ACTUALIZACIÓN EN LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL CON METACOLINA EN EL NIÑO

UPDATE IN THE BRONCHIAL CHALLENGE TEST WITH METHACHOLINE IN CHILDREN

Comisión Función Pulmonar Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica:

Dr. Carlos Ubilla^{1,2}, Dra. Mónica Saavedra³, Dra. Daysi Lewinson², Dra. Marcela Linares⁴, Dra. Cecilia Alvarez⁵, Dra. Hortensia Barrientos⁶(Coordinadora), Dra Dolores Pavón⁷, Klgo Gustavo Moscoso⁶, Klgo Homero Puppo⁸, Dra Nadinne Clerc⁹, Klga Pamela Maturana⁹, Klgo Rodolfo Meyer¹⁰, Dra. Solange Caussade^{9,11}, Dra Viviana Aguirre^{12,13}

1. Departamento Pediatría. Campus Norte. Universidad de Chile

2. Clínica Santa María

3. Clínica Las Condes

4. Clínica Indisa

5. Clínica Alemana

6. Servicio Pediatría. Hospital San Borja Arriarán

7. Hospital Dr Exequiel González Cortés

8. Departamento Kinesiología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

9. Hospital Dr. Sótero del Río

10. Servicio Pediatría Hospital Padre Hurtado

11. Departamento Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas. Pontificia Universidad Católica de Chile

12. Departamento Pediatría. Universidad de Santiago de Chile

13. Hospital El Pino

ABSTRACT

This document updates the recommendations of the bronchial challenge test with methacholine in children. It is based primarily on the recommendations contained in the guide on the technical standard of the bronchial challenge test for methacholine from the European Society of Respiratory Diseases. The main change is the recommendation to use PD20 (methacholine dose that causes a 20% drop in FEV1) instead of PC20 (methacholine concentration that causes a 20% drop in FEV1), which allows for comparable results when different devices and different protocols are used.

Key words: methacholine, asthma, bronchial hyperreactivity.

RESUMEN

Este documento actualiza las recomendaciones de la prueba de provocación bronquial con metacolina en niños. Se basa fundamentalmente en las recomendaciones contenidas en la guía sobre el estándar técnico de la prueba de provocación bronquial de metacolina de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias. El principal cambio es la recomendación de utilizar la PD20 (dosis de metacolina que provoca una caída de 20% del VEF1) en vez de PC20 (concentración de metacolina que provoca una caída del 20% en el VEF1), lo cual permite tener resultados comparables cuando se usan diferentes dispositivos y diferentes protocolos.

Palabras clave: metacolina, asma, hiperreactividad bronquial.

INTRODUCCIÓN

La prueba de provocación bronquial con metacolina es una prueba inespecífica y directa, que evalúa el grado de reactividad de la vía aérea. Constituye la prueba de provocación bronquial más indicada en la práctica clínica habitual. El aumento de la reactividad bronquial es una característica distintiva del asma, pero también está presente en otras

condiciones como displasia broncopulmonar, bronquiectasias, rinitis alérgica, fibrosis quística, infecciones virales y también en niños sanos. Además, la reactividad bronquial en un paciente puede cambiar en el tiempo, aumentar en las exacerbaciones, disminuir durante el tratamiento con antiinflamatorios y estar ausente en periodos asintomáticos (1,2,3). Por esto, el resultado del examen debe considerarse dentro del contexto del paciente a evaluar.

Esta prueba de provocación se utiliza para evaluar la hiperreactividad de la vía aérea, que se define como un aumento de la sensibilidad y respuesta exagerada a estímulos no alérgicos que causan broncoconstricción.

Correspondencia:

Dr. Carlos Ubilla
ubicarlos@gmail.com

Es un apoyo en el diagnóstico de asma bronquial, permite evaluar su gravedad, la respuesta al tratamiento de mantención en el niño asmático y medir la reactividad bronquial en otras condiciones diferentes al asma.

