



ORIGINAL

Estudio descriptivo de la utilización del manitol como prueba diagnóstica de hiperreactividad bronquial en Albacete

Descriptive study of the use of mannitol as a diagnostic test of bronchial hyperreactivity in Albacete

Raúl Godoy Mayoral, Sergio García Castillo, Wanda Almonte Batista, Alfonso García Guerra

Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: raul.godoymayoral@gmail.com (Raúl Godoy Mayoral).

Recibido el 11 de diciembre de 2018; aceptado el 3 de febrero de 2019.

JONNPR. 2019;4(3):265-77
DOI: 10.19230/jonnpr.2914

Como citar este artículo:

Godoy Mayoral R, García Castillo S, Almonte Batista W, García Guerra A. Estudio descriptivo de la utilización del manitol como prueba diagnóstica de hiperreactividad bronquial en Albacete. JONNPR. 2019;4(3):265-77. DOI: 10.19230/jonnpr.2914



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

El test de Manitol es una prueba que se utiliza para el diagnóstico de hiperreactividad bronquial, está en el algoritmo diagnóstico del asma.

Objetivos. Hacer una revisión descriptiva de las pruebas que habíamos realizado y su utilidad.

Configuración y Diseño: Estudio descriptivo retrospectivo.

Materiales y Métodos. Pacientes que han realizado el test de manitol en el laboratorio de pruebas funcionales respiratorias entre el 29 de mayo de 2017 y el 3 de diciembre de 2018.

Análisis Estadístico utilizado. Estudio de frecuencias en variables cualitativas y medidas de tendencia central en cuantitativas. Las relaciones se estudiaron con pruebas no paramétricas: La F de Fisher para variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para cuantitativas. Se fijó la significación en $p \leq 0,05$.



Resultados. Fueron 54 pacientes, 81,5% mujeres de 49,06 años. El efecto adverso más frecuente fue la tos que se dio en 85,4% y con una dosis de 5 mg. El resultado fue positivo en el 14,8%. Los positivos se encuentran entre los mayores de 40 años ($p=0,04$), los que tosen ($p=0,018$). Existen diferencias significativas en cuanto a la dosis recibida y la caída del FEV1. No se observó relación entre el hecho de toser y la positividad o negatividad del test ($p=0,56$), tampoco se vio relación del género con la tos o la positividad.

Conclusiones. El test de manitol es una prueba útil para detectar la hiperreactividad. El efecto adverso más frecuente es la tos.

Palabras clave

Manitol; hiperreactividad bronquial; asma

Abstract

The Mannitol test is used for the diagnosis of bronchial hyperreactivity. It is in the asthma diagnostic algorithm

Aims. Make a descriptive review of the tests we had done and their usefulness.

Settings and Design: Retrospective descriptive study.

Methods and Material. Patients who have performed the mannitol test in the laboratory of functional respiratory tests between May 29, 2017 and December 3, 2018.

Statistical analysis used. Study of frequencies in qualitative variables and measures of central tendency in quantitative. The relationships were studied with nonparametric tests: F of Fisher for qualitative variables and U of Mann-Whitney for quantitative variables. The significance was set at $p \leq 0.05$.

Results. There were 54 patients, 81.5% women of 49.06 years. The most frequent adverse effect was cough that occurred in 85.4% and with a dose of 5 mg. The result was positive at 14.8%. The positives are among those older than 40 years ($p = 0.04$), so those who cough ($p = 0.018$). There are significant differences in the dose received and the fall in FEV1. There was no relationship between coughing and the positivity or negativity of the test ($p=0.56$), nor was there any relationship between gender and cough or positivity.

Conclusions. The mannitol test is a useful test to detect hyperreactivity. The most frequent adverse effect is cough.

Keywords

Mannitol; bronchial hyperreactivity; asthma

Contribución a la literatura científica

Este trabajo es importante para la literatura científica ya que reivindica la contribución del test de broncoprovocación con manitol como técnica para el diagnóstico del asma. Esta



prueba tiene una alta especificidad, por lo que es especialmente útil en el seguimiento de pacientes ya diagnosticados, pero es relativamente poco sensible, por lo que puede haber pacientes asmáticos que no den positivo. Sin embargo, ha sido incluida en el algoritmo diagnóstico del asma junto a otros estudios.

