

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

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





CAPÍTULO 8

Pruebas de función pulmonar y de hiperrespuesta bronquial. Peculiaridades en el paciente alérgico al olivo

Carmen Segura Sánchez

Servicio de Alergología.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

1. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diferentes células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, cursando con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo total o parcialmente reversible, ya sea por medicación o de forma espontánea.

Desde el punto de vista diagnóstico, el clínico debe demostrar la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial¹, mediante un método objetivo con estudios de función pulmonar. La mayoría de las guías internacionales utilizan las medidas de función pulmonar para clasificar la gravedad de la enfermedad, a pesar de la falta de referencias objetivas de esa utilidad y múltiples datos que permiten criticar este uso, sobre todo en niños^{2,3}.

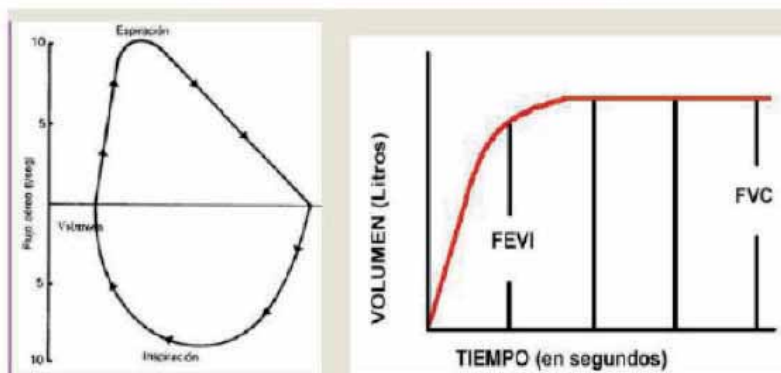
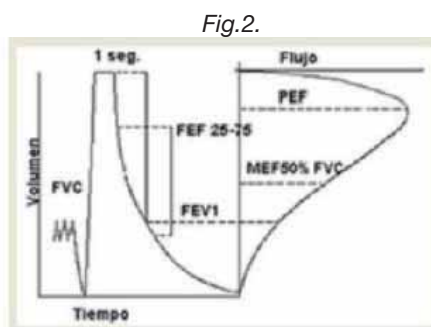
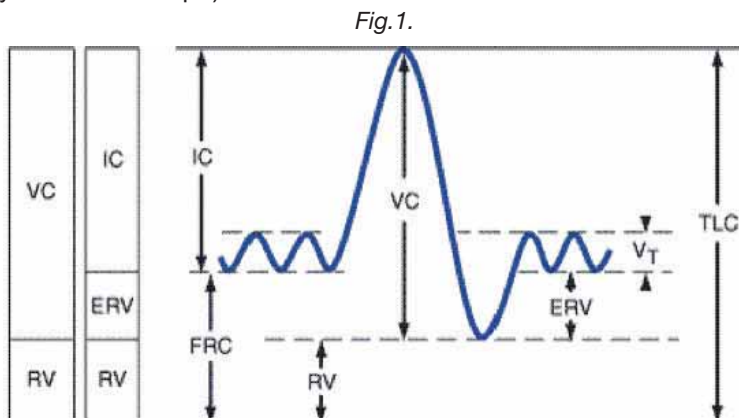
Aún sin estar exentas de limitaciones, la utilidad de las pruebas de función pulmonar en el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad está bien documentada^{4, 5}, siendo sin duda, las exploraciones requeridas con mayor frecuencia por los clínicos encargados del paciente asmático.

Los estudios más frecuentemente utilizados para el diagnóstico de asma son la espirometría, los estudios de hiperrespuesta bronquial y las determinaciones del pico de flujo espiratorio (PEF). No obstante, aunque las determinaciones de PEF crearon importantes expectativas, predominantemente para el control evolutivo de la enfermedad⁶, han sido muchos los estudios que han demostrado sus importantes limitaciones⁷⁻⁹. Creemos que, al menos en adulto, el diagnóstico de asma en asistencia especializada debe objetivarse mediante exploraciones más fiables que los registros de PEF.