Tiene una sensibilidad que varía entre 80 y 86% y una especificidad del 60 al 68% para el diagnóstico de asma, dependiendo de la población analizada (4,5). En población con sintomatología clínica, la prueba es altamente sensible, por lo que una prueba de metacolina normal ($PC_{20} > 16$ mg/ml o $PD_{20} > 400$ µg) excluye efectivamente el asma actual. Su indicación principal es ayudar a determinar si los síntomas respiratorios actuales son debidos a asma o hacer que el diagnóstico sea poco probable en el caso que esta sea negativa. Si bien es comparable con otros métodos farmacológicos, se prefiere su uso en niños por su mayor simplicidad técnica y por presentar menos efectos adversos.

La metacolina es un derivado sintético del neurotransmisor acetilcolina que estimula directamente los receptores muscarínicos sobre el músculo liso bronquial cuando se inhala. La metacolina se metaboliza por la acetilcolinesterasa, pero más lentamente que la acetilcolina. Sus efectos pueden ser parcialmente bloqueados por agentes anticolinérgicos tales como el bromuro de ipratropio.

ESTANDARIZACIÓN DE LA PRUEBA

Esta revisión se basa fundamentalmente en las recomendaciones contenidas en la guía sobre el estándar técnico de la prueba de provocación bronquial de metacolina de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (1).

La edad desde la que un niño está en condiciones de hacer una prueba de metacolina en forma confiable generalmente es desde los 5 años. Si el niño pequeño no logra hacer VEF1, se puede evaluar la respuesta a metacolina mediante medición de Oscilometría de Impulso, VEF 0,5, $TcPCO_2$, auscultación de sibilancias, lo que no es objetivo de este manuscrito.

Condiciones generales: la prueba debe efectuarse a un paciente por vez y ser realizado por personal calificado, entrenado en este tipo de examen y con experiencia en niños. El laboratorio donde se realice el examen debe estar a cargo de un médico especialista responsable de evaluar y verificar la calificación del técnico que realiza la prueba. Debe haber un médico accesible y estar disponible un equipo de reanimación.

Previo al examen debe explicarse al niño y su cuidador la naturaleza del examen y es aconsejable contar con consentimiento informado, firmado por la persona responsable del niño.

Contraindicaciones: las contraindicaciones para la prueba de metacolina están relacionadas con el compromiso de la calidad de la prueba o la exposición del paciente a un mayor riesgo o incomodidad. Estas son:

- VEF1 < 60% del valor predicho
- Incapacidad para realizar maniobras de espirometría aceptables y repetibles

- Enfermedades cardiovasculares
- Cirugía ocular reciente o riesgo de elevación de la presión intracraneal

Suspensión de medicamentos: Los pacientes deben recibir una lista de los medicamentos que deben ser suspendidos antes de la prueba y el tiempo de suspensión de estos (Tabla 1). No es necesario suspender los medicamentos para el asma que no sean broncodilatadores cuando el propósito de la prueba es evaluar la respuesta al tratamiento. Los antihistamínicos no afectan la respuesta a la metacolina. Los corticoides inhalados y los antagonistas de leucotrienos no deben suspenderse salvo indicación del médico tratante. La cafeína y productos derivados no influyen en el examen.

En el informe se debe dejar constancia de los medicamentos que el paciente está recibiendo en el momento de realizar la prueba.

Tabla 1. Tiempo de suspensión de medicamentos

Medicamento	Tiempo de suspensión
β agonistas acción corta	6 horas
β agonistas acción larga	36 horas
β agonistas acción ultra larga	48 horas
Bromuro de ipratropio	12 horas
Antimuscarínicos acción prolongada	7 dí
Teofilinas orales	12-24 horas

Seguridad: la metacolina inhalada provoca broncoconstricción. En el diseño de la sala de trabajo y en la realización de los procedimientos se debe velar por la seguridad de los pacientes y del personal de salud. La sala de examen debe tener una ventilación adecuada para proporcionar al menos dos intercambios completos de aire por hora, para evitar la acumulación de dosis y proteger al personal. Las preparaciones con distintas concentraciones de metacolina deben estar adecuadamente etiquetadas y así evitar la administración inadvertida de una alta concentración de metacolina. Cuando la caída del VEF1 es menor a 20%, la dosis siguiente se puede administrar con poco riesgo de broncoconstricción grave.

