

RENTABILIDAD CLINICA DEL TEST DE PROVOCACION BRONQUIAL CON DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS

A. Arenas Vacas, F. Guerra Pasadas, J. Daza Muñoz, R. Miguel Lozano, C. Moreno Aguilar y P. Sánchez Guijo.
Unidad de Alergia. Cátedra de Patología General. Hospital Regional «Reina Sofía». Córdoba.

Son sobradamente conocidos los métodos aportados por diversos autores con el fin de estandarizar las pruebas de provocación bronquial alérgeno-específicas.

La finalidad del presente trabajo es la protocolización de esta prueba aplicando nuestra propia metodología, con el propósito de su empleo en Unidades de Alergia, y mostrar la rentabilidad obtenida.

Para ello, estudiamos 34 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 7 y 45 años. De estos, 24 pacientes presentaban una historia clínica de asma perenne, y el resto, que fueron utilizados como grupo control, 5 pacientes referían historia de asma estacional y los otros 5 eran sujetos que en ningún momento de su vida habían presentado sintomatología compatible con hiperreactividad bronquial.

La prueba de provocación se realizó en los 34 individuos inhalando durante dos minutos a volumen corriente a través de una pieza bucal y con pinzamiento nasal, diluciones crecientes de extracto de Dermatophagoides pteronyssinus (D. pt.), estandarizado en unidades biológicas (B.U.).

Los resultados obtenidos muestran la rentabilidad clínica del test, valorando la sensibilidad (75%), especificidad (100%), falsos positivos (0%), falsos negativos (25%), ciertos diagnósticos (82%) y el valor predictivo de un test positivo (100%).

Palabras claves:

- Provocación bronquial.
- Dermatophagoides pteronyssinus.
- Protocolización.

INTRODUCCIÓN

En los últimos veinte años, las pruebas de inhalación respiratoria con alérgenos y agentes farmacológicos han ido adquiriendo gran importancia. La aparición de nuevos métodos para la medición de la función pulmonar han permitido una evaluación cada vez más precisa de la respuesta bronquial.

El diagnóstico de hipersensibilidad a los ácaros se basa en la asociación de una anamnesis sugestiva, a menudo poco específica⁽¹⁾, de un test cutáneo positivo y, a veces, de un RAST positivo para este alérgeno.

Desde hace varios años, se ha expuesto en numerosas ocasiones la necesidad de estandarizar las pruebas de provocación bronquial⁽²⁻³⁻⁴⁻⁵⁾.

La finalidad del estudio realizado es observar la rentabilidad clínica obtenida con el test de provocación bronquial (TPB) alérgeno específico a Dermatophagoides Pteronyssinus, protocolizado en nuestra Unidad, al enfrentar esta técnica a un grupo de pacientes con fundada sospecha clínica de asma a este antígeno con un grupo control de pacientes con asma estacional y otro sin patología respiratoria.

MATERIAL Y METODOS

Hemos estudiado 34 pacientes de ambos sexos (14 varones y 20 hembras), con edades comprendidas entre 7 y 45 años ($x = 23,64$ años), distribuidos en dos grupos.

Grupo I: 24 pacientes con historia clínica sugestiva de asma por sensibilización a ácaros.

Grupo II: Constituido por 10 pacientes del grupo control, de los cuales, cinco presentaban un cuadro de asma estacional, y el resto, eran individuos sin antecedentes de enfermedad respiratoria alguna.

Como condiciones indispensables para la realización de la prueba, se ha establecido que todos los individuos estudiados estuvieran libres de aquellos factores que pueden alterar la respuesta de la vía aérea: a) supresión de la toma de betaadrenérgicos y anticolinérgicos durante 12 horas, cromoglicato sódico 8 horas, teofilina y antihistamínicos 48 horas e hidroxicima 96 horas, como mínimo; b) igualmente se aplicaron intervalos libres de 6 semanas si se habían producido infecciones de vías respiratorias altas y/o bajas; de 3 a 6 semanas si vacunaciones con virus atenuados; c) de 1 semana si provocaciones antigénicas y d) prohibición de fumar durante dos horas antes del test⁽⁴⁾.

Se contraindicó el TPB en aquellos pacientes en que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) era inferior al 80% del teórico, y se obtuvo el consentimiento expreso de cada paciente para la realización de aquél.

Se realizaron en todos los individuos tests cutáneos mediante prick e intrademorreacción con el antígeno estudiado. Para el primero, una pápula de 3 a 5 mm. de diámetro mayor que el control negativo, fue considerada como débilmente positiva (+), de 5 a 10 mm. de diámetro netamente positiva (++), y más de 10 mm. que el control salino era catalogada como la más intensa (+++). La intrademorreacción se realizó en la cara anterior del antebrazo, utilizando concentraciones crecientes de extracto de D. pt. (Pharmalgen) desde 1/100000 (1 BU) a 1/10 (10.000 BU), hasta alcanzar una pápula igual (+++) al control positivo (difosfato de histamina al 0,01%).

