

# Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



**Manuel Alcántara Villar (coordinador)**

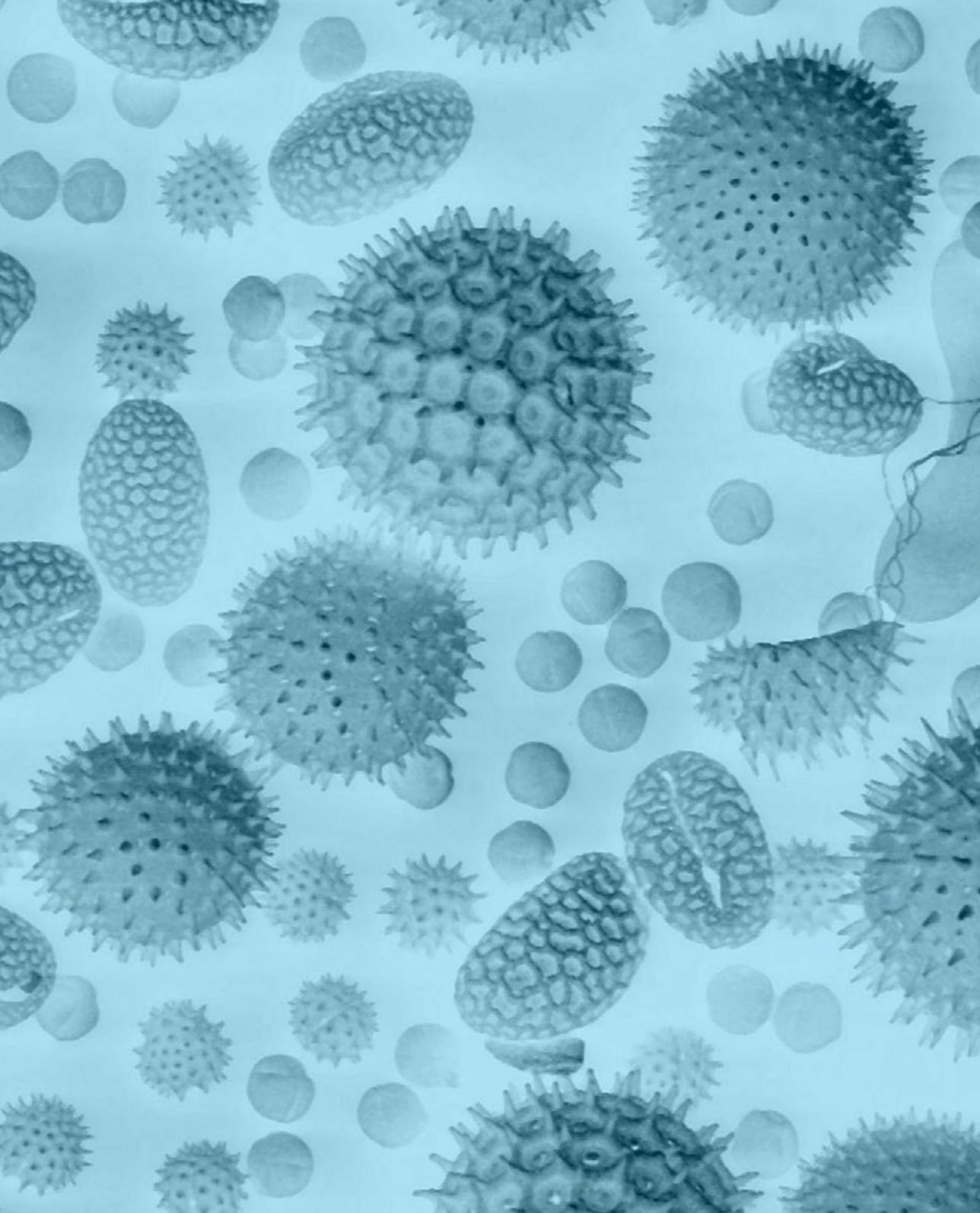


# Capítulo 3

## Diagnóstico clínico y funcional del paciente asmático

**Carmen Segura Sánchez**

UGC Alergología. Hospital Universitario Virgen Macarena



## 1. Introducción

El asma es un síndrome que incluye diferentes fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes, lo que supone una dificultad a la hora de alcanzar una definición precisa que no sea meramente descriptiva. En la actualidad, se considera como definición más adecuada la que, englobando características clínicas y fisiopatológicas, permite describirla como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1) .