La demostración de la presencia de obstrucción al flujo aéreo reversible es el método más rápido y sencillo para objetivar el diagnóstico de asma. En consecuencia, la espirometría es la exploración más frecuentemente utilizada para diagnosticar el asma. La información aportada por la espirometría resulta muy útil, pero sólo si se realiza e interpreta adecuadamente. En caso contrario, puede conducir a errores considerables. La calidad de las exploraciones de funcionalismo pulmonar debe venir determinada por el cumplimiento de las normativas existentes. Tanto la European Respiratory Society (ERS)¹⁰ como la American Thoracic Society (ATS)^{11,12} disponen de esas normativas siendo las más rigurosas y extensas las de la ATS, que recogen desde las especificaciones técnicas mínimas necesarias de los equipos y sus controles de calidad, hasta los requerimientos de formación y destreza que deben poseer los técnicos encargados de la realización de los estudios¹³.

2. Espirometría en el diagnóstico del paciente asmático

La espirometría nos permite objetivar diferentes patrones ventilatorios. En la figura 1 se representan los volúmenes pulmonares estáticos y en la figura 2, los flujos y volúmenes dinámicos que obtenemos mediante maniobra forzada (curva flujo-volumen y volumen-tiempo).



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 esta 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^{14, 15}. 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 adultos¹⁶. En el caso de los niños sería suficiente con un incremento del 9% del valor porcentual del FEV1¹⁷.

3. Estudio de hiperrespuesta bronquial mediante agonistas broncoconstrictores directos

En la clínica el estudio de hiperrespuesta bronquial se realiza habitualmente mediante la determinación de la respuesta a metacolina. Dicha sustancia induce broncoconstricción estimulando directamente receptores específicos localizados en el musculo liso bronquial. En la práctica clínica habitual, la prueba de provocación bronquial con metacolina está indicada en aquellos pacientes que refieren manifestaciones clínicas sospechosas de asma, pero en los que no ha sido posible demostrar la presencia de obstrucción al flujo aéreo reversible o variable, sobre todo si la espirometría basal es normal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la demostración de la presencia de hiperrespuesta bronquial a metacolina ($PC_{20} \leq 8$ mg/ml) no equivale a diagnóstico de asma, pues se ha encontrado hiperrespuesta bronquial a éste agonista en una importante proporción de individuos con bronquitis crónica o EPOC¹⁸, rinitis alérgica¹⁹ y no alérgica²⁰, tuberculosis pulmonar activa²¹, fibrosis quística²², cirrosis hepática²³ e insuficiencia cardiaca izquierda compensada²⁴.

Las contraindicaciones de la prueba de provocación bronquial con metacolina²⁵ se indican en la siguiente (tabla 1). Todas ellas son situaciones que pueden dificultar la interpretación de los resultados de la exploración o que pueden representar un riesgo para el paciente.

Tabla 1

| Absolutas | Relativas |
|---|--|
| - Obstrucción al flujo aéreo intensa (FEV1 <50% del teórico o <1L) | - Limitación al flujo aéreo moderada (FEV1 <60% del teórico o <1.5L) |
| - Accidente coronario agudo o vascular cerebral en los últimos 3 meses. | - Incapacidad para realizar maniobras aceptables. |
| -HTA no controlada (sistólica >200 o diastólica >100) | - Embarazo o lactancia. |
| - Aneurisma aórtico diagnosticado. | - Epilepsia que requiere tratamiento farmacológico. |
| | -Tratamiento con β -bloqueantes o con fármacos inhibidores de la colinesterasa (miastenia gravis). |

Si se indica la exploración, el paciente debe recibir instrucciones concretas acerca del periodo de supresión de fármacos antes de la prueba (tabla 2). Parece razonable retirar la medicación cuando la metacolina se efectúa con fines diagnósticos para evitar factores de confusión.