La sistemática para la prueba inhalatoria se efectuó del siguiente modo: el aerosol fue generado por un nebulizador presurizado continuo modelo Bennet con un flujo aéreo de 7 litros/minuto, y un tamaño de partículas de 3,6 μ de diámetro aerodinámico de masa media. La inhalación de alérgeno se llevó a cabo según el método de Cockcroft. Previamente, el paciente realizaba un mínimo de tres maniobras espiratorias forzadas, siguiendo las normativas de la SEPAR; a continuación inhalaba 1 ml., del disolvente durante dos minutos, y si el FEV_1 no descendía un 10% o más del valor basal a los 15 minutos, se procedía ya a la inhalación del alérgeno. La dosis inicial se calculó a partir de una concentración cien veces menor de aquella que produjo una pápula intradérmica similar a la del control positivo (histamina), y como criterio de positividad se estableció una caída del FEV_1 igual o superior al 20% del control. Si el descenso del FEV_1 se aproximaba al 20% sin llegar a este valor, se repetía la espirometría a los 20 minutos. Las concentraciones utilizadas fueron 1, 10, 100, 1.000 y 10.000 B.U. de extracto purificado de D. pt.

En todos los casos en que el TPB fue positivo, se realizó una broncodilatación mediante la inhalación de 200 mcg. de salbutamol, considerando el test positivo cuando el FEV_1 aumentaba un 12% o más.

Se calculó, así mismo, la dosis que provocaba una caída del FEV_1 del 20% (PC20).

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los pacientes del grupo I con TPB positivo a D. pt. se expresan en la tabla 1. La prueba fue positiva en el 75% de los casos (19 de 24 pacientes) con una caída media del FEV₁ del 32%, PC₂₀ media de 1/48.359, con un intervalo de variabilidad de 1/10-1/585.000, y una respuesta media en el test de broncodilatación del 38%.

TABLA 1

Paciente	FEV ₁ final (litros)	% descenso FEV ₁ respecto disolv.	Ultima dosis inhalada (BU)	PC ₂₀ (BU)	% aumento FEV ₁ (β ₂)
1	1,4	39	1/10.000	1/19.500	48
2	2,4	23	1/100	1/115	24
3	3	24	1/10.000	1/12.000	32
4	1,5	28	1/10.000	1/14.000	53
5	1,9	21	1/10.000	1/10.500	8
6	1,9	35	1/10	1/17	35
8	3,5	23	1/100.000	1/115.000	30
10	1,3	20	1/1.000	1/1.000	33
12	1,9	50	1/10	1/25	72
14	0,8	36	1/100.000	1/180.000	78
16	0,9	43	1/100	1/215	35
17	1,7	22	1/100	1/110	28
18	1,4	59	1/1.000	1/2.950	31
19	2,8	33	1/10	1/16	25
21	1,9	39	1/100.000	1/195.000	46
22	3,6	20	1/10	1/10	19
23	2,3	36	1/100.000	1/180.000	61
24	2,5	28	1/100.000	1/140.000	23

TABLA 2

Paciente	Edad	Sexo	FEV ₁ basal	FEV ₁ disolv.	FEV ₁ final	% descenso FEV ₁ disolvente
1	23	H	2,6	2,6	2,6	0
2	12	H	2,4	2,3	2,3	0
3	19	V	3,7	3,6	3,6	0
4	19	V	4,3	4,2	4,1	2
5	35	H	2,2	2,3	2,3	0
6	21	H	2,9	2,9	2,9	0
7	30	H	3,3	3,3	3,3	0
8	39	H	2,2	2,1	2,0	5
9	45	H	2,4	2,4	2,3	0
10	43	H	2,4	2,5	2,5	0

TABLA 3

Indices de Rentabilidad Clínica obtenidos con el TPB

TPB	Asma perenne	Controles	
+	18	0	18
-	6	10	16
	24	10	34

Sensibilidad = 75%

Especificidad = 100%

Falsos positivos = 0%

Falsos negativos = 25%

Aciertos diagnósticos = 82%

Valor predictivo de un test positivo = 100%

En la tabla 2 se reflejan los resultados del TPB con D. pt. en los individuos del grupo II o grupo control.

Los índices de rentabilidad clínica obtenidos con el TPB, se detallan en la tabla 3.

DISCUSIÓN

La primera comunicación a pruebas de provocation bronquial mediante alergenicos, fue efectuada hace más de cien años. En 1873, Blackey, en experimentos realizados consigo mismo, provocó una intensa reacción bronquial por medio de la administración intranasal e inhalatoria de polen⁽⁶⁾. Sin embargo, hasta transcurrida la segunda década de este siglo, no aparecieron nuevos trabajos referentes a pruebas de provocation bronquial con alergenicos, evaluando los resultados de acuerdo a la reacción subjetiva del paciente y a la auscultación respiratoria.

Con el desarrollo del diagnóstico basado en las pruebas funcionales respiratorias, diversos autores describieron, en primer lugar los cambios observados en la capacidad vital y, posteriormente, en el flujo pico espiratorio y en el volumen espirado en el primer segundo, como parámetros fiables para detectar una reacción bronquial tras la inhalación alérgica.