De esta definición se desprende que las características a valorar para obtener el diagnóstico son de tres tipos: clínicas, funcionales e inflamatorias (2). Clínica, los síntomas establecerán un diagnóstico de sospecha. Funcional, la espirometría con prueba broncodilatadora confirmará ese diagnóstico. En caso de que los resultados no sean concluyentes, se cuantificará la variabilidad del flujo espiratorio forzado y/o se realizará la prueba de broncoconstricción. Inflamatoria, si no se constatará alteración funcional, se valoraría la existencia de inflamación mediante la determinación de óxido nítrico exhalado y/o la respuesta al tratamiento con glucocorticoides como confirmación diagnóstica.

## 2. Diagnóstico clínico

### 2.1. Síntomas

El diagnóstico del asma es básicamente clínico. Las manifestaciones clínicas consideradas son: tos, sibilancias, opresión torácica y disnea. Estas manifestaciones pueden aparecer de forma continua o intermitente, presentándose de manera coincidente todos los síntomas en un mismo paciente o sólo alguno de ellos, pudiendo variar el tipo y la forma de presentación a lo largo del tiempo. Aunque los síntomas puedan ser comunes a otras patologías respiratorias, algunas características tales como el predominio nocturno o de madrugada y su relación

con el ejercicio físico o la exposición a irritantes, incrementan la probabilidad de un diagnóstico de asma.

## 2.2. Exploración física

La exploración física depende de la gravedad y del grado de control del asma. Cuando se trate de asma intermitente, leve o bien controlada, habitualmente será anodina, mientras que en el asma persistente moderada y grave la presencia de sibilancias, difusas, bilaterales polifónicas y particularmente espiratorias constituyen un signo cardinal del asma. En este último grado puede asociarse a signos de hiperinsuflación pulmonar, con o sin sibilancias. En las exacerbaciones agudas, puede haber además cianosis, dificultad para hablar, taquicardia, tórax insuflado, uso de músculos torácicos accesorios y retracción intercostal. La presencia de asimetría en los ruidos respiratorios debe hacer sospechar otras patologías.

## 3. Exploración funcional

Conviene utilizar exploraciones complementarias objetivas que garanticen el diagnóstico clínico (fig. 1). Las principales alteraciones funcionales son la obstrucción al flujo aéreo, la reversibilidad y la variabilidad de la obstrucción, junto con la hiperrespuesta bronquial (3).

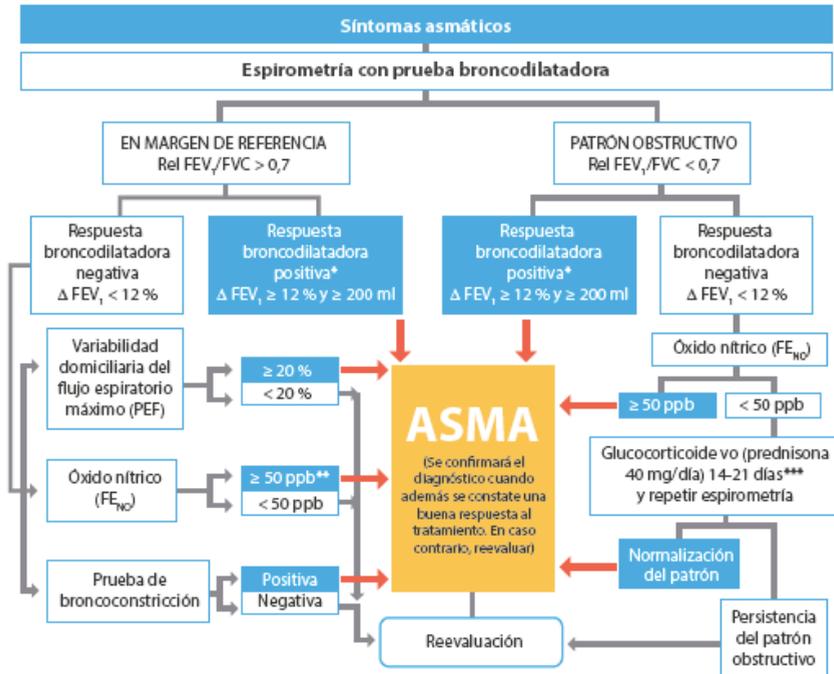


Figura 1. Algoritmo diagnóstico del asma (Fuente GEMA 4.0)

### 3.1. Espirometría Basal Forzada

La espirometría nos permite objetivar diferentes patrones ventilatorios. En la figura 2 se representan los volúmenes pulmonares estáticos y en la figura 3, los flujos y volúmenes dinámicos que obtenemos mediante maniobra forzada (curva flujo-volumen y volumen-tiempo).

