



SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL CON MANITOL INHALADO EN LA EPOC LEVE- MODERADA

B. Alcázar-Navarrete^{1,2}, F. Castellano Miñán¹, P. Santiago Díaz¹, O. Ruiz Rodríguez¹, P.J. Romero Palacios².

¹*AIG de Medicina. Hospital de Alta Resolución de Loja. Agencia Sanitaria Hospital de Poniente. Loja. Granada.*

²*Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada.*

Proyecto financiado con Beca Fundación Neumosur 1/2011

Resumen:

Introducción: la prueba de provocación bronquial con manitol inhalado (Osmohale®) es un test indirecto de medición de la hiperrespuesta bronquial. Se desconoce su utilidad clínica en pacientes con EPOC y su perfil de seguridad en pacientes con EPOC leve-moderado.

Material y métodos: estudio observacional prospectivo en el que participaron pacientes con EPOC leve-moderado, atendidos ambulatoriamente durante la fase de estabilidad de su enfermedad. Para todos los pacientes se recogieron los datos de función pulmonar y puntuación del cuestionario CAT. Se sometió a los pacientes a un test de provocación bronquial comercializado (Osmohale®).

Resultados: participaron en el estudio 72 pacientes con EPOC leve-moderado. En un 26% de los participantes se demostró la existencia de HRB. No hubo ningún abandono de la prueba por efectos adversos. La prueba fue bien tolerada por los pacientes, con la tos como efecto secundario más frecuentemente comunicado. La prueba fue segura, con una caída media del FEV1 del 10% y un tiempo medio de realización de la misma de 27 minutos.

Conclusiones: la prueba de provocación bronquial con manitol inhalado es un procedimiento seguro y bien tolerado en pacientes con EPOC leve-moderado.

Palabras clave: EPOC, hiperrespuesta bronquial, test de provocación.

SAFETY AND TOLERANCE OF THE INHALED MANNITOL BRONCHIAL PROVOCATION TEST IN MILD-MODERATE COPD

Abstract:

Introduction: bronchial provocation test with inhaled mannitol (Osmohale®) is an indirect approach to the measurement of bronchial hyperresponsiveness (BHR). Neither its clinical utility in COPD nor the security profile in mild to moderate COPD patients is well known.

Material and Methods: this was an observational prospective study enrolling mild to moderate COPD patients in an outpatient setting during stability period. Data about lung function and CAT questionnaire were collected from all patients. Approved bronchial provocation test (Osmohale®) was performed.

Results: 72 mild to moderate COPD patients were included. BHR could be assessed in 26% of the sample. There was no drop out due to adverse events. The test was well tolerated, with cough being the most reported adverse event. The test was safe, with a mean FEV1 drop of 10% and a mean performance time of 27 minutes.

Conclusions: bronchial provocation test with inhaled mannitol is a safe and well tolerated procedure in mild to moderate COPD patients.

Keywords: COPD, bronchial hyperresponsiveness, bronchial provocation test.

Recibido: 29.07.2017. Aceptado 17.02.2018

Dirección para correspondencia: Dr. Bernardino Alcázar Navarrete.

Mail: balcazar@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define como la presencia de limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo, que es habitualmente progresiva, asociada a una reacción inflamatoria anómala, debida principalmente al humo del tabaco^{1, 2}. Esta respuesta inflamatoria característica de la EPOC está mediada por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+), y se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento de la luz en las vías aéreas y las arterias, y enfisema en el parénquima pulmonar³.