| Fármacos | Periodo mínimo de suspensión |
|---|-------------------------------------|
| Beta2-adrenergicos inhalado de acción corta | 6h |
| Bromuro de ipratropio | 24h |
| Beta2-adrenergicos inhalado de acción larga | 48h |
| Tiotropio | 1 semana |
| Teofilina rápida | 24h |
| Teofilina retardada | 48h |
| Beta2-adrenergicos oral de acción corta | 12h |
| Beta2-adrenergicos oral de acción larga | 12h |
| Cromoglicatodisódico | 8h |
| Neodocromil sódico | 48h |
| Antihistamínicos H1 orales | 3 días |
| Antagonista de cistenil-leucotrienos | 24h |
| Antihistamínicos nasales tópicos | 24h |
| Esteroides nasales tópicos | 2 semanas |
| Esteroides inhalados | 2 semanas |

Preparación en el momento de la exploración:

1. Explicar al paciente en que consiste la prueba. Los pacientes deben saber que pueden presentar algunos síntomas leves, como tos u opresión torácica, pero que muchas veces no notan nada.
2. Firma del consentimiento informado.
3. Descartar posibles contraindicaciones para la exploración y revisar la mediación utilizada.
4. El paciente debe saber en qué consiste la exploración y ser capaz de realizar maniobras espirométricas correctas y repetibles.
5. Los pacientes deben estar sentados confortablemente durante la exploración.
6. La auscultación antes de la exploración es recomendable.

La metacolina (Provocholine®) se presenta en viales de 100mgr en forma de polvo seco. El fabricante recomienda diluir el producto con salino fenolado y se

recomienda no almacenarlo más de 14 días una vez diluido. Las tres técnicas más utilizadas para la realización de la prueba son el método dosimétrico donde cada una de las concentraciones se administra en forma de cinco inhalaciones a partir de un nebulizador activado por un dosímetro, que inicia la nebulización coincidiendo con el comienzo de la maniobra inspiratoria. La inhalación a volumen corriente, donde cada una de la concentraciones se inhala durante dos minutos a volumen corriente, a partir de un nebulizador activado de manera continua por una fuente de aire comprimido u oxígeno y por último el método Yan, cada una de las concentraciones se inhala en forma de cinco inhalaciones a partir de un nebulizador que se activa manualmente. Los dos primeros métodos son los más utilizados en la clínica diaria y los resultados obtenidos con ambos se consideraron inicialmente como equivalente²⁶, viéndose posteriormente que ambos métodos no son comparables²⁷. El método Yan²⁸ ha sido utilizado en estudios epidemiológicos, pero su uso en clínica ha sido desaconsejado²⁵.

Expresión de los resultados

El resultado de la prueba de provocación con metacolina suele expresarse mediante la PC20 (concentración de agonista que induce un deterioro del FEV1 del 20%). Cuando tras administrar la concentración de 25 mg/ml de metacolina, no se detecta un deterioro del FEV1 de al menos un 20%, la respuesta debe indicarse como “PC20 >25 mg/ml” y no extrapolar el probable valor de éste parámetro. Si el FEV1 cae más del 20% tras la inhalación del diluyente, no se debe indicar un valor para la PC20, sino señalar que “la exploración no se realizó debido a que se observó un deterioro significativo del FEV1 tras administrar el diluyente”.

El cálculo de la PC20 puede realizarse a partir de la representación gráfica del porcentaje de deterioro del FEV1 (con respecto al valor tras el diluyente) tras cada concentración del agonista en ordenadas versus el logaritmo de la concentración en abscisas. La siguiente fórmula facilita el cálculo del resultado²⁹.

$$PC20 = \text{Anti log} \left[\frac{(\log C2 - \log C1) \times (20 - R1)}{R2 - R1} + \log C1 \right]$$

C1= Concentración de metacolina que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente inferior al 20%.

C2= Concentración de metacolina que induce un deterioro del FEV1 inmediatamente superior al 20%.

R1= Porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la concentración C1.

R2= Porcentaje de deterioro del FEV1 observado tras la concentración C2.