En general los efectos de la metacolina son transitorios y leves, como sibilancias, tos, disnea. Es poco frecuente una respuesta broncoconstrictora retardada o prolongada.

Una formulación de metacolina disponible en Chile y que está aprobada por la FDA (por su sigla en inglés Food and drug administration) es Provocholine, que viene en viales sellados de 100 mg liofilizado y las diluciones deben ser preparadas por personal calificado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Como diluyente se puede utilizar suero fisiológico. En tabla 2 se muestran ejemplos de diluciones para protocolos duplicando dosis o cuadruplicando dosis. El almacenamiento de la metacolina en polvo es a temperatura ambiente, no más de 25°C. La solución reconstituida se debe almacenar entre 2 a 8° C, con duración máxima de 2 semanas.

Método: si bien en la actualidad generalmente se utiliza la PC20 (concentración de metacolina que provoca una caída del 20% en el VEF1) la recomendación actual es utilizar la PD20 (dosis de metacolina que provoca una caída de 20% del VEF1). La PD20 permite resultados comparables cuando se usan diferentes dispositivos y diferentes protocolos.

Dispositivos de administración: aunque puede utilizarse cualquier nebulizador, es indispensable que el fabricante describa las características necesarias para que el nebulizador pueda ser utilizado en la prueba de metacolina. Se debe entregar información sobre las propiedades y características del dispositivo y del tamaño de partículas que otorga, para permitir la construcción de una tabla de dosis de concentración para el protocolo de inhalación.

Protocolo de inhalación: la guía 1999 (4) sugirió que al respirar a volumen corriente la nebulización debía durar 2 minutos. La recomendación de la guía 2017 (1) establece que el tiempo va a depender del rendimiento y características del nebulizador. No se recomienda el método de respiración profunda porque tiene un efecto broncoprotector, lo que reduce la sensibilidad de la prueba.

Dosis de provocación versus concentración de provocación: la dosis de metacolina entregada en cualquier nivel de un protocolo de provocación se relaciona con la concentración de la solución administrada, con la velocidad de salida del dispositivo de administración, con el tiempo de inhalación de aerosol y con la distribución de tamaño de partícula del aerosol de metacolina, lo que estima la fracción suministrada a las vías respiratorias inferiores. Es factible calcular una dosis suministrada para cualquier combinación de dispositivo y protocolo de inhalación. La dosis de metacolina, expresada como PD20, permite una correlación de los resultados más consistente que la PC20 cuando se comparan las respuestas realizadas por diferentes protocolos. La PD20 es la dosis de metacolina que causa una caída del 20% en FEV1 y se calcula de la misma manera que el PC20. Se recomienda calcular PD20 como la dosis administrada interpolada entre los pasos de dosis antes y después de una caída del 20% en el FEV1, sin consideración de efecto acumulativo anterior. En el caso de usar la técnica PC20, debe calibrarse el nebulizador que se empleará en el examen, para conocer su débito y asegurar que cumple con los requerimientos necesarios. Luego de la nebulización con solución fisiológica, se debe nebulizar con

concentraciones crecientes de metacolina, partiendo con 0,3 mg/ml y duplicar la concentración en las dosis subsiguientes hasta obtener PC20 o llegar a 16 mg/ml sin que se produzca PC20.

Ejecución de la prueba:

1) Se deben preparar las concentraciones de metacolina predeterminadas en viales estériles y almacenarlas en un refrigerador (Tabla 2). Hay que asegurar que el espirómetro esté funcionando correctamente y que se han llevado a cabo los controles de calibración.

Tabla 2. Esquema para preparar diluciones de metacolina.