La hiperrespuesta bronquial (HRB) es la excesiva disminución del calibre de la vía aérea ante un estímulo inhalado. Es un hallazgo fundamental en la patogenia del asma bronquial⁴, aunque sus mecanismos y prevalencia en pacientes con EPOC son poco conocidas⁵. En la práctica clínica se demuestra mediante dos tipos de métodos: los directos, como la metacolina que actúan de forma directa sobre los receptores de la fibra muscular lisa de la pared bronquial causando broncoespasmo, y los métodos indirectos, entre los que se encuentra el manitol, que causan broncoconstricción, mediante la liberación a la luz de la vía aérea de mediadores provenientes de células inflamatorias o estimulando las vías neurales^{6, 7}. Debido a esta característica, una respuesta positiva a una prueba indirecta es indicativa de que existe una cantidad de células inflamatorias presentes en número suficiente para tener una concentración significativa de los mediadores, a la que el músculo lisobronquial responde de forma exagerada. Por lo tanto, las pruebas indirectas pueden dar información complementaria a la que dan las pruebas de provocación directa⁸.

La HRB está presente en la población general con cifras cercanas al 15% (influenciadas por la presencia de tabaquismo)⁹ y, en modo más acentuado, en pacientes con EPOC, donde la existencia de HRB a metacolina se encuentra en más de la mitad de los pacientes, aunque se relaciona de forma muy fuerte con el tamaño de la vía aérea¹⁰. Su presencia se asocia de forma significativa con un riesgo elevado de desarrollo de EPOC, en especial en aquellos pacientes fumadores activos¹⁰ y, además, en un estudio realizado con manitol como método de provocación, la respuesta a corticoides inhalados era mayor en el grupo con respuesta a manitol positiva¹¹.

La prueba de provocación bronquial con manitol inhalado se ha utilizado en algunos estudios de HRB en la EPOC, generalmente con muestras de tamaño pequeño, restringiendo su uso a pacientes con EPOC leve-moderado^{12, 13}, pero los datos de la HRB a manitol en nuestro medio son muy escasos,

desconociéndose la seguridad y tolerabilidad de la prueba en nuestro medio.

El objetivo de este estudio fue describir la seguridad y tolerancia de la prueba de provocación bronquial con manitol inhalado en pacientes con EPOC leve-moderado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio observacional, prospectivo, con pacientes con EPOC leve a moderada, atendidos de forma ambulatoria en consulta de Neumología, para valorar la seguridad y tolerabilidad de la prueba de provocación bronquial con manitol en pacientes con EPOC. Este trabajo es parte de un proyecto financiado por la Fundación Neumosur (beca Neumosur 1/2011) encaminado a valorar la capacidad predictiva de la prueba de provocación bronquial con manitol inhalado para el diagnóstico del solapamiento de asma y EPOC (ACO, de *asthma-COPD overlap*).

Población de estudio: la población de estudio estaba formada por pacientes adultos, mayores de 40 años, fumadores o exfumadores, con un consumo acumulado de al menos 10 paqs-año, con diagnóstico de EPOC de acuerdo a las normativas y recomendaciones nacionales e internacionales^{1, 2} y obstrucción al flujo aéreo de carácter leve-moderado (FEV1 postbroncodilatador >1,0 litros y >50% del predicho). Como criterios de exclusión, se encontraban la presencia de otra enfermedad respiratoria diferente a la EPOC, que pueda alterar significativamente la exploración (salvo el asma bronquial como antecedente), el tratamiento con corticoides orales o inhalados en las 2 semanas previas a la realización de la prueba, el tratamiento con β -bloqueantes o el antecedente de exacerbación de la EPOC en las 4 semanas previas a la realización de la prueba.

Variables de estudio:

Variables clínicas: para cada paciente se recogieron datos acerca de su enfermedad respiratoria: tiempo de evolución, hábitos tóxicos, comorbilidades asociadas, disnea basal, medida mediante la escala mMRC (escala modificada de disnea del Medical Research Council), cuestionario de síntomas CAT[®] (COPD Assessment Test), historial de exacerbaciones en el año anterior.

Variables de función pulmonar: los pacientes realizaron 1 día antes de la prueba de provocación bronquial una espirometría basal y post broncodilatación (tras 400 mcgr de salbutamol) de acuerdo con las normativas publicadas¹⁴.

