

# Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





# **CAPÍTULO 9**

## **Respuesta bronquial a agentes indirectos, manitol**

**Carmen Segura Sánchez**

Servicio de Alergología.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## 1. Introducción

El manitol es un agente de alto peso molecular capaz de atraer agua. Se utiliza como diurético osmótico y para mejorar el edema cerebral. Cuando se inhala es capaz de deshidratar la mucosa bronquial, de forma similar a la inhalación de salino hipertónico (4,5%). Esta deshidratación conlleva un incremento de osmolaridad en la mucosa y a la liberación de mediadores de los mastocitos en algunos sujetos<sup>1</sup> y por tanto se le considera como un agente indirecto<sup>2</sup>. Se ha demostrado que en pacientes asmáticos la inhalación de manitol produce una liberación de PGD<sub>2</sub> y LTE<sub>4</sub>. La liberación de la PGD<sub>2</sub> mastocitaria se inhibe por cromoglicato disódico y formoterol pero no la de LTE<sub>4</sub><sup>3,4</sup>. El Manitol comparte muchas de las mismas características de la adenosina monofosfato en el perfil de liberación de mediadores y efecto farmacológico<sup>5-7</sup>.

Antes de realizarse la prueba de provocación bronquial con manitol deben retirarse una serie de fármacos (tabla 1). También el hábito tabáquico incrementa la respuesta al broncoconstrictor. En un estudio llevado a cabo en 45 sujetos no fumadores y 42 fumadores (todos ellos sin síntomas pulmonares)<sup>8</sup>, el porcentaje de respuesta a manitol fue de un 2,2% en el grupo de no fumadores frente a un 26,1% en el grupo de fumadores (p=0,001). En 7 de 11 sujetos fumadores con respuesta positiva a manitol inicialmente, esta se negativizó tras abandonar el hábito tabáquico.

Fármacos	Periodo mínimo de suspensión
Fármaco	Periodo mínimo de suspensión
B2 inh acción corta	8 h
B2 inh acción larga	24 h
Bromuro de ipratropio	12 h
Antileucotrienos	4 días
Antihistamínicos nasales tópicos	---
Ketotifeno	---
Tiotropio	72 h
Cromonas	6-8 h
Antihistamínicos orales	3 días
Esteroides inh	12 h
Esteroides tópicos nasales	---

Tabla 1. Fármacos a retirar antes de realizar la prueba de manitol

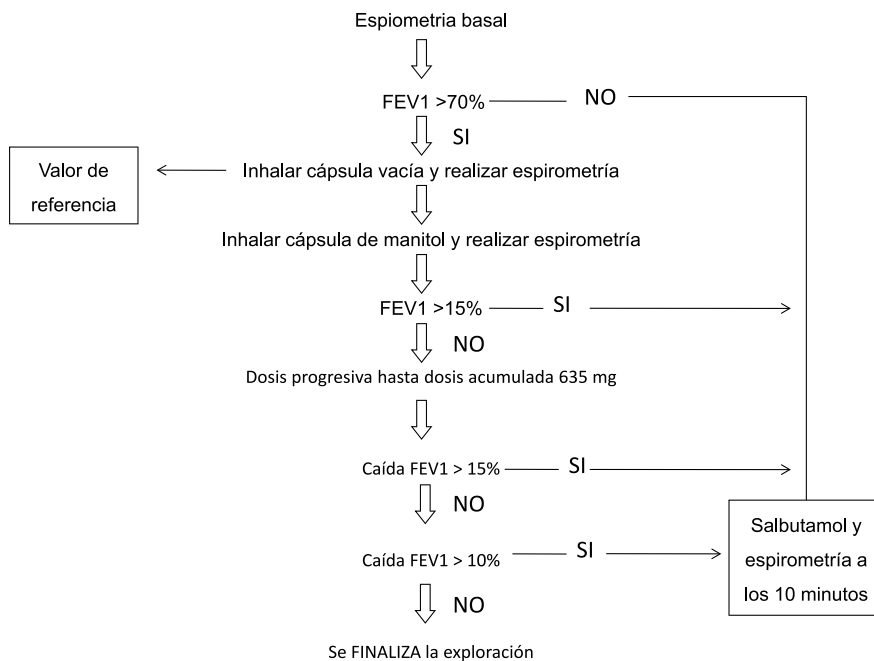
## 2. Técnica de inhalación de manitol (Osmohaler®)