		NaCl (0.9%)	Dilución obtenida
Ejemplo de esquema de diluciones cuadruplicando concentraciones			
100 mg	100 mg	6.25 ml	A: 16 mg/ml
	3 ml de dilución A	9 ml	B: 4 mg/ml
	3 ml de dilución B	9 ml	C: 1 mg/ml
	3 ml de dilución C	9 ml	D: 0.25 mg/ml
	3 ml de dilución D	9 ml	E: 0.0625 mg/ml
	3 ml de dilución E	9 ml	F: 0.015625 mg/ml
Ejemplo de esquema de diluciones duplicando concentraciones			
100 mg	100 mg	6.25 ml	A: 16 mg/ml
	3 ml de dilución A	9 ml	B: 8 mg/ml
	3 ml de dilución B	9 ml	C: 4 mg/ml
	3 ml de dilución C	9 ml	D: 2 mg/ml
	3 ml de dilución D	9 ml	E: 1 mg/ml
	3 ml de dilución E	9 ml	F: 0.5 mg/ml
	3 ml de dilución F	9 ml	G: 0.25 mg/ml
	3 ml de dilución G	9 ml	H: 0.125 mg/ml
	3 ml de dilución H	9 ml	I: 0.0625 mg/ml
	3 ml de dilución I	9 ml	J: 0.03125 mg/ml

Usando un vial de metacolina de 100 mg y NaCl (0.9%) como diluyente: La tabla muestra el rango de concentraciones disponibles para producir dosis apropiadas usando ejemplos duplicando diluciones y cuadruplicando diluciones.

2) Retirar los viales del refrigerador 30 minutos antes de la prueba de modo que las mezclas estén a temperatura ambiente antes del uso. Introducir un volumen apropiado de diluyente (3 ml de solución fisiológica) en el nebulizador, usando una jeringa estéril.

3) Asegurar la correcta preparación del paciente y efectuar una espirometría previo a la realización de la prueba para confirmar que el paciente puede realizar una espirometría aceptable y repetible, y para determinar si la prueba está contraindicada debido a obstrucción bronquial basal.

4) Iniciar la prueba con el diluyente utilizando el nebulizador elegido, el que también será utilizado para las soluciones de metacolina. Se recomienda iniciar la prueba con la nebulización solamente del diluyente, en particular si esta es la primera prueba de provocación para el paciente y así asegurar que no hay reactividad bronquial excesiva. Aplicar una pinza en la nariz e instruir al paciente a respirar tranquilamente por la boca durante el tiempo apropiado para el nebulizador específico.

5) Realizar la espirometría post-diluyente a 30 y 90 segundos después que la nebulización se ha completado. Luego de cada nebulización de metacolina se debe evaluar la disminución del FEV1 respecto al obtenido luego de nebulizar con diluyente, hasta que se observe una caída del 20%.

6) El diluyente no debe causar un cambio significativo del VEF1 previo a la prueba. Si el FEV1 ha aumentado o disminuido <10% del FEV1 previo, proceder a administrar la primera dosis de metacolina. Si se produce una caída $\geq 20\%$ del FEV1 después de diluyente, la prueba debe ser cancelada y el paciente debe ser citado para otra oportunidad. De lo contrario iniciar las nebulizaciones progresivas de metacolina. Realizar espirometría a los 30 y 90 segundos después de que se complete la nebulización. A fin de mantener el efecto acumulativo de metacolina relativamente constante, el intervalo de tiempo entre dos concentraciones (desde el inicio de una nebulización hasta el inicio de la siguiente) debe mantenerse constante en 5 minutos usando un cronómetro para este efecto.

7) En cada dosis, se informa el VEF1 más alto de las maniobras aceptables.

8) El examen debe ser suspendido en caso de producirse una caída del VEF1 igual o mayor a 20% respecto del VEF1 post diluyente o al llegar a la última dilución establecida (400 μmol o 16 mg/ml).