Este tipo de estudios son poco frecuentes, por lo que la información que aporta es indudablemente valiosa.

Introducción

Los test de broncoprovocación no específica son muy importantes para medir la hiperrespuesta bronquial⁽¹⁾. Pueden ser de dos tipos: directos, con una alta sensibilidad pero baja especificidad, o indirectos, con baja sensibilidad pero alta especificidad. Medir la hiperrespuesta bronquial es importante en el diagnóstico del asma, el estudio de la severidad y la respuesta del tratamiento. Los métodos directos (por ejemplo la metacolina) son muy útiles para descartar el asma y los indirectos (por ejemplo manitol y ejercicio) para estudiar la respuesta al tratamiento.

El test de Manitol es un test de tipo indirecto, que tiene la ventaja de su seguridad. Por vía inhalada deshidrata la mucosa bronquial y aumenta la osmolaridad de ésta y la liberación de mediadores inflamatorios desde los mastocitos. Su uso como agente de provocación bronquial data del 2008 en España⁽²⁾. El protocolo usado para la prueba es el recogido en la ficha técnica del producto⁽³⁾: son 9 dosis del producto empezando por una primera con 0 mg y aumentando progresivamente hasta alcanzar una dosis acumulativa de 635 mg o antes si la prueba es positiva. Después de cada dosis se realiza una espirometría para ver si hay una disminución del 10% entre dos dosis o una total del 15% de la función pulmonar, lo que significaría que la prueba es positiva. Las etapas de dosificación están en la Tabla 1.



Tabla 1. Etapas de dosificación

Dosis	Dosis en mg	Dosis acumulativa	Cápsulas
1	0	0	1
2	5	5	1
3	10	15	1
4	20	35	1
5	40	75	1
6	80	155	2x40 mg
7	160	315	4x40 mg
8	160	475	4x40 mg
9	160	635	4x40 mg

La especificidad del manitol en el diagnóstico de asma está en torno al 95% y la sensibilidad en torno al 60%, pudiendo aumentar a casi el 90% si se excluyen a los pacientes con tratamiento esteroideo⁽⁴⁾. Es particularmente útil para evaluar la efectividad del tratamiento.

El manitol está relacionado con la eosinofilia y la positividad del FENO (Fracción espirada de óxido nítrico)⁽¹⁾.

En el laboratorio de función pulmonar se ha empleado el manitol como una de las pruebas de broncoprovocación para el diagnóstico de asma, puesto que está incluida en el algoritmo diagnóstico de asma en la GEMA (Guía española de manejo del asma)⁽⁵⁾. El objetivo de este estudio es hacer una revisión de las pruebas realizadas y su utilidad.

Población y Métodos

Es un estudio descriptivo retrospectivo. Se han recogido los pacientes que han realizado el test de broncoprovocación con manitol en el laboratorio de pruebas funcionales respiratorias del servicio de neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (CHUA) entre el 29 de mayo de 2017 y el 3 de diciembre de 2018.



La prueba era solicitada por un médico como prueba diagnóstica. Antes de la realización del test, se hacía una espirometría para verificar que se cumplieran las condiciones de seguridad.

Se han registrado diferentes variables tanto cualitativas como cuantitativas. Entre las cualitativas se encuentran: servicio de procedencia, médico que realiza la petición, género del paciente, tos, además se categorizó la edad y el índice de masa corporal (IMC). Entre las cuantitativas se encuentran la edad, peso, talla, dosis a la que empezó la tos, el número de la dosis, cantidad de manitol, caída del FEV1 (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en porcentaje, FEV1 basal, porcentaje del FEV1 basal, FEV1 con una dosis de manitol de 0 mg y FEV1 final.

Entre los resultados se registró el positivo, el negativo y el indeterminado. Se definió como resultado indeterminado aquel en que, sin resultar positivo, no se había llegado a una dosis acumulativa de manitol de 635 mg.

Además se señaló si el resultado positivo había sido alcanzado por una caída mayor o igual del 15% en el total de la prueba o por una caída mayor o igual del 10% entre 2 tomas.