- 1) Las cápsulas se colocarán en el sistema de inhalación tras lo cual se cerrará el sistema. El inhalador se debe mantener en posición vertical y a continuación se presionará simultáneamente a fondo los dos botones de perforación ubicados a ambos lados del dispositivo. Se debe perforar la cápsula una sola vez ya que si se hace más de una podría provocar que se rompiera o fragmentara la cápsula.
- 2) Tras perforar la cápsula, el inhalador debe inclinarse de modo que la boquilla quede en un ángulo de 45° con el fin de que la cápsula caiga dentro de la cámara giratoria.
- 3) El paciente debe exhalar completamente fuera del inhalador.
- 4) Posteriormente inclinará ligeramente la cabeza hacia atrás y sosteniendo el inhalador a 45°, inspirar rápida y profundamente (desde capacidad residual funcional a capacidad pulmonar total) para llenar los pulmones. A continuación debe tener un periodo de apnea de 5 segundos. Esta maniobra se efectúa llevando el paciente una pinza nasal y se debe oír el giro de la cápsula dentro de la cámara giratoria, esto demostrará que se ha colocado correctamente en el dispositivo.
- 5) Se retira el inhalador de la boca y el paciente exhala y retoma su respiración normal.
- 6) Debe verificarse que la cápsula se ha vaciado correctamente. Si tras la inhalación de la cápsula no se ha vaciado por completo se puede hacer una segunda inhalación, como se explicó anteriormente.
- 7) 60 segundos después de efectuar la inhalación del producto, se efectuarán dos determinaciones del FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo), utilizando el valor más alto del FEV1 de las dos maniobras.

Inicialmente se administra la cápsula vacía. A los 60 segundos se efectuará dos maniobras espirométricas y el valor del FEV1 más alto obtenido tras esta inhalación, será utilizado como el valor de referencia a partir del cual se calculará el valor absoluto de este parámetro que represente un 15% de deterioro. Este valor debe anotarse para conocer cuando interrumpir la exploración. Progresivamente se inhalarán las sucesivas dosis de manitol, efectuándose al igual que con la capsula vacía, las dos maniobras espirométricas, 60 segundos después de inhalar el producto. Se anotará el valor del FEV1 más alto de las dos maniobras. Las siguientes dosis a administrar serán: 5mg, 10mg, 20mg, 40mg (cantidad máxima que puede contener una capsula), 80mg (dos capsulas consecutivas de 40 mg), 160 mg (cuatro capsulas de 40 mg) y 160 mg (cuatro capsulas de 40 mg). La prueba se detendrá cuando se alcance la dosis total de 635 mg o se induzca una caída del FEV1  $\geq 15\%$  (PD15, dosis de agonista necesaria para inducir un deterioro del FEV1  $\geq 15\%$ ) con respecto al valor basal o un 10% entre dosis. Posteriormente se administrará 200 mcg de

salbutamol, realizando una nueva espirometría al cabo de los 10 minutos. En la figura 1 se resume la técnica para realizar la prueba.

Figura 1. Metodología de la provocación con Manitol



Una caída del FEV1 mayor o igual del 15% sobre el valor de la inhalación del placebo se considera como positiva. El valor se expresa en la dosis no acumulada de manitol en mg que ha producido la caída del 15% del FEV (PD15) (figura 2). En algunos estudios se utiliza el dintel de caída del 10% (PD 10), tal y como se hace en la prueba de hiperventilación eucápnica. Se puede utilizar la oscilometría de impulsos para valorar la obstrucción bronquial.

La prueba con manitol no se afecta con una prueba de metacolina previa ni al contrario<sup>9</sup>.

Figura 2. Cálculo de la PD15 de manitol

$$PD15 = \frac{(D2-D1) \times (15-R1)}{R2-R1} + D1$$

**D1:** dosis de manitol que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente inferior al 15%

**D2:** dosis de manitol que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente superior al 15%

**R1:** porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la dosis D1

**R2:** porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la dosis D2

### 3. Manitol inhalado en el diagnóstico y seguimiento del asma.

Los primeros trabajos en los que se utilizó el manitol para el diagnóstico de asma datan de la década de los 90. Anderson et al <sup>10</sup> demostraron en una población de 25 asmáticos que todos tenían una hiperrespuesta al manitol inhalado (PC20 < 635 mg). Estos mismos autores evidenciaron que pacientes asmáticos graves tenían valores de PC20 < de 35 mg, los moderados < de 155 mg y los leves >155 mg. Aunque la muestra no fue muy grande.

