue el síntoma que mostró mayor S (70%), las sibilancias mostraron la mayor E y VPN, en ambos casos mayor del 90 %, y la ausencia de síntomas tuvo un VPN mayor del 90% para la PD20. Aunque la PD20, Pte y TC fueron positivos en mayor porcentaje entre los diagnosticados de asma y/o con síntomas respiratorios, encontramos "solapamiento" entre sujetos con o sin síntomas y medidas objetiva! positivas.

Palabras clave:

- Asma.
- Hiperreactividad bronquial
- Atopia.
- Estudio epidemiológico.

RESPIRATORY SYMPTOMS, METHACHOLINE TEST AND SKIN TEST IN SCHOOL POPULATION.

The aim was to evaluate the relationship between a form about respiratory symptoms and objective measures as both Methacholine bronchoprovocation test and skin test. One hundred and fifteen adolescents (11 to 15 years old) randomly chosen filled a form about respiratory symptoms and Methacholine test and skin test were performed in them. The form included information about previous wheezes, exercising dyspnea, nocturnal breathless, cough, asthma diagnosed, rhinitis and epidemiological features. Both PD20 and slope of the dose-response curve assessed Methacholine test. The 12.3% of our adolescents had diagnosis of asthma, the 9.6% had positive Methacholine test and the 38.3% had positive skin test. The respiratory symptom more related to positive Methacholine test was wheezes. Previous diagnosis of asthma was related to positive skin test. For predicting positive PD20 the respiratory symptoms had low sensitivity and low positive predictive value, however the specificity and negative predictive value was high. Exercising dyspnea was the symptom with more sensitivity (70%); wheezes showed highest values of specificity and negative predictive value (both superior to 90%); and absence of symptoms had negative predictive value of 90% for PD20. Although PD20, slope of the dose-response

curve and skin test were postives in high percentage of subjects diagnosis of asthma and/or with respiratory symptoms, we found overlapping between subjects with or without symptoms and objective positive measures.

Key words:

- Asthma.
- Bronchial hyperreactivity.
- Atopy.
- Epidemiological study.

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos se han utilizado ampliamente en la investigación de diversos aspectos sobre el asma bronquial; en dichos estudios, se realizan tanto análisis de cuestionarios como medidas objetivas de la hiperractividad bronquial (H13) y test cutáneos, entre otros ^(1,2,3).

La relación entre cuestionarios y su validez con respecto a las diversas medidas objetivas no está clara. Es un hecho que algunos sujetos que presentan síntomas no se comportan como hiperreactivos y otros con HB no tienen síntomas^(4,5,6), datos que indican la enorme dificultad para definir el asma bronquial.

Nuestros objetivos han sido valorar los síntomas respiratorios que más se relacionan con el hallazgo de metacolina y test cutáneos positivos, ver las interrelaciones existentes entre los diagnosticados previamente de asma, resultado de la metacolina y test cutáneos y definir las posibles influencias de antecedentes familiares (AF) y factores medioambientales (FM) con la medida objetiva de hiperreactividad bronquial.

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro grupo viene trabajando desde enero de 1991 en un estudio epiderniológico con el fin de conocer la prevalencia de síntomas respiratorios y asma bronquial en nuestra población, así como posibles factores etiológicos implicados.

Dentro del mismo, hemos estudiado mediante encuesta epidemiológica sobre síntomas respiratorios, a todos los adolescentes escolarizados (9.644) de 6',7' y 80 de EGB de Huelva capital`. Posteriormente estamos realizando a una muestra aleatoria seleccionada de ellos, un cuestionario más completo relacionado con síntomas respiratorios además de pruebas alérgicas y de función pulmonar. Los datos del presente trabajo están basados en los resultados de los primeros 115 adolescentes cuyo rango de edad fue de 11 a 15 años, edad media 12,69 y cuya distribución por sexo fue del 60% niños y 40% niñas.

A todos les hicimos tanto el Cuestionario ampliado como pruebas objetivas consistentes en test de metacolina (MT) y test cutáneos (TC).

El estudio se realizó durante los meses de junio, octubre y noviembre de 1993.