Se categorizó la edad en dos variables según fuese menor o igual a 40 años y mayor de 40 años. Así se vio el resultado de la prueba en función de la edad.

Se hizo lo mismo con el IMC y se dividió entre menor o igual a 25 (normal) y mayor de 25 sobrepeso. Se midió también el resultado en función del IMC.

La indicación fue para el diagnóstico de hiperreactividad bronquial.

Se contraindicó el uso del manitol:

- Si había hipersensibilidad al manitol
- Si había una limitación respiratoria en grado moderado ($FEV1 < 70\%$)
- Afecciones que puedan verse comprometidas por la inducción de broncoespasmos o la repetición de maniobras de soplado: aneurisma cerebral o aórtico, hipertensión no controlada, infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en los seis meses anteriores.

- Cuando se deben observar las precauciones generales para la realización de espirometrías y pruebas de provocación bronquial: broncoconstricción inducida por espirometría, hemoptisis de origen desconocido, neumotórax, cirugía abdominal o torácica reciente, cirugía intraocular reciente, angina inestable, incapacidad de llevar a cabo una espirometría de calidad aceptable o infección del tracto respiratorio inferior o superior en las 2 semanas previas.

Para el estudio de las relaciones se utilizaron pruebas no paramétricas: La F de Fisher para variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para las cuantitativas. Se fijó la significación



en una $p \leq 0,05$.

Resultados

El número de pacientes fue de 54 en 2 años: 8 en 2017 y 46 en 2018 (hasta el 3 de Diciembre).

Todos los pacientes vinieron enviados por un neumólogo, 53 de ellos del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete y 1 procedente del Hospital de Hellín.

El 81,5% eran mujeres. La edad media era de 49,06 años (Desviación estándar de 16,7), siendo el paciente más joven de 17 años y el mayor de 84.

El efecto adverso más frecuente fue la tos que se midió en 41 pacientes. En 35 (85,4%) sí se tuvo este efecto secundario y en el 14,6% no. La inhalación con la que más frecuentemente empezaba la tos era con la 2ª. El 34,3% de los que tuvieron tos empezaron con esta dosis (5 mg), aunque el 22,9% ya había empezado a toser con la primera inhalación a una dosis de 0 mg. El 57,1 % de los pacientes empezaba a toser con la primera o segunda inhalación (Figura 1).

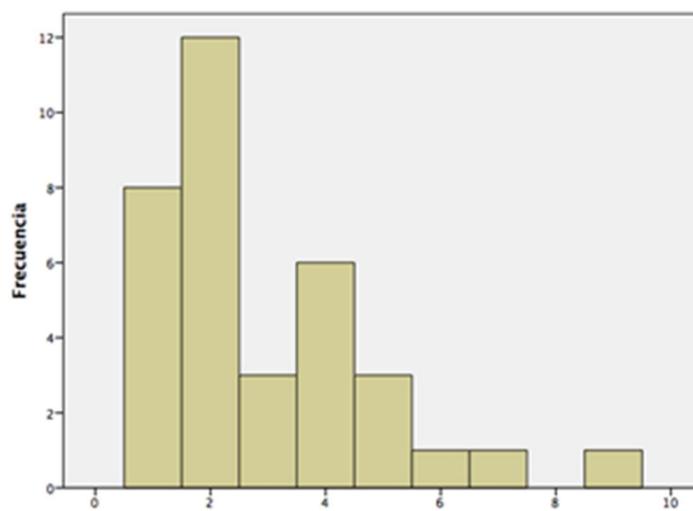


Figura 1: Dosis a la que se iniciaba la tos

El resultado de la prueba fue positivo en el 14,8% (8 pacientes) y negativo en el 79,6% (43). En el 5,6% (3 pacientes) la prueba dio un resultado indeterminado, las causas fueron



cansancio, tos y ansiedad. Entre los positivos, 7 fueron por una caída en total del 15% y sólo 1 por una caída entre dos dosis del 10%.

No se observó relación entre el hecho de toser y la positividad o negatividad del test ($p=0,56$) (Figura 2).