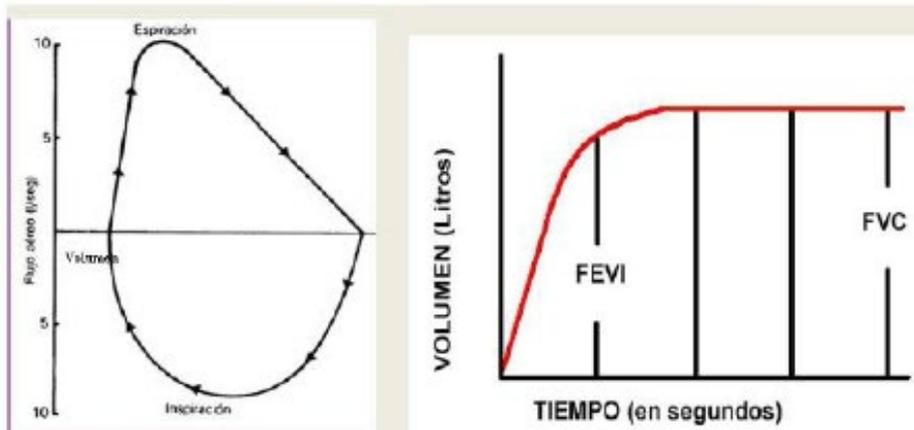
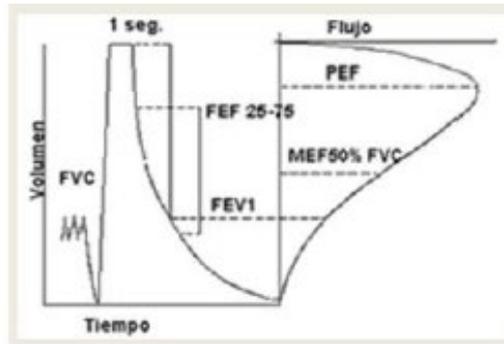
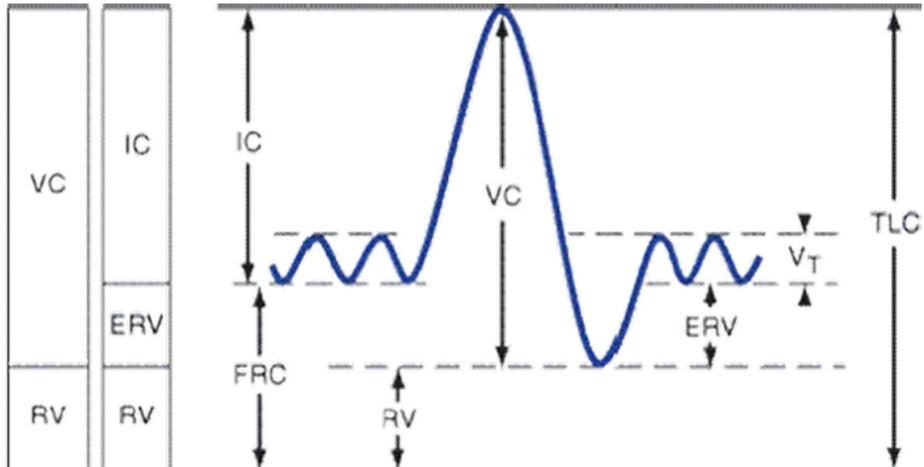


Figura 2. Volúmenes pulmonares estáticos obtenidos en la espirometría basal forzada