La sensibilidad diagnóstica de la prueba de manitol inhalado varía en función de la población estudiada y de los métodos utilizados en el diagnóstico del asma. Sverril et al <sup>11</sup> estudiaron a 238 adultos jóvenes de una muestra no seleccionada de la que un 21% se les diagnosticó de asma clínico en base a síntomas, función pulmonar y a valores de óxido nítrico exhalado (FeNO). De 33 pacientes con prueba positiva a manitol 30 tenían asma. La sensibilidad diagnóstica fue de 58.8% (95% CI, 50.7% a 62.6%) y la especificidad de 98.4% (95% CI, 96.2% a 99.4%).

En pacientes con EPOC la hiperrespuesta al manitol se ha asociado a un mayor número de eosinófilos y ECP (proteína catiónica del eosinófilo) en el esputo<sup>12</sup>.

La PD15 de manitol se afecta por la inhalación de corticosteroides inhalados (CI), incluso puede hacerse negativo<sup>13</sup>. No obstante, la variación de la PD15 de manitol por los CI puede ser diferente en cada paciente, e incluso se pueden encontrar pacientes en los que su PD15 no varíe<sup>14</sup>. Cuando se compara la sensibilidad de manitol con un agente directo como la histamina para predecir las agudizaciones de

asma al bajar los esteroides inhalados, parece que la modificación de la PD15 de manitol predice mejor la agudización que la PC20 de histamina<sup>15</sup>. Algo similar a lo que se ha demostrado con adenosina<sup>16</sup>. La prueba de manitol se ha utilizado en el seguimiento de pacientes asmáticos para disminuir las dosis de esteroides. El uso de la estrategia de bajar los CI en base a la respuesta al manitol<sup>17</sup> frente a la a la clínica llevó consigo una mayor dosis acumulada de CI pero con una mejoría significativa en los síntomas, uso de medicación de rescate y de número de exacerbaciones

#### **4. Manitol inhalado en el diagnóstico del asma por ejercicio.**

Anderson et al.<sup>18</sup> estudian a 509 pacientes en los que el diagnóstico de asma se basó en síntomas, presencia de atopia y respuesta positiva a dos pruebas de ejercicio en cinta rodante, así como una prueba de metacolina. La sensibilidad del manitol para identificar a pacientes con prueba de ejercicio positiva fue del 59% para el manitol y del 56% para la metacolina, mientras que la especificidad fue del 65% para el manitol y 69% para la metacolina. El acuerdo entre la prueba de manitol y la de ejercicio fue del 62% y entre la metacolina y el ejercicio del 63%.

Kerten et al<sup>19</sup> estudiaron a 23 niños entre 9 y 18 años y compararon la prueba de manitol con la prueba de ejercicio. El valor predictivo positivo y negativo para el manitol fue del 69% y 91% respectivamente.

Brannan et al<sup>20</sup> compararon la prueba de metacolina y de hiperventilación eucápnica (HVE) en 36 asmáticos. Los 28 pacientes con HVE positiva también tuvieron una prueba de manitol positiva.

Holzer et al<sup>21</sup> estudiaron a 50 atletas de élite que tenían síntomas respiratorios. Veintisiete fueron diagnosticados de asma por un facultativo. Veinticinco pacientes tuvieron una HVE positiva y 26 una prueba de manitol positiva. En otro estudio de estos mismos autores<sup>22</sup> estudiaron a 50 atletas de élite con y sin síntomas de asma. En 9 de ellos la prueba con metacolina fue positiva y en 25 la HVE resultó positiva. Todos los sujetos con HVE positiva tenían hiperrespuesta a metacolina.

Sue-Chu et al<sup>23</sup> estudiaron la respuesta a metacolina, adenosina, manitol y prueba de ejercicio en la nieve a 58 esquiadores de fondo de élite. Un 43% presentaron hiperrespuesta bronquial, 23 a metacolina, 5 a adenosina y 3 a manitol. Cuatro de 14 con prueba a metacolina positiva y 4 de 19 con metacolina negativa tuvieron una HVE o prueba de ejercicio en la nieve positiva.