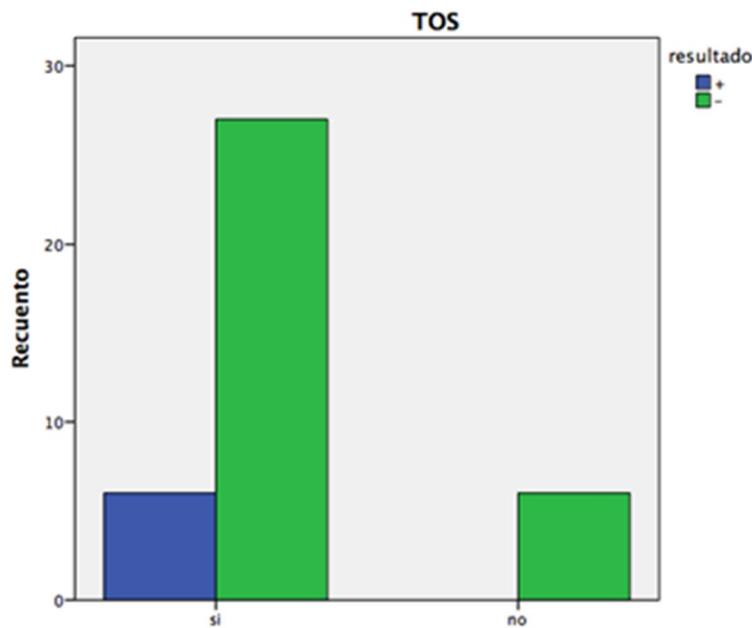


Figura 2: Relación entre la tos como efecto secundario y el resultado

La muestra está descrita en la Tabla 2.



Tabla 2. Descripción de la muestra

	N	Min	Max	Media	DS
Edad	54	17	84	49,1	16,7
Peso(kg)	54	46	130	72,2	14,6
Talla (cm)	54	143	182	161	8,6
IMC	54	19,1	48,3	27,9	5,7
FEV1pre	54	1,39	5,06	2,8	0,8
FEV1 0mg	54	1,47	5,08	2,8	0,8
FEV1final	54	1,3	5,1	2,6	0,8
Caída	54	-5,9	28,1	6,2	6,4
Dosis	54	5	635	557,4	178,7
Tos-dosis	35	0	635	46	118,3
Género	54	Mujer	Hombre		
		44(81,5%)	10(18,5%)		
Resultado	54	+	-	Indeterminado	
		8 (14,8%)	43(79,6%)	3(5,6%)	
Tos	41	Sí	No		
		35(85,4%)	6(14,6%)		

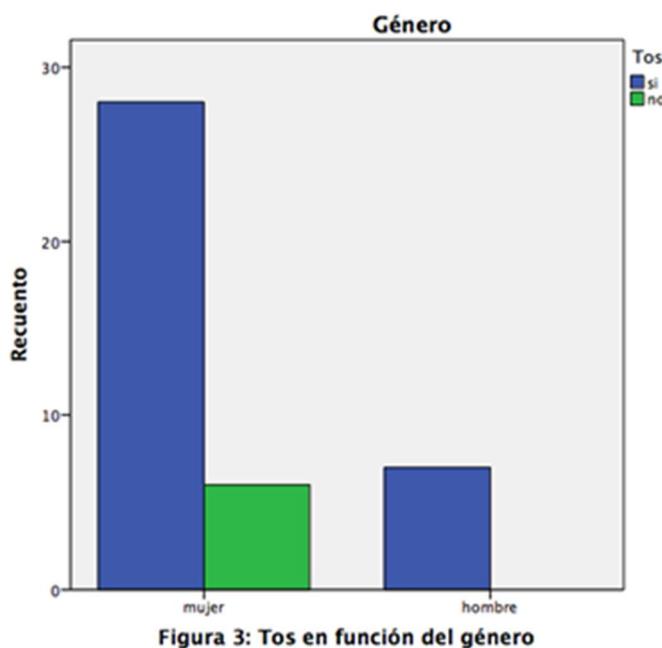
Si dividimos la muestra entre los que tienen más de 40 años ó menos vemos que todos los positivos se encuentran entre los mayores de 40 años y existe una diferencia significativa para el resultado ($p=0,04$), también para la tos ($p=0,018$). (Tabla 3)