El cuestionario ha sido modificado del utilizado en el estudio del European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)I. Todas las preguntas han sido obtenidas del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la IUALTD ^(8,9). Lo realizaban los alumnos en colaboración con sus padres y recogía preguntas sobre la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, despertares por falta de aire u opresión nocturna, tos nocturna y/o habitual, si había padecido ataques

de asma, si había tomado medicación para el asma en los últimos 12 meses, existencia de rinitis y datos de filiación incluyendo tiempo de residencia en la ciudad. Hicimos prueba de provocación bronquial con metacolina

con dosis creciente llegando a una dosis máxima acumulada de 1 ing, en los sujetos que presentaban una espirometría basal normal. Aumentábamos la dosis de metacolina de forma crecientes hasta llegar a la dosis máxima acumulada, a no ser que previamente se objetivara un descenso igual o mayor al 20% del FEV₁ obtenido tras la inhalación de suero fisiológico. Como medidas de HB utilizamos los valores de PD20 y la Pte dosis-respuesta, entendida ésta, como el % de descenso del FEV₁/Dosis acumulada, tras la adición de una constante -k=3- para evitar números negativos y su posterior transformación logarítmica.

También hicimos a los 115 adolescentes unos test cutáneos frente a 11 neuroalergenos (Phazets). Dermatofagoides pteronissimus, gramíneas, olivo, abedul, gato, perro, Alternaria, Cladosporium, Parietaria, hierba timotea y plantago. Consideramos positivos a las induraciones iguales o superiores al control de histamina y siempre que la media de sus diámetros fuera igual o superior a tres milímetros. Definimos atopía como la positividad a uno o más neuroalergenos.

TABLA 1

RELACIÓN ENTRE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS, MT Y TC			
	PD20 (OR)	Pte	TC (OR)
Sibilancias	13,37	p=0.005	6,18
Opresión nocturna	NS	NS	NS
Disnea al ejercicio	9,45	p=0,049	NS
Falta aire nocturna	NS	NS*	6,89
Tos habitual	NS	NS	NS
Tos nocturna	NS	NS	NS
Asma	NS	p=0.041	13,36
Rinitis	NS	NS	6,3
Ningún síntoma	NS	NS	NS

TABLA 2

CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS SÍNTOMAS FRENTE A PD20				
	SEN	ESP.	VPP	VPN
Sibilancias	50%	93,1%	41,7%	94,9%
Opresión nocturna	33,3%	88,9%	21,4%	93,6%
Disnea al ejercicio	70%	80,2%	25,9%	96,4%
Falta aire nocturna	22,2%	93%	22,2%	93%
Tos habitual	50%	80%	20%	94,1%
Tos nocturna	22,2%	74,5%	7,4%	91,3%
Asma	0%	91,1%	0%	90,2%
Rinitis	10%	84%	5,9%	90,3%
Ningún síntoma	9,1%	55,3%	2,1%	95,4%

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el En la figura 2 podemos observar que el porcentaje de paquete estadístico SPSS/PC plus, estudiando porcentaje casos con TC positivos, fue mucho mayor entre los quede medias, índices de validez (S, E, VPP y VPN) y consi- estaban diagnosticados de asma (OR=6.4).derando significativo un valor de p<0.05.

RESULTADOS

Al analizar la relación entre los síntomas respiratorios recogidos por cuestionarios y pruebas objetivas (Tabla I), hemos encontrado que el síntoma que más se relacionó con la HB tanto con la PD20 como con la pendiente (Pte), fueron las sibilancias. También se relacionó con ellas la disnea al ejercicio. Si consideramos la Pte se añade a los citados síntomas el diagnóstico previo de asma.

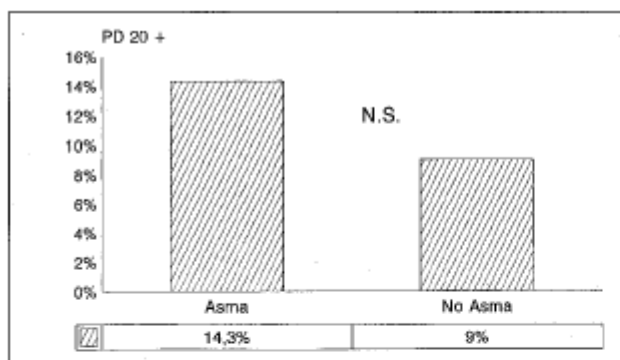


Fig. 1. Relación entre diagnóstico de asma e hiperreactividad bronquial, medida como PD20.