Test de provocación bronquial con manitol (Osmohale®): los pacientes seleccionados realizaron un test de provocación bronquial, utilizando un kit comercial disponible en nuestro país (Osmohale®, Pharmaxis Ltd, Sydney, Australia) de acuerdo con el procedimiento descrito por Anderson y colaboradores⁷. Los pacientes inhalaban dosis secuenciales de 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160 y 160 mg de manitol a través del inhalador. La prueba se detuvo cuando se logró una caída del 15% en el FEV1, una caída del 10% del FEV1 entre dosis o cuando la dosis acumulada de 635 mg se había administrado. Con estos datos se calculó la relación dosis-respuesta (RDR), como la caída en el FEV1% en las últimas dosis, dividido por dosis total acumulada de manitol en miligramos administrados.

Seguridad de la prueba de provocación bronquial: para cada paciente, se recogieron al terminar la prueba de provocación bronquial los siguientes datos: tiempo de realización de la prueba, caída máxima del FEV1, dosis acumulada de manitol, al igual que efectos secundarios comunicados por los pacientes con una escala de intensidad likert para cada síntoma (de 0 a 5, siendo el 0 intensidad leve y 5 intensidad máxima), y el motivo de la suspensión de la prueba de provocación bronquial, si la hubiere.

Aspectos éticos: el proyecto se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Los pacientes invitados a participar en el estudio firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el mismo. El estudio fue aprobado al CEIC de referencia. Todos los registros de la base de datos de pacientes que se generaron eran confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Análisis estadístico: se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio, usando frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas, según sigan o no una distribución normal (aplicando los tests de normalidad, adecuados al tamaño muestral) son resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estandar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

La comparación de las variables cuantitativas, según los grupos de estudio, se efectuó mediante la ANOVA para muestras independientes o H de Kruskal Wallis (con el test apropiado, dependiendo de los resultados anteriores obtenidos). Se realizaron pruebas posthoc, en el caso de la Anova y la o U-Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni, en el otro caso. El nivel de significación estadística,

se estableció en $p = 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) versión 20.0

RESULTADOS

Participaron en el estudio 146 pacientes, de los que finalmente cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión 72 pacientes, que fueron la población final de estudio. La figura 1 muestra un diagrama CONSORT con las características de la población de estudio y los criterios de exclusión.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio están descritos en la tabla 1. Como resumen, se trataba de una población típica de pacientes con EPOC, formada por varones de la séptima década de la vida, fumadores activos el 25% de los mismos con una obstrucción bronquial moderada al flujo aéreo.

La Tabla 2 muestra los parámetros de seguridad de la prueba de provocación bronquial con manitol en la muestra de pacientes. No hubo que suspender la prueba de provocación en ningún caso por efectos adversos de los pacientes. En 19 pacientes (26,4% del total) fue posible demostrar la existencia de HRB a manitol inhalado. De forma general, la caída del FEV1 fue del 10%, con un mínimo de 1% y un máximo del 23% y la dosis media empleada de manitol fue de 591 mg de manitol. El tiempo medio de realización de la prueba fue de 27 minutos, con un mínimo de 21 minutos y un valor máximo de 35 minutos.

No encontramos diferencias en los perfiles de seguridad al dividir a los pacientes dependiendo del grado de obstrucción al flujo aéreo ($FEV1 > 70\%$ o $FEV1$ entre el 50 y el 70% del teórico) (tabla 3).