**Figura 3. Volúmenes pulmonares dinámicos obtenidos en la espirometría basal forzada**

Las alteraciones ventilatorias obstructivas vienen definidas por una reducción del flujo aéreo con respecto a la capacidad vital. Por tanto, el parámetro más adecuado para diagnosticar un patrón obstructivo es una reducción del cociente FEV1/FVC. El valor de este cociente está inversamente relacionado con la edad y la altura, por tanto para saber si nos hallamos ante valores normales o no, debemos siempre recurrir a los valores de referencia dados para cada sujeto. Hay que tener en cuenta que algunos atletas tienen valores de FEV1 normales y un FEV1/FVC disminuido sin ser patológico como consecuencia de un desarrollo desproporcionado de su capacidad vital. Por el contrario, muchos pacientes asmáticos, fundamentalmente aquellos con procesos importantes de reestructuración de la vía respiratoria, representan valores bajos de la FVC como consecuencia del atrapamiento aéreo.

En cualquier caso, una espirometría normal es habitual en muchos pacientes asmáticos. Este hecho es especialmente frecuente en niños, incluso en aquellos afectados de asma moderado (4,5). Además, realmente la característica fundamental que define la enfermedad es la variabilidad de la función, que se podrá poner en evidencia en muchos casos mediante la respuesta broncodilatadora.

Un incremento en sus valores absolutos igual o superior a 200 ml asociado a un incremento de al menos el 12% de los valores porcentuales respecto a los teóricos se considera un respuesta positiva en adultos (6). En el caso de los niños sería suficiente con un incremento del 9% del valor porcentual del FEV1. (7)

### 3.2. Respuesta Broncodilatadora

La respuesta broncodilatadora se determina mediante los cambios en el FEV1 tras la administración de un  $\beta$ -adrenérgico inhalado. La exploración se inicia con al menos tres maniobras espirométricas basales. A continuación se administran 4 dosis de 100 mcg de salbutamol MDI (dosis total = 400 mcg). Esta dosis asegura que la respuesta se localiza en la parte alta de la curva dosis-respuesta de salbutamol. No obstante; puede utilizarse una dosis más baja si hay riesgo de efectos cardiovasculares no deseables o temblor. Puede usarse también terbutalina y en algunos casos Bromuro de Ipratropio a dosis total de 160 mcg (4 inhalaciones de 40 mcg). Una nueva exploración espirométrica se realiza 10-15 minutos después para los beta-agonistas de acción corta y 30 minutos después para el Bromuro de Ipratropio. Se han propuestos incrementos del 12% y del 15% para concluir que la respuesta broncodilatadora es positiva (8, 9,10), siempre que el incremento del FEV1, en valores absolutos, sea >200ml. Es importante resaltar que la ausencia de respuesta broncodilatadora significativa a una única dosis de  $\beta$ -adrenérgico, en el laboratorio, no implica que la obstrucción no pueda revertir en el curso de un tratamiento más prolongado con broncodilatadores ni, por supuesto, con fármacos antiinflamatorios como los esteroides.

### 3.3. Variabilidad del flujo espiratorio máximo

Cuando los valores de la espirometría se encuentran en límites de referencia y la respuesta broncodilatadora es negativa, la variabilidad del FEM resulta un criterio diagnóstico funcional. El FEM es el índice (volumen/tiempo) que expresa el mayor flujo que se alcanza al realizar una maniobra de espiración forzada (utilizando un medidor de pico-flujo). La variabilidad diurna del FEM, en pacientes que no han recibido tratamiento, especialmente en mediciones secuenciales por un lapso de

2 semanas, es un muy buen indicador del asma y su gravedad. El cálculo de la variabilidad se hace midiendo el FEM al levantarse por la mañana (generalmente el valor más bajo), y por la tarde (19 a 21 horas; el valor más alto), calculándose los índices de variabilidad diurna, siendo la fórmula más empleada para ello:  $\text{FEM máximo} - \text{FEM mínimo} \times 100/\text{FEM}$ . Se considera variabilidad diurna significativa cuando el índice es igual o superior al 20% en al menos 3 días de la semana por 2 semanas consecutivas, siendo esta variabilidad altamente sugerente de asma (11).