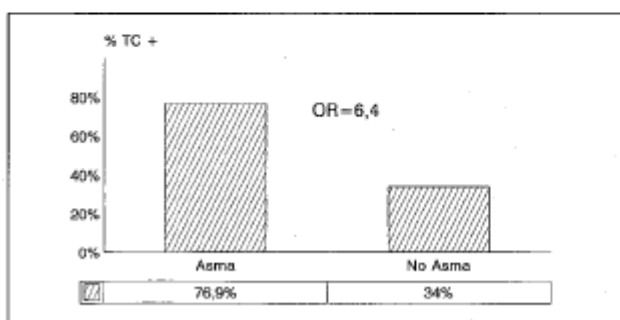


Fig. 2. Relación entre diagnóstico de asma y atopia, medida ésta como la positividad a uno o más test cutáneos.

TABLA 4
RELACION ENTRE FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, MT Y TC

<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares atópicos. • Antecedentes familiares asmáticos. • Prematuridad. • Inf. respiratorias antes de los 5 años. • Tabaquismo pasivo. • Nivel socio-económico. • Años de estancia en Huelva. 	N.S.
--	------

TABLA 3

• Diagnóstico de asma:	12,3%
• PD20 positiva:	9,6%
• Test cutáneos positivos:	38,3%
- Dermatofagoides pteronissimus	33%
- Gramíneas	6,1%
- Olivo	5,2%
- Gato	4,3%
- Perro	4,3%
- Alternaria	2,6%
- Otros	4,3%

La atopia se relacionó con el diagnóstico previo de asma (OR 13.36), falta de aire nocturna, rinitis y sibilancias.

Si valoramos la capacidad predictiva de los síntomas frente a PD20 (Tabla 2), podemos apreciar que en general los distintos síntomas mostraron una baja sensibilidad (S) y . valor predictivo positivo (VPP), mientras que los valores de Especificidad (E) y Valor Predictivo Negativo (VPN) fueron elevados. La disnea al ejercicio fue el síntoma que mostró mayor S (70%), las sibilancias mostraron la mayor E y VPN, en ambos casos mayor del 90%, y un hecho a destacar es que la ausencia de síntomas tuvo un VPN mayor del 95% para la PD20.

Nosotros encontramos que un 12,3% de la población estudiada, había sido diagnosticada de asma, el 9,6% tenía una pruebas de metacolina (MT) positivas según la PD2.0, y el 38,3% presentaron TC positivos, siendo el neuroalergeno más frecuente el Dermatofagoides pteronissimus con un 33% (Tabla 3).

En nuestro estudio, aunque la PD20 fue positiva en mayor porcentaje entre los diagnosticados de asma, no hubo diferencias significativas entre estos y los que no estaban diagnosticados. Sin embargo, cuando estudiamos la Pte dosis-respuesta, el valor promedio de la Pte de los diagnosticados de asma era mayor, de forma significativa, respecto a los que no estaban diagnosticados (Figura I).

Por último, como se puede ver en la Tabla 4, no encontramos relación entre los factores epidemiológicos estudiados en el cuestionario y las pruebas objetivas (MT y TC) realizadas.

DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos nos pueden aportar datos respecto a la prevalencia, mortalidad, factores etiológicos o diferentes aspectos de las distintas enfermedades.

En concreto, en el asma bronquial, gracias a estos estudios, se está apreciando un aumento en la prevalencia y mortalidad de la enfermedad ^(10,11), siendo objeto actual de investigación el buscar las causas de este hecho.

En la enfermedad asmática estos estudios incluyen fundamentalmente análisis sobre cuestionarios de síntomas respiratorios, medidas objetivas de hiperreactividad bronquial (HB) y test cutáneos ^(1,3). Nosotros hemos incluido en el cuestionario, modificado del ECRHS ⁽⁷⁾, diversas preguntas relacionadas con asma-HB.

En nuestro estudio, el 9.6% de la población tenía una prueba de metacolina (MT) positiva (PD20).

Respecto a la PD20, Clifford et al ⁽³⁾, encuentran que el 29.1 % de los niños de 7 años y el 16,5% de los de 11, tenían una prueba positiva. Estas cifras son superiores a las nuestras, pero la explicación podría estar en la edad de nuestra población (11 a 16 años), en el sentido que la HB parece disminuir con la edad ¹³.