La tabla 4 muestra la tolerabilidad de la prueba de provocación bronquial en los participantes del estudio. El efecto secundario de la prueba más frecuentemente comunicado fue la tos, que apareció en el 37% de los participantes y que fue declarada como de intensidad moderada (mediana de puntuación 3 en la escala Lickert), seguida de la autoescucha de sibilancias (18% de la muestra) y la cefalea (11% de los participantes). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tolerabilidad de la prueba entre los pacientes con respuesta positiva a manitol y aquellos con respuesta negativa.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Variable	Valor (n=72)
Edad, años	71,8 ± 9,4
Sexo (H/M) n (%)	69/3 (95,8%/4,2%)
Tabaquismo activo, n (%)	18 (25,0%)
Función pulmonar	
FEV1 % pred	67,2 ± 11,9
FVC% pred	88,1 ± 16,5
FEV1/FVC	57,5 ± 11,7
Grado GOLD 2017	
GOLD A, n (%)	7 (9,7%)
GOLD B, n (%)	33 (45,8%)
GOLD C, n (%)	8 (11,1%)
GOLD D, n (%)	24 (33,3%)
Reversible, n (%)	21 (29,2%)
Exacerbaciones, año anterior	
Exacerbaciones moderadas/año	1,53 ± 1,40
Exacerbaciones graves /año	0,13 ± 0,44
Tratamiento habitual	
LAMA, n (%)	50 (69,4%)
LABA, n (%)	61 (84,7%)
CI, n (%)	45 (62,5%)
Comorbilidades	
Asma, n (%)	4 (5,7%)
Cardiopatía isquémica, n (%)	11 (15,3%)
Síndrome depresivo, n (%)	12 (16,7%)
Insuficiencia cardiaca, n (%)	9 (12,5%)
DM tipo 2, n (%)	13 (18,1%)
Osteoporosis, n (%)	4 (5,6%)
Cáncer, n (%)	1 (1,4%)
Enfermedad vascular cerebral, n (%)	6 (8,3%)
Puntuación CAT	18,1 ± 7,7

Tabla 2. Características de seguridad de la prueba de provocación bronquial con manitol en pacientes con EPOC leve-moderada

	Media	Mínimo	Máximo
Caida FEV1, %	10,7 ± 5,1	1,2	23,5
Dosis acumulada manitol, mg	591,6 ± 112,2	75	635
RDR a manitol	0,022 ± 0,028	0,001	0,217
Tiempo prueba, min	27 ± 5	21	35

RDR: relación dosis respuesta al manitol inhalado (definida como la caída porcentual del FEV1 que produce la inhalación de 1 mg de manitol)

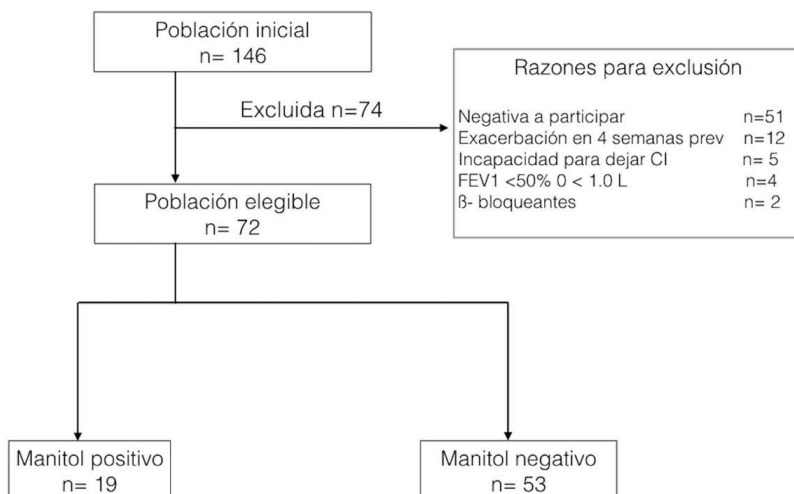
Tabla 3. Diferencias en los parámetros de seguridad de la prueba de provocación bronquial dependiendo del grado de limitación al flujo aéreo

	FEV1 >70% (n = 23)	FEV1 50 - 70% (n = 49)	p valor
Caida FEV1, %	11,9 ± 4,7	10,1 ± 5,2	0,15
Dosis acumulada manitol, mg	568 ± 146	602 ± 92	0,11
RDR a manitol	0,030 ± 0,043	0,019 ± 0,017	0,24
Tiempo prueba, min	26 ± 7	28 ± 6	0,27

Tabla 4. Tolerabilidad de la prueba de provocación bronquial con manitol inhalado. Efectos secundarios comunicados por los pacientes e intensidad en la escala Likert de los mismos.