Aunque la PD20 (dosis acumulativa del agonista que induce un deterioro del FEV1 del 20%) se ha recomendado cuando se utiliza el método dosimétrico, su utilización complica innecesariamente la interpretación de la respuesta y ha sido desaconsejada²⁵.

4. Utilidad de la prueba de provocación bronquial con metacolina

La presencia de hiperrespuesta bronquial a metacolina debe interpretarse como un hallazgo que incrementa las posibilidades de que un paciente concreto, con síntomas sospechosos, sufra asma, pero no tiene valor diagnóstico definitivo por sí misma, es decir, debido a que tiene una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo, la prueba es útil para descartar asma en los pacientes que han presentado síntomas recientes. No obstante, la exploración tiene menos utilidad para confirmar el diagnóstico^{30,31} debido a su deficiente especificidad y a su valor predictivo positivo relativamente bajo.

En punto de corte para la PC20 metacolina más generalizadamente aceptado³² es el de 8 mg/ml. Por tanto valores de PC20 \leq 8 mgr/ml indica presencia de hiperrespuesta bronquial y valores $>$ 8 mg/ml traducen respuesta normal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores entre 8 y 16 mgr/ml se consideran dudosos, pues pueden indicar hiperrespuesta bronquial o ausencia de la misma. Con un punto de corte de 8 mgr/ml, la exploración con metacolina muestra un buen comportamiento para diferenciar a los pacientes asmáticos de los individuos sanos³³. Es necesario recordar que todo esto puede aplicarse cuando la determinación de la respuesta se realiza mediante el método de inhalación a volumen corriente, pero parece que la situación puede ser diferente si se utiliza el método dosimétrico.

El resultado negativo de la prueba de la prueba de provocación bronquial con metacolina es útil para descartar el diagnóstico de asma en individuos que han presentado síntomas recientes. Sin embargo, el resultado positivo tiene una utilidad diagnóstica mucho menor. El diagnóstico de asma debe objetivarse en todos los pacientes mediante la demostración de obstrucción al flujo aéreo variable o reversible o de la presencia de hiperrespuesta bronquial, pues de lo contrario puede hacerse un diagnóstico erróneo.

Por otra parte, conviene tener en cuenta que la respuesta a la provocación bronquial con metacolina puede normalizarse, en los individuos con asma alérgica, cuando no se han expuestos a los alérgenos a los que se encuentran sensibilizados durante periodos prolongados de tiempo. Es importante considerar esta posibilidad en los pacientes con asma ocupacional y en los individuos con asma polínica. Por

ejemplo, un paciente con asma sensibilizado a olivo puede presentar una respuesta normal a metacolina cuando la exploración se realiza fuera de la estación polínica, pero la presencia de hiperrespuesta bronquial será evidente poco tiempo después de iniciarse la exposición natural al polen de olivo. Por tanto, en los pacientes asmáticos que no han sufrido síntomas recientes, la exploración con metacolina puede ser normal.

5. Bibliografía

- 1) Guía española del manejo del asma (GEMA).
- 2) SPAHN, J.D. (2004). «Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma?», *Am J Respir Crit Care Med* 169, pp.784-786.
- 3) BACHARIER, L.B. (2004). «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 426-432.
- 4) WEISS, S.T. (1992). «Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study», *Am Rev Respir Dis* 145, pp.58-64.
- 5) FUHLBRIGGE, A.L. (2001). «FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population», *J Allergy Clin Immunol* 107, pp. 61-67.
- 6) National Heart, Lung and Blood Institute (1995). «Global Initiative for asthma». NIH Publication 95, pp.3659.
- 7) D'ALONZO, G.E. (1995). «Measurements of morning and evening airflow grossly underestimate the circadian variability of FEV₁ and peak expiratory flow rate in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 152, pp.1097-1098.
- 8) Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). (1994). «Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma», *Br Med J* 308, pp.564-567.
- 9) JONES, K.P. (1995) «Peak flow based asthma self-management: a randomized controlled study in general practice», *Thorax* 50, pp. 851-857.
- 10) QUANJER, P.H. (1994). «Lung volumes and forced ventilator flows. Work Group on standardization of respiratory function tests. European community for coal and steel. Official position of the European respiratory society», *Rev Mal Respir* 11 Suppl 3, pp. 5-40.
- 11) American Thoracic Society. (1995). «Standardization of spirometry, 1994 update», *Am J Respir Crit Care Med* 152, pp. 1107-36.
- 12) American Thoracic Society. (1991). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp.1202-1218.