Durante los últimos veinte años, las pruebas inhalatorias con alergenicos y agentes inespecíficos han adquirido mayor relevancia, a la vez que se ha podido determinar más precisamente la respuesta bronquial, gracias a la aparición de nuevos métodos.

La necesidad de estandarizar las pruebas de provocation bronquial, ha sido apuntada por diversos autores desde hace algún tiempo^(2,3,4,5,7). Hoy sabemos que la respuesta bronquial tras la inhalación de un alérgico, no depende sólo de la reacción alérgica específica de la mucosa bronquial, sino que es importante, así mismo, la sensibilidad inespecífica o hiperreactividad bronquial⁽⁸⁾, aunque esta exagerada respuesta del músculo liso bronquial en los asmáticos frente a estímulos inespecíficos, era ya conocida desde 1921.

Este menor grado de hiperractividad bronquial en los pacientes asmáticos libres de síntomas antes de realizar el estudio⁽⁹⁾. En nuestro trabajo, todos los pacientes se encontraban libres de sintomatología en el momento de realización del TPB. Se le sometió, además, a una inhalación del disolvente, previa al alérgico, para descartar una reacción bronquial a aquél.

Existen diversos tipos de inhaladores que pueden ser empleados para la administración de la solución control y la diluciones con alergenicos. Se suelen utilizar nebulizadores tipo Wrigh, y también los inhaladores fabricados por Vilbis, Bird, Heyer, Pari y Bennet. Nosotros empleamos este último y, aunque existen una serie de factores físicos y fisiológicos (aparato, nebulización y respiración) de tipo instrumental que determinan la formación del aerosol y su penetración en las vías aéreas, influyendo en las pruebas inhalatorias^(2,10), en los últimos años se han realizado

estudios que sugieren la posibilidad de que el resultado de la prueba esté determinado, no tanto por el tamaño de la partícula que genera el aerosol, sino por la estandarización del patrón respiratorio⁽¹¹⁾.

En nuestro trabajo, elegimos el FEV₁ como parámetro espirométrico para la determinación de la obstrucción bronquial, ya que es más fácilmente reproducible que otros parámetros⁽⁴⁾, y es una medida más diferenciadora⁽¹²⁾.

La dosis inicial inhalada de antígeno, obtenida de una concentración cien veces inferior a aquella que producía una pápula similar a la histamina, nos permitió establecer una dilución segura a la hora de comenzar el TPB. Los resultados obtenidos tanto en el índice de sensibilidad como el número de falsos negativos, se derivan del criterio de inclusión de nuestros pacientes, basado exclusivamente en una historia clínica de asma perenne, sugestiva de sensibilización a ácaros de polvo doméstico. Si se hubiera apoyado la sospecha clínica con una técnica complementaria como el prick test, la sensibilidad del TPB habría alcanzado el 100%, pues en todos los pacientes en que el test cutáneo demostró una sensibilización al *Dermatophagoides pteronyssinus*, fue positiva la prueba inhalatoria.

Los índices de rentabilidad clínica obtenidos en nuestro estudio, señalan el TPB alérgico, como una técnica que ofrece una buena rentabilidad diagnóstica en el asma bronquial alérgico y, aunque no es un método utilizado rutinariamente, ofrece una ayuda diagnóstica inestimable en aquellos pacientes con sospecha de sensibilización, en los cuales la anamnesis y el resto de técnicas no son suficientes para establecer un diagnóstico. Por todo ello, resaltamos el interés de esta prueba, y de su protocolización en una Unidad de Alergia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 . Murray A.B., Ferguson A.C., Brenda LM.: Diagnosis of house dust mite allergy in asthmatic children. What constitutes a positive history? *Allergy Clin. Immunol.* 1983; 71: 21-28.
2. Cropp G.I., Berstein IL., Boushey HA. et al.: Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATE News*, Spring, 1980; 11-19.
3. Chai H., Farr RS., Froehlich LA. et al.: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 56: 323-327.
4. Eiser NM., Kerrebijn KE, Quanjer PH.: Guidelines for standardization of bronchial challenges whith (nonpescitic) bronchoconstricting agents. *Bull. Europ. Physipath. Respo.* 1983, 19: 495-514.
5. Pepys J., Hutchcroft BL: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975, 112: 829-859.
6. Blackley CH.: Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus. Bailli~re, Tindall and Cox, London, 1873.
7. Cockcroft DW., Killian DB., Mellon JJ. et al.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 1977, 7: 503-513.
- 8 Cockcroft DW., Ruffin RE., Frith PA. et al.: Determinants of allergen induced asthma: dose of allergen, circulating IgE antibody concentration and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979, 120: 1053.
9. Townley RG, Bewtra AK., Nair NNI. et al.: Metacholine inhalation challenge studies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979, 64: 569-574.
10. Newman SR: Deposition and effects of inhalation aerosols. AB Draco (Astra), Lund, 1983.
11. Ryan G., Dolovich MB., Eng P. et al.: Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1981. 67: 156-16 1.
12. Pratter R., Irwin Rs.: The clinical value of pharmacologic bronchoprovocation challenge. 1984, 85:2.