	Población total (n = 72)		Manitol positivo (n = 19)		Manitol negativo (n = 53)		p-valor
	Presenta síntoma	Intensidad Mediana (IQ)	Presenta síntoma	Intensidad Mediana (IQ)	Presenta síntoma	Intensidad Mediana (IQ)	
Tos, n (%)	27 (37,5%)	3 (2 - 3)	10 (52,6%)	3 (2 - 4)	17 (32,0%)	2 (1 - 3)	0,081
Sibilancias, n (%)	13 (18,0%)	3 (1 - 4)	5 (26,3%)	3 (2 - 4)	8 (15,0%)	2 (1 - 4)	0,064
Cefalea, n (%)	8 (11,1%)	2 (1 - 3)	3 (15,7%)	2 (1 - 3)	5 (9,4%)	2 (1 - 3)	0,228
Dolor costal, n (%)	4 (5,5%)	1 (0 - 1)	1 (5,2%)	1 (0 - 1)	3 (5,6%)	1 (0 - 1)	0,853
Disnea, n (%)	2 (2,7%)	1 (0 - 1)	1 (5,2%)	1 (0 - 1)	1 (1,8%)	1 (0 - 1)	0,348
Otros, n (%)	2 (2,7%)	1 (0 - 1)	1 (5,2%)	1 (0 - 1)	1 (1,8%)	1 (0 - 1)	0,348

Figura 1. Diagrama STROBE de los participantes en el estudio



DISCUSIÓN

La prueba de provocación bronquial con manitol inhalado es una prueba con un perfil de seguridad aceptable en el caso de pacientes con EPOC leve y moderada, pudiendo ser considerada una prueba diagnóstica de interés para el clínico que evalúa a pacientes con EPOC. Los resultados de nuestro estudio demuestran que es posible realizarla de forma habitual en un laboratorio de función pulmonar, consumiendo un tiempo no excesivamente largo (27 minutos).

La prueba de provocación bronquial fue positiva en un 26,4% del total de los participantes del estudio, ligeramente inferior a lo comunicado por otros autores al realizar esta prueba en pacientes con EPOC leve-moderada^{12, 13}. Sin embargo, pueden existir diferencias entre las poblaciones de estudio que puedan justificar las diferencias encontradas.

La prueba fue bien tolerada en general, no precisando de interrumpir la prueba en ninguno de los 72 pacientes incluidos finalmente en el estudio. El efecto secundario más comúnmente notificado por los pacientes fue la tos, que lo fue por cerca del 30% de los pacientes, con una intensidad moderada. Estos datos están en consonancia con los efectos secundarios de la prueba que han sido comunicados previamente en la población general^{7, 15-17} y también en la población de pacientes con EPOC^{11, 12, 18}. Del mismo

modo, existen ligeras diferencias en la tolerabilidad de la prueba con respecto a otro estudio

en nuestro medio realizado en población asmática, aunque la metodología de estudio y la población de estudio son diferentes y, por tanto, los resultados no serían comparables con nuestra población¹⁹. Otros efectos comunicados por los pacientes fueron la autoescucha de sibilancias y la aparición de cefalea, también en consonancia con lo publicado.

La prueba de provocación fue segura para los pacientes con EPOC leve-moderado, con una caída media del FEV1 del 10% (con un mínimo del 1% y un máximo del 23%) respecto del valor del FEV1 basal. La mayoría de los pacientes demostraban una HRB de intensidad leve de acuerdo con las dosis medias de manitol administradas y la RDR a manitol.