En la Fundación Jiménez Díaz se estudiaron 10 atletas de élite y se les realizó una prueba con metacolina y manitol. En 4 de ellos ambas pruebas fueron negativas,



en 3 ambas fueron positivas, en 2 solo la hiperrespuesta a metacolina fue positiva y en uno solo a manitol<sup>24</sup>. También se realizó un estudio comparativo de prueba de metacolina y manitol en niños deportistas federados con clínica sugestiva de asma relacionado con el ejercicio<sup>25</sup>. En este estudio de 23 niños, 18 presentaron un test de metacolina positiva y 10 una prueba con manitol positiva. En 10 ambas pruebas fueron positivas y en 5 negativas. En 8 la metacolina fue positiva y el manitol negativa. Un FeNO mayor de 30 ppb se asoció significativamente a una prueba con manitol positiva.

## 5. Bibliografía

- 1) ANDERSON, S.D. (2010). «Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance», *Chest* 138 (2 Suppl), pp. 25S-30S.
- 2) COCKCROFT, D.W. (210). «Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance», *Chest* 138(2 Suppl), pp.18S-24S.
- 3) GRANAN, J.D. (2003). «Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation», *Eur Respir J* 22, pp. 491 – 496.
- 4) BRANNAN, J.D. (2006). «Inhibition of mast cell PGD<sub>2</sub> release protects against mannitol-induced airway narrowing», *Eur Respir J* 27, pp. 944 – 950.
- 5) CURRIE, G.P. (2003). «Relationship between airway hyperresponsiveness to mannitol and adenosine monophosphate», *Allergy* 58, pp. 762 – 766.
- 6) CURRIE GP, (1983). «Effects of mediator antagonism on mannitol and adenosine monophosphate challenges», *Clin Exp Allergy* 33, pp. 783 – 788.
- 7) PARKERSON, J. (2011). «Mannitol as an indirect bronchoprovocation test for the 21st century», *Ann Allergy Asthma Immunol* 106, pp. 91-96.
- 8) STOLZ, D. (2007). «Airway reactivity to inhaled mannitol in cigarette smokers: a longitudinal study», *Respir Med* 101(7), pp.1470-1476.
- 9) SUH, D.I. (2011). «Airway refractoriness to inhaled mannitol after repeated challenge», *Pediatr Pulmonol* 46, pp.1007-10014.
- 10) ANDERSON, S.D. (1997). «A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol», *Am J Respir Crit Care Med* 156, pp. 758-765.
- 11) SVERRIL, A. (2009). «Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: A population study», *J Allergy Clin Immunology* 124, pp. 928-932.



- 12) DE NIJS, S.B. (2011). «Airway inflammation and mannitol challenge test in COPD», *Respir Res* 18, pp.12.
- 13) BRANNAN, J.D. (2002). «Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects», *Respirology* 7, pp. 37-44.
- 14) KOSKELA, H.O. (2003). «Responsiveness to three bronchial provocation tests in patients with asthma», *Chest* 124, pp. 2171-7.
- 15) LEUPPI, J.D. (2001). «Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp. 406-12.
- 16) PRIETO, L. (2003). «Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects», *Chest* 124, pp.1325-33.
- 17) LIPWORTH, B.J. (2011). «A randomised primary care trial of Steroid Titration Against Mannitol IN persistent Asthma (STAMINA Trial) », *Chest* 18. [Epubahead of print]
- 18) ANDERSON, S.D. (2009). «Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. A305 Study Group», *Respir Res* 23, pp.10-4.
- 19) KERSTEN, E.T. (2009). «Mannitol and exercise challenge tests in asthmatic children», *Pediatr Pulmonol* 44, pp. 655-61.
- 20) BRANNAN, J.D. (1998). «Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma». *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1120-1126
- 21) HOLZER, K. (2003). «Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes», *Am J Respir Crit Care Med* 167, pp. 534-547.
- 22) HOLZER, K. (2002). «Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis», *J Allergy Clin Immunol* 110, pp. 374-380
- 23) SUE-CHU, M. (2010). «Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers», *Br J Sports Med* 44, pp. 827-32
- 24) GARCÍA DEL POTRO, M. (2010). «Test de provocación bronquial inespecífica con manitol en atletas de élite», *J Invest Allergol Clin Immunol* 20, suppl 2, pp. 317.
- 25) ANDREGNETTE, V. (2012). «Comparison between Methacholine and Mannitol tests for the study of bronchial hyperresponsiveness in asthma induced by exercise in pediatric athletes», *J Allergy Clin Immunol* 2012 (In press)