Tabla 3. Relaciones entre Edad, IMC, tos, resultado, género, dosis y función pulmonar

	Edad	≤40 años	>40 años	
Tos	Sí	10	25	p=0,018
	No	5	1	
Resultado	+	0	8	p=0,04
	-	17	26	
	IMC	≤25	>25	
Tos	Sí	10	25	p=0,018
	No	5	1	
Resultado	+	1	7	p=0,409
	-	15	28	
	Género	Varón	mujer	
Tos	Sí	7	28	p=0,567
	No	0	6	
Resultado	+	2	6	p=0,647
	-	8	35	
		Dosis	Caída FEV1	
Resultado	+	271,2 (DS 237,8)	17,4 (DS 4,6)	
	-	635 (DS 0)	3,9 (DS 4,4)	
		p<0,001	p<0,001	

En relación al resultado, existen diferencias significativas en cuanto a la dosis recibida, menor en los positivos, y la caída del FEV1, que es mayor en los positivos. No hay diferencias en cuanto al género en el hecho de que el test resulte positivo o negativo ni en cuanto a padecer tos.(Figura 3).



Discusión

La unidad de prueba funcionales de Albacete lleva poco tiempo utilizando esta técnica como test de broncoprovocación. Al principio el uso fue escaso pero, al ser un test sencillo, con pocas complicaciones y fácil de administrar, el uso ha ido en aumento.

Es un test con pocos efectos secundarios. Los más frecuentes son la tos y la cefalea^(6,7). En esta muestra hemos detectado sólo la tos, aunque en una frecuencia muy importante, tal y como se veía en la literatura. Sin embargo, fue bastante bien tolerada y sólo hubo que suspender la prueba en un caso. La literatura también demuestra que los efectos secundarios no obligan de forma frecuente a suspender el test⁽⁷⁾.

Las otras dos causas por las que suspendimos el test fueron fatiga o cansancio y ansiedad, que están descritos como causas poco frecuentes⁽³⁾. En este estudio solo fue en un paciente por cansancio y en otro por ansiedad. De todas maneras, después de tantas maniobras espiratorias es lógico que se produzca cansancio. Por ello, no fue recogido como efecto no deseado en las pruebas en las que no fue la causa para suspenderlas, ya que se planteó como consecuencia directa del esfuerzo que conllevan las maniobras espiratorias y no cómo un efecto deletereo del manitol. Puede ser que en la literatura pase lo mismo, porque la impresión es que el cansancio tras la prueba es más frecuente de lo que aparece registrado.



Llama la atención que más del 80% de los test se los hemos realizado a mujeres. Aunque el asma es más frecuente en mujeres que en hombres^(8,9), las prevalencias en la literatura no justifican esta diferencia tan exagerada.

Muchos de estos pacientes vienen por un estudio de tos crónica. La tos crónica tiene una prevalencia mucho mayor en mujeres⁽¹⁰⁾, lo que quizás podría justificarlo. En estudios previos, en los que se investiga sobre la tos crónica, se observa que esta es mucho más frecuente en mujeres y además más persistente y resistente a tratamiento⁽¹¹⁾. Pero hay otros estudios en donde se observa que es más frecuente en hombres⁽¹²⁾, y en edades más avanzadas. Se deberían investigar las causas reales por las que hay tanta predominancia de un sexo sobre otro.

En cuanto a la tos como efecto secundario del manitol, está relacionada con la edad, aumentando con esta, pero no con el género. Se ha visto anteriormente que la tos crónica aumenta con la edad. También la positividad de la prueba parece estar relacionada con la edad de forma significativa, de manera que todos los resultados positivos han sido en mayores de 40 años.

Además la tos, como efecto secundario, se asocia con el sobrepeso. Es cierto que hay estudios en el que el sobrepeso se ha vinculado con el asma y los síntomas de este⁽¹³⁾, pero no se ha detectado relación entre la positividad del test y el sobrepeso, ni entre el resultado y la tos como efecto secundario. Quizás en esto tenga que ver el escaso número de pacientes de la muestra, lo que indudablemente constituye una debilidad del trabajo.

El sobrepeso se relaciona con los síntomas respiratorios, también con la producción de tos con estímulos indirectos como es el frío⁽¹⁴⁾.