9) Es importante tener en cuenta los signos y síntomas de obstrucción (tos sibilancias, etc) que se puedan presentar, en cuyo caso se debe administrar un broncodilatador inhalado de acción rápida, esperar 5-10 min, y repetir la espirometría. Es recomendable el paso con diluyente. Esto permite dar al paciente la oportunidad de aprender la técnica de inhalación con el nebulizador y la práctica en la realización de la espirometría. El significado clínico de una respuesta positiva al diluyente es desconocido; algunos pacientes pueden ser hiper respondedores al diluyente (solución salina) o pueden estar experimentando broncoconstricción inducida por la maniobra.

Presentación de resultados: los resultados se presentan como un porcentaje de disminución en VEF1 con respecto al VEF1 post-diluyente. Los datos deben presentarse para cada paso en el protocolo, incluyendo la espirometría post-broncodilatador.

Si el VEF1 no cae al menos 20% después de la dosis más alta, entonces PD20 debe informarse como "mayor que la dosis final dada". No se debe extrapolar más allá de la última dosis. Si el VEF1 disminuye más de 20% después de la inhalación del diluyente se debe informar "Hubo una disminución significativa del VEF1 después de la inhalación del diluyente y la metacolina no fue administrada".

Interpretación de la prueba de provocación bronquial: es importante destacar que más que una sensibilidad o especificidad dada, lo que hace la prueba de metacolina en cuanto a diagnóstico de asma es cambiar una probabilidad pretest a una probabilidad post test. Es por esto que la interpretación final del valor del examen la realiza el médico que atiende al paciente y solicitó el examen y es una ayuda en el planteamiento diagnóstico (6).

En la Tabla 3 se observan los distintos puntos de corte sugeridos para PD20 y PC20.

Es necesario hacer notar que no existe consenso nacional ni internacional sobre los valores de referencia para PC20 ni PD20 en niños y los puntos de corte son arbitrarios.

Tabla 3. Categorías de reactividad bronquial a metacolina

PD20 μmol (μg)	PC20 mg/ml	Interpretación
> 2 (> 400)	> 16	Normal
0.5-2,0 (100-400)	4-16	HRB límite
0.13-0.5 (25-100)	1-4	HRB leve
0.03-0.13 (6-25)	0.25-1	HRB moderada
< 0.03 (< 6)	< 0,25	HRB marcada

PD20: dosis de provocación de una caída del 20% en VEF1; PC20: concentración de provocación provocando una caída del 20% en FEV1; HRB: hiperreactividad bronquial

CONCLUSIONES

No existe un Gold Standard para el diagnóstico de asma por lo que el rendimiento de la prueba de provocación de metacolina ha sido difícil de establecer. Hay que considerar la posibilidad

de falsos negativos por efecto protector de inspiraciones profundas que impiden la caída del VEF1 o por no haber suspendido los medicamentos el tiempo indicado.

La prueba de provocación con metacolina es más útil en la exclusión del diagnóstico de asma que en el establecimiento de ella, porque su valor predictivo negativo, cuando los síntomas respiratorios están presentes, es mayor que su valor predictivo positivo.

La prueba de provocación bronquial con metacolina es un elemento más a considerar en el proceso diagnóstico del asma.

REFERENCIAS

1. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Diamant Z, Gauvreau G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5)
2. Linares M, Sánchez I, Corrales R. Pruebas de Función Pulmonar en el niño. *Revista Chilena de Pediatría* 2000; 71:228-242.
3. Davis E, Cockcroft D. Past, present and future uses of methacholine testing. *Expert Rev. Respir. Med.* 6(3), 321-329 (2012).
4. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-329.
5. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Becker A, Dybuncio A, Chan-Yeung M. Airway hyperresponsiveness to methacholine in 7-year-old children: sensitivity and specificity for pediatric allergist-diagnosed asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 46(2), 175–178 (2011).
6. Liem JJ, Kozyskyj AL, Cockcroft DW, Becker AB. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? *Pediatr. Pulmonol.* 43(5), 481–489 (2008).