La prevalencia de la atopia varía del 20 al 50% en distintas poblaciones ^(14,15), pudiendo influir en ello el número de alérgenos usados, potencia de los alérgenos, criterios para definir una reacción y edad de las poblaciones estudiadas ¹⁶. Hemos utilizado los neumoalérgenos más habituales en nuestro medio y hemos considerado positivas, al igual que Dresorg et al. ⁽¹⁷⁾, las pápulas mayores o iguales a 3 mm. Hemos encontrado que el 38.3% de los niños presentaban unos TC positivos, siendo el neumoalérgeno más frecuente el *Dermatofagoides pteronissimus* (DP) con un 33%.

Respecto a los TC, Clifford et al. encuentra que el 26% de los niños de 7 años y el 31.6 % de los de 11 años, tenían Prick positivos, señalando, al igual que Barbee et al ⁽¹⁶⁾, el aumento de la atopia durante la infancia hasta un pico en la edad adulta joven y una disminución posterior. Nuestros datos son similares a los obtenidos por otros autores si consideramos el rango de edad estudiado. Los ácaros (DP) fueron los más frecuentemente encontrados, al igual que le ocurrió a Peat et al ⁽¹⁹⁾

La relación entre síntomas respiratorios, atopia e HB, ha sido fruto de múltiples estudios. Al considerar los síntomas respiratorios con la HB, diversos autores encuentran que, en algún momento, sólo 2/3 de los sintomáticos tienen HB demostrable y 1/3 de los hiperreactivos son asintomáticos ^(4,6). En nuestro caso, aunque tuvimos un número significativo de sujetos con síntomas y sin HB demostrable como después veremos, encontramos pocos asintomáticos con HB. De todas formas diversos hechos podrían explicar la discordancia entre síntomas e HB: se hace sólo una determinación de metacolina, la HB puede variar a lo largo de la enfermedad y con las estaciones o infecciones víricas, entre otros.

Diversos estudios han demostrado una asociación entre HB y síntomas respiratorios como sibilancias, episodios de disnea y opresión torácica matutina ⁽²⁰⁾, mientras que otros ⁽¹⁾ al analizar los síntomas que más se relacionaban con la HB encuentran que ésta es más común en los niños con disnea al ejercicio y menos en los niños con tos nocturna.

Nosotros encontramos que los síntomas más relacionados con el hallazgo de HB según la PD20 fueron las sibilancias y la disnea al ejercicio, añadiéndose el diagnóstico previo de asma si se considera la Pte; datos que apoyan, al igual que señalan otros autores, la mayor sensibilidad de esta última determinación respecto a la PD20 ²¹.

Al valorar la capacidad predictiva de los síntomas respiratorios analizados frente a la PD20, hemos observado que en general los distintos síntomas mostraron una baja sensibilidad (S) y VPP, mientras que la

especificidad (E) y el VPN fueron elevados, incrementándose la sensibilidad si se añadían varios síntomas simultáneamente.

Por otra parte, encontramos que la ausencia de síntomas tuvo un VPN superior al 95% para la PD20. Respecto a la última consideración, Asher et al. 1 encuentran que el 11 % de sus niños asintomáticos tenían HB, cifra superior a nosotros y encuentran que esto podría ser consecuencia de que tuvieran una forma leve de asma, variante del asma, otra enfermedad diferente al asma o, fruto de la especulación, que la HB podría ser un precursor del asma. Estudios longitudinales bien diseñados son los que intentarán aclarar el significado de ser asintomático teniendo HB o el ser sintomático sin la demostración de dicha HB.

La atopía parece relacionarse con la HB y síntomas respiratorios. La atopía se considera un factor de riesgo para sibilancias^(19,22) en niños mientras que los síntomas respiratorios en no atópicos se relacionan más con factores ambientales e infecciones virales. Dicha atopía tiene una importante asociación con HB⁽²³⁾, rinitis alérgica y asma²⁴, siendo para algunos autores el factor más importante sobre todos los que pueden influir para producir la HB.