El efecto que produce el manitol sobre la vía aérea es físico, siendo en primera instancia, un aumento de la sequedad de las mucosas. El manitol deshidrata la mucosa bronquial, esto es la causa probable de la aparición de la tos y también produce de forma indirecta la liberación de los mediadores inflamatorios desde los mastocitos en los pacientes hiperreactivos⁽²⁾.

En cuanto al hecho de que los resultados, ya sean positivos o negativos, se relacionen con la dosis de manitol administrada y con la caída del FEV1 es lógico, ya que el resultado se basa en la pérdida de función pulmonar, y la prueba se para a la dosis que se ha alcanzado esa pérdida de función (por lo tanto un resultado negativo conlleva una dosis acumulativa de 635 mg). Además la propia definición de positivo se relaciona con la caída del FEV1. Quizás más importante es dónde se encuentra la dosis a la que se alcanza esa positividad, en el estudio la media de dosis es de 271 mg.



En conclusión, la mayor debilidad de nuestro estudio es la poca potencia debido a la escasa muestra. Sin embargo, a pesar de esta debilidad se revela la utilidad de la prueba, ya que detecta la hiperrespuesta bronquial en un porcentaje significativo. Esto unido a otras pruebas como el óxido nítrico, la variabilidad de la respuesta bronquial y la espirometría y prueba broncodilatadora^(5,15), la convierte en una herramienta útil para el diagnóstico de asma. El efecto secundario más frecuente, que se produce en un elevado porcentaje de pacientes, es la tos, pero generalmente no obliga a suspender la prueba.

Conflicto de interés

No hay conflictos de intereses.

Referencias

1. Lee MK, Yoon HK, Kim SW, Kim TH, Park SJ, Lee YM. Nonspecific Bronchoprovocation Test. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Dec 1];80(4):344–50. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4046/trd.2017.0051>
2. Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutierrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Torrero L, Entrenas Costa LM, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. *Arch Bronconeumol* [Internet]. Elsevier; 2013 Oct 1 [cited 2018 Dec 1];49(10):432–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030028961300149X>
3. FICHA TÉCNICA OSMOHALE [Internet]. [cited 2018 Dec 4]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69945/69945_ft.pdf
4. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):406–12.
5. Plaza V, Soledad AM, Cesáreo AR, Antonio G-O, Gomez F, Lopez Viña A, et al. Archivos de Bronconeumología. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(Supl 1):2–54.
6. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B, 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;6:1–12.
7. de Menezes MB, Ferraz E, Brannan JD, Martinez EZ, Vianna EO. The efficacy and safety of mannitol challenge in a workplace setting for assessing asthma prevalence. *J*



-
- Asthma [Internet]. 2018 Jan 4 [cited 2018 Dec 1];1–8. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02770903.2017.1418887>
8. Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;119:384–90. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.017>
 9. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):1–15.
 10. Kavalcikova-Bogdanova N, Buday T, Plevkova J, Song WJ. Chronic cough as a female gender issue. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 4]. p. 69–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26747066>
 11. Pacheco A, Faro V, Cobeta I, Royuela A. Tos crónica de escasa respuesta al tratamiento e incidencia de reflujo gastroesofágico. *Arch Bronconeumol* [Internet]. SEPAR; 2012;48(6):197–201. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.02.001>
 12. Kang MG, Song WJ, Kim HJ, Won HK, Sohn KH, Kang SY, et al. Point prevalence and epidemiological characteristics of chronic cough in the general adult population: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *Med (United States)*. 2017;96(13).
 13. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, Jaensch A, Strachan DP, Nagel G. Overweight/obesity and respiratory and allergic disease in children: International study of asthma and allergies in childhood (Isaac) phase two. *PLoS One*. 2014;9(12):1–20.
 14. He Q, Wong T, Du L, Jiang Z, Qiu H, Gao Y, et al. Respiratory health in overweight and obese Chinese children. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2018 Dec 5];44(10):997–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768805>
 15. Rodríguez-Rodríguez M, Antolín-Amérigo D, Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ. Protocolo diagnóstico del asma. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. Elsevier; 2013;11(29):1829–34.