### 3.4. Prueba de Broncoconstricción

La presencia de hiperrespuesta de las vías respiratorias puede determinarse con una prueba de broncoprovocación con agentes directos: metacolina (la más utilizada) o histamina o con agentes indirectos como manitol, adenosina, ejercicio o inhalación de aire frío (12). En los pacientes con asma, el músculo liso respiratorio es más sensible a metacolina que en los pacientes sanos y, por tanto, se contrae con concentraciones más bajas de esta medicación. Los resultados de esta prueba suelen expresarse como una concentración provocativa de metacolina que produce un descenso del 20% en el FEV1 (conocido como PC20). Una PC20 de metacolina inferior a 8 mg/dl tiene una sensibilidad del 100%, una especificidad del 93% y un valor predictivo negativo del 100%, pero un valor predictivo positivo de sólo el 29% de asma. La alta sensibilidad asociada con la provocación con metacolina indica que, prácticamente, todos los pacientes con asma tendrán una respuesta positiva al estímulo. Sin embargo, la baja especificidad y los bajos valores predictivos positivos muestran que una prueba positiva no necesariamente indica un diagnóstico de asma. Una PC20 de entre 2 y 8 mg/dl se considera asma leve, aunque otros trastornos con resultados falsos positivos pueden dar esta hiperreactividad intermedia tales como EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística, rinitis alérgica, infecciones víricas e incluso tabaquismo. Basándose en el alto valor predictivo negativo de la prueba de provocación con metacolina, es clínicamente más útil como herramienta para excluir el diagnóstico de asma. Con una prueba negativa, prácticamente se puede asegurar que el paciente no padece asma.

## 4. Cuantificación de la inflamación

Debido a que el asma se caracteriza por un importante componente inflamatorio de las vías respiratorias que refleja la actividad de la enfermedad y el objetivo terapéutico, se han dedicado esfuerzos a medir el grado de inflamación bronquial. Un método para ello es la determinación del óxido nítrico exhalado, un producto del proceso inflamatorio (13).

### 4.1. Óxido nítrico exhalado

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se ha propuesto como herramienta diagnóstica para el asma, basándose en correlaciones significativas entre la hiperrespuesta de las vías respiratorias en pacientes nunca tratados con glucocorticoides. En pacientes que no reciben tratamiento con glucocorticoides, valores iguales o superiores a 30 ppb (partes por billón) se consideran positivos, los inferiores a 20 ppb negativos y los comprendidos entre 20 y 30 ppb de resultado dudoso. Sin embargo, tras iniciar el tratamiento con glucocorticoides inhalados, la correlación no siempre persiste, porque el FeNO es reducido rápidamente por los glucocorticoides inhalados. Además, los niveles basales de óxido nítrico exhalado pueden variar significativamente con la edad, el sexo, las infecciones víricas, el tabaquismo, la rinitis alérgica y los polimorfismos genéticos en los genes de la óxido nítrico sintetasa. Esta prueba, además de servir para una primera etapa diagnóstica, es útil también para el seguimiento del tratamiento y la confirmación diagnóstica, de tal manera que si permaneciera elevada tras realizar un tratamiento con dosis elevada de glucocorticoides inhalados aconsejaría una reevaluación diagnóstica.

La determinación de FeNO es especialmente útil en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil.

#### **4.1.1. Relación entre las concentraciones de óxido nítrico exhalado y los marcadores de inflamación bronquial**

Un total de 8 estudios han determinado la relación entre el FENO y la proporción de eosinófilos en muestras de esputo inducido. Siete encontraron correlación estadísticamente significativa (14). Finalmente, todos los estudios publicados hasta la actualidad han encontrado correlación entre la eosinofilia en sangre (15,16) o en el lavado broncoalveolar (17) y las concentraciones de FENO.

No obstante, en los estudios que identificaron correlación significativa entre el grado de inflamación eosinofílica y las concentraciones de FENO, esta fue bastante débil, lo que parece indicar que los niveles elevados de FENO traducen algunos, pero no todos, de los aspectos de la inflamación bronquial en el asma. Son necesarios estudios que determinen la relación entre las concentraciones de FENO y marcadores de inflamación diferentes de los relacionados con la presencia o activación de los eosinófilos. Además, puesto que la relación entre las concentraciones de FENO y el grado de inflamación eosinofílica desaparece en los pacientes tratados con corticoides inhalados, parece que la información proporcionada por cada parámetro, para determinar la respuesta al tratamiento, no es intercambiable. Indudablemente, esto debe determinarse en estudios prospectivos.