Nuestro trabajo tiene fortalezas, como la realización del test de provocación bronquial por un laboratorio de función pulmonar con experiencia en el campo de la EPOC y de la provocación bronquial. Del mismo modo, la caracterización de los efectos adversos con escalas de intensidad de los mismos y la recogida del tiempo de la prueba y otras variables (como caída máxima del FEV1) no han sido frecuentemente incluidas en los estudios previamente realizados en EPOC. Sin embargo, necesitamos estudios que relacionen las pruebas de provocación bronquial con manitol con eventos importantes del curso natural de la EPOC, como son las exacerbaciones o la caída de la función pulmonar.

Nuestro trabajo presenta también algunas limitaciones, como son la del pequeño tamaño muestral y una población sintomática de acuerdo con las puntuaciones del cuestionario CAT, que

podrían limitar la validez externa del mismo. Del mismo modo, el tiempo de abandono del CI pudiera no haber sido suficiente para que la inflamación bronquial, presente en algunos pacientes con EPOC, no hubiera vuelto a presentarse. Este aspecto puede ser relevante, dado que la prueba de provocación bronquial con manitol parece más específica que la metacolina para la detección de inflamación bronquial, debido a su mecanismo de actuación, teniendo un mayor valor predictivo positivo^{20, 21}.

En conclusión, nuestro estudio refuerza la idea de que la prueba de provocación bronquial con manitol inhalado puede ser realizada en pacientes con EPOC leve y moderada, con un perfil de seguridad aceptable y un tiempo de realización de la prueba no excesivo. Estos hallazgos pueden promover la incorporación de esta prueba al arsenal diagnóstico del clínico que atiende a pacientes con EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ et al. Informe 2017 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: Resumen Ejecutivo de GOLD. Arch Bronconeumol 2017; 53: 128–49
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol 2017; 53: 324–35
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2009; 360: 2445–54
- Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 551–9
- Scichilone N, Battaglia S, La Sala A et al. Clinical implications of airway hyperresponsiveness in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2006; 1: 49–60
- Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010; 138: 25S–30S
- Anderson SD, Brannan J, Spring J et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 758–65
- Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutierrez FJ et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. Arch Bronconeumol 2013; 49: 432–46
- Kanner RE, Connett JE, Altose MD et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. The Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 956–61
- Tashkin DP, Altose MD, Connett JE et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1802–11
- Leuppi JD, Tandjung R, Anderson SD et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol-challenge test in COPD. A proof of concept. Pulm Pharmacol Ther 2005; 18: 83–8
- de Nijs SB, Fens N, Lutter R et al. Airway inflammation and mannitol challenge test in COPD. Respir Res 2011; 12: 11
- Scherr A, Schafroth Török S, Jochmann A et al. Response to Add-on Inhaled Corticosteroids in COPD Based on Airway Hyperresponsiveness to Mannitol. Chest 2012; 142: 919–26
- García-Río F, Calle M, Burgos F et al. Espirometría. Arch Bronconeumol 2013; 49: 388–401
- Backer V, Sverrild A, Porsbjerg C. FENO and AHR mannitol in patients referred to an out-of-hospital asthma clinic: a real-life study. J Asthma 2014; 51: 411–6
- Kim M-H, Song W-J, Kim T-W et al. Diagnostic properties of the methacholine and mannitol bronchial challenge tests: A comparison study. Respirology 2014; 19: 852–6
- White EC, de Klerk N, Hantos Z et al. Mannitol challenge testing for asthma in a community cohort of young adults. Respirology 2017; 22: 678–83
- Brannan JD, Anderson SD, Perry CP et al. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. Respir Res 2005; 6: 144
- A. Romero Falcón, J.F. Medina Gallardo, M. Ferrer Galván et al. Estudio comparativo de los efectos secundarios de las pruebas de provocación bronquial para el diagnóstico de asma bronquial. Rev Esp Patol Torac 2015; 27: 161–7
- Romberg KAM, Berggren A-C, Bjermer L. Asthma control in patients on fixed dose combination evaluated with mannitol challenge test. Respir Med 2014; 108: 264–70
- Porsbjerg C, Sverrild A, Backer V. The usefulness of the mannitol challenge test for asthma. Expert Rev Respir Med 2013; 7: 655–63