Nosotros también encontramos que estas asociaciones y los TC se relacionaron en orden descendente, con el diagnóstico previo de asma, falta de aire nocturna, rinitis y sibilancias. El hecho de la alta asociación entre TC y diagnóstico de asma nos informa que en estas edades la atopía es un factor relevante en la etiología del asma.

Peat et al. encuentra que sólo un 2% de no atópicos (TC negativos) tenían síntomas recientes e HB positiva y, por otra parte, 1/3 de los atópicos no tenían síntomas ni estaban diagnosticados de asma. Nuestros resultados también concuerdan con estos datos en el sentido de que es mucho más prevalente los TC positivos que la presencia de síntomas e HB y el hallazgo de TC negativos es poco frecuente en sintomáticos. Aunque diversos estudios⁽²⁵⁾ encuentran relación entre diversos factores epidemiológicos y pruebas objetivas (TC y MT), nosotros no encontramos claras asociaciones, quizás por el número de casos estudiados.

Fruto de todas estas consideraciones es, según nuestro criterio, la confirmación de la dificultad del diagnóstico de asma. No hay claras pruebas objetivas que nos definan el asma y hay solapamiento entre ellas en niños con y sin síntomas. Por ello pensamos que su definición en los estudios epidemiológicos debe ser fruto de un consenso claro e internacional considerando tanto preguntas de cuestionario como la positividad de alguna prueba objetiva bien estandarizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asher MI, Pattermore PK, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW and Woolcock AJ. International comparison of the prevalence of asthma symptoms hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 524-9.
2. Mortagy AK, Howell JBL, Waters WE. Respiratory symptoms and bronchial reactivity: identification of a syndrome and its relation to asthma. *B M J* 1986; 293: 525-9.
3. Clifford RD, Radford M, Howell JB and Holgate ST. Prevalence of atopy and range of bronchial response to methacholine in 7 and 11 year old schoolchildren. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1126-1132.
4. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Watt GD Townley RG. Methacholine inhalation challenge studies in a selected pediatric population. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 994-8.
5. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. 1. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17: 271-82.
6. Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 19.42: 38-44.

7. Estudio Europeo de Asma. 1/ Metodología y participación en España. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Medicina Clínica (en prensa).
8. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S et al. Validity and 20. repeatability of the IUATLD ⁽⁸⁴⁾ bronchial symptoms questionnaire: an international comparison: Eur Respir J 1989; 2: 940-5.
9. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tateersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine?. Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the IUATLD. Int J Epidemiol 1989; 18: 165-73.
10. Shaw PA, Crane J, O'Donnell TV, Parteons LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-1989. Arch Dis Child 1990; 65: 1319-23.
11. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children ? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. BMJ 1990; 300: 1306-10. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzman J, Pujol de la Llave E y Gónnez Entrena M. Síntomas respiratorios en la población infantil (11- 15 años) de la ciudad de Huelva. En prensa.
13. Clough JB, Williams JD and Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 755-760.
- Godfrey RC, Griffiths M. The prevalence of immediate positive skin test to dermatophagoides pteronyssinus. and grass pollen in schoolchildren. Clin Allergy 1976; 6: 79-82. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, Burrows B. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. Ann Intern Med 1976; 84: 129-33.
16. Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 16-24.
17. Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterstrom O. Dose response relationship of allergen, histamine and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. Allergy 1987; 42: 117-25.
18. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood,. B M J 1984; 289: 1115-6.
19. Peat JK, Salome CM and Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: Relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1990;85: 65-74.
20. Dales RE, Ernst P, Hanley JA, Battista RN, Becklake MR. Prediction of airway reactivity from responses to standardized respiratory symptom questionnaire. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 817-21.
21. Peat JK, Salome Ch M, Berry G, and Woolcock AJ. Relation of dose-response slope in a population of Australian schoolchildren. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 663-667.
22. Sibbald B, Horn MEC, Brain EA, Gregg I. Genetic factors in childhood asthma. Thorax 1980; 35: 671-4.
23. Cookson WOCM, Musk AW, Ryan G. Associations between asthma history atopy, and non-specific bronchial responsiveness in young adults. Clin Allergy 1986; 16: 425-32.
24. Burrow B, Lebowitz MD, Barbee RA. Respiratory disorders and allergy skin-test reactions. Ann Intern Med 1976; 84: 134-9.
25. Weiss ST, Tager IB, Muñoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 573-8.