- 13) GARDNER, R.M. (1986). «Pulmonary function laboratory personnel qualifications», *Am Rev Respir Dis* 134, pp. 623-624.
- 14) BACHARIER, L.B. (2004), «Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function», *Am J Respir Crit Care Med* 170, pp. 426-432.
- 15) MORROW, J.D. (1999). «The isoprostanes: unique prostaglandin-like products of free-radical-initiated lipid peroxidation», *Drug Metab Rev* 31, pp. 117-39.
- 16) American Thoracic Society (1991). «Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies», *Am Rev Respir Dis* 144, pp. 1202-18.
- 17) DUNDAS, I. (2005). «Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children», *Thorax* 60, pp.13-26.
- 18) KAYAMA, H. (1996). «Influence of baseline airway caliber and pulmonary emphysema on bronchial responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease», *Respir Med* 90, pp. 323-328.
- 19) PRIETO, L. (1998). «Variability of peak expiratory flow rate in allergic rhinitis and mild asthma: relationship to maximal airway narrowing», *Ann. Allergy Asthma Immunol* 80, pp.151-154.
- 20) PRIETO, L. (1993). «Características de la respuesta de las vías aéreas a la inhalación de concentraciones altas de metacolina en pacientes con rinitis y PC20 en rango asmático», *Arch. Bronconeumol* 29, pp. 212-219.
- 21) PARK, I.W. (1982). «Bronchial hyperreactivity in patients with pulmonary tuberculosis», *Am Rev respire Dis* 145, pp. 49.
- 22) EGGLESTON, D.A. (1988). «Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. Clinical correlated and possible effects on the course of the disease», *Chest* 94, pp.360-365.
- 23) POLVERINO, M. (1992). «Bronchial hyperresponsiveness (BH) to histamine in liver cirrosis (LC) », *Am Rev Respir Dis* 145, pp. 731.
- 24) SNASHALL, P.D. (1991). «Airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness in left ventricular failure and mitral stenosis», *Am Rev Respir Dis* 144, pp. 945-956.
- 25) American Thoracic Society. (2000). «Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999», *Am J Respir Crit Care Med* 151, pp. 309-329.
- 26) BRITTON, J. (1986). «Histamine challenge testing: comparison of three methods», *Thorax* 41, pp. 128-132.
- 27) PRIETO, L. (2006). «Effect of challenge method on sensitivity, reactivity, and maximal response to methacholine», *Ann Allergy Inmunol* 97, pp.175-181.
- 28) YAN, K. (1983). «Rapid method for measurement of bronchial responsiveness», *Thorax* 38, pp. 760-765.

- 29) COCKCROFT, D.W. (1983). «Determination of histamina PC20: comparison of linear and logarithmic interpolation», Chest 84, pp. 505-506.
- 30) COCKCROFT, D.W. (1990). «Airway responsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness», Am Rev Respir Dis 142, pp. 497-500.
- 31) BRITTON, J. (1988). «Is hyperreactivity the same as asthma? », Eur Respir J 1, pp. 478-479.
- 32) PRIETO, L. (1991). «Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. I. Repetibilidad, definición de los puntos de corte y métodos para calcular los resultados», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 6, pp. 103-111.
- 33) PRIETO, L. (1991). «Metodología del test de provocación bronquial con metacolina. II. Utilidad diagnóstica», Rev Esp Alergol Inmunol Clin 6, pp. 153-159.