#### **4.1.2. Utilidad de la determinación de óxido nítrico exhalado para el control evolutivo del asma**

Han sido muchos los estudios que han demostrado que los parámetros de función pulmonar habitualmente recomendados para el control evolutivo del asma no son suficientemente sensibles ni específicos para determinar la presencia e intensidad de la inflamación bronquial (18) o sus modificaciones como consecuencia del tratamiento antiinflamatorio. En consecuencia, parecen necesarios marcadores no invasivos, que aporten información acerca de la intensidad de la inflamación bronquial. Durante los últimos años, algunos autores han investigado la utilidad de la determinación de FENO para el control evolutivo del asma.

Parece evidente que muchos pacientes asmáticos controlados con una dosis moderadamente elevada de corticoides inhalados, se mantienen estables tras

reducir drásticamente la dosis de estos fármacos. Sin embargo, algunos otros se agudizan tras reducir las dosis del corticoide. La determinación de FENO pudiera ayudar a identificar estas dos poblaciones, proporcionando una información extremadamente útil desde un punto de vista clínico y evitando el sobre tratamiento con corticoides inhalados. Este ha sido el objetivo de algunos estudios recientes.

#### **4.2. Prueba terapéutica con glucocorticoides**

Cuando exista un patrón obstructivo en la espirometría con una respuesta broncodilatadora negativa y un FeNO inferior a 30 ppb, se realizará una prueba terapéutica que consistirá en la administración por vía oral de prednisona en dosis de 40 mg/día durante 2 o 3 semanas o fluticasona inhalada (o equivalente) en dosis de 1.500 a 2.000 µg/día durante 2 a 8 semanas, para reevaluar la función respiratoria. Si en la nueva espirometría se ha normalizado el patrón obstructivo, se confirmará el diagnóstico de asma, requiriendo por el contrario reevaluación diagnóstica si persistiera la obstrucción.

## 5. Bibliografía

- 1) GEMA 4.0. Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S.L. 2015. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
- 2) Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. (GINA) (updated 2009) Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- 3) CASTILLO LAITA J.A., TORREGROSA BERTET M.J. Y GRUPO DE VÍAS RESPIRATORIAS. Guía rápida del Protocolo de Diagnóstico de Asma. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm)
- 4) BACHARIER L.B, STRUNK R.C, MAUGER D., WHITE D., LEMANSKE R.F JR., SORKNESS C.A. (2004). «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function», American journal of respiratory and critical care medicine, 170(4), pp. 426-432.
- 5) MORROW J.D., CHEN Y., BRAME C.J., YANG J., SÁNCHEZ S.C., XU J. et al. (1999) «The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation», Drug Metab Rev 31, pp. 117-39.
- 6) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», Am Rev Respir Dis 144, pp. 1202-18.
- 7) DUNDAS, I., et al. (2005). «Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children», Thorax 60(1), pp. 13-16.
- 8) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1995). «Standardization of spirometry: 1994 update», Am. J. respire. Crit. Care Med 152, pp. 1107-1136.
- 9) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», Am Rev Respir Dis, 144, pp.1202-1218.
- 10) EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. (1993). «Lung volumes and forced ventilator flows», Eur Respir J 6 (suppl 16), pp. 5-40.

11) RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ M. (2012). «Registros de flujo espiratorio máximo», En: Delgado J, Quirce S (eds.), Pruebas de función pulmonar e inflamación bronquial en el asma, Madrid, GSK, pp. 37-53.

12) SAMEER K.M., WILLIAM W.B. (2006). «Asma: diagnóstico y tratamiento», Med Clin N Am 90, pp. 39-60.

13) COMITÉ DE ASMA DE LA SEAIC. (2010). «Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica», En Asma,. Madrid. Luzán 5, S.L..

14) TSUJINO I., et al. (2000). «Exhaled nitric oxide. Is it really a good marker of airway inflammation? », Respiration 67, pp. 645-651.

15) SILVESTRI M., et al. (1999). «Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma», Eur Respir J 13, pp. 321-326.

16) CRATER S.E., et al. «Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation», Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 806-811.

17) LIM S., et al. (1999). «Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma», Am J Respir Crit Care Med 159, pp. 22-30.

18) ROSI E., et al. (1999). «Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis», J Allergy Clin Immunol 103, pp. 232-237.