



Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

un
Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>

CAPÍTULO VII

Protocolos diagnósticos basados en la evidencia en asma bronquial

José María Vega Chicote

El diagnóstico de asma debe plantearse ante la existencia de síntomas y signos clínicos característicos: tos, disnea, sibilancias y opresión torácica.

Frecuentemente son variables, a veces nocturnos, y pueden desencadenarse en diferentes situaciones: infecciones respiratorias víricas, exposición a alérgenos, humos o vapores, ejercicio, etc.

Los antecedentes personales o familiares de enfermedades atópicas, o de asma, y la aparición en determinadas épocas del año de manera repetida, son indicios que hay que tener en cuenta.

La exploración física puede ser normal o revelar la existencia de sibilancias diseminadas, pero estas pueden estar ausentes incluso en las crisis graves.

Aún así, ninguno de los síntomas ni de los signos es patognomónico de asma, por lo que tendremos que utilizar alguna prueba objetiva para confirmar el diagnóstico.

1. Función pulmonar

La alteración de la función pulmonar en el asma es la obstrucción reversible y variable del flujo aéreo, así como la respuesta aumentada a estímulos broncoconstrictores.

La **espirometría** es una prueba fisiológica que mide como una persona inhala o exhala volúmenes de aire en función del tiempo, por tanto, puede darnos información sobre flujos o volúmenes.

La realización de la espirometría debe realizarse de acuerdo con los estándares de las *European Respiratory Society/American Thoracic Society*¹, que fijan las normas de calidad, requisitos técnicos, procedimientos, características y conceptos de esta exploración. Hay una serie de conceptos básicos que hay que tener en cuenta.

Capacidad vital forzada (FVC, CVF): es el volumen máximo de aire exhalado en una espiración con el máximo esfuerzo y rapidez, partiendo desde una inspiración completa.

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, VEMS): es el volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo, de una maniobra de capacidad vital forzada.

Relación FEV1 / FVC, FEV1 % o Índice de Tiffenau: es el resultado de dividir el volumen de aire exhalado en el primer segundo por el total de la capacidad forzada.

FEF25%-75%, MMEF: Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC. Es el flujo medio alcanzado en el tramo de la curva comprendido entre el 25 y 75 % de la FVC. $(FEF25+FEF75)/2$

PEF, FEF máximo FEM, PEFR o pico flujo: Flujo máximo obtenido durante una maniobra de espiración forzada.

Deben obtenerse los datos absolutos, así como el porcentaje sobre los valores teóricos que corresponderían en función de la estatura, edad, sexo y raza del paciente.

Se considera que existe obstrucción cuando el cociente FEV1/FVC es inferior a 0.7; este límite es arbitrario y puede producir un exceso de diagnósticos de obstrucción en personas mayores².

Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones³. No obstante, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría normal o incluso con un patrón restrictivo debido al atrapamiento aéreo. La mayor parte de los asmáticos leves y moderados tienen espirometrías normales en los periodos estables.

En aquellos pacientes con curva obstructiva, el siguiente paso diagnóstico sería la realización de una prueba broncodilatadora (PBD), que consiste en administrar una dosis terapéutica de un broncodilatador de acción rápida, (cuatro inhalaciones de 100 µg de salbutamol, mediante un inhalador presurizado con cámara espaciadora o su equivalente), repitiendo la espirometría transcurridos 15 minutos.

Una respuesta es positiva (broncodilatación significativa) si se produce un aumento del FEV1 mayor o igual al 12% y de 200 ml o más respecto al valor basal:

$(FEV1 \text{ post-Bd} - FEV1 \text{ pre-Bd}) / FEV1 \text{ pre-Bd} \times 100 \geq 12\%$, y $FEV1 \text{ post-Bd} - FEV1 \text{ pre-Bd} \geq 200 \text{ ml}$.

Otra posibilidad de comprobar la variabilidad de la obstrucción es realizar medidas del pico de flujo que presenten diferencias superiores al 20% y de 60 l/min en valores absolutos.

Por último, la reversibilidad también puede ser detectada si se instaure un tratamiento con esteroides inhalados (1500-2000 mg/día de fluticasona) u orales (40 mg/día de prednisona) y se repite la espirometría a las 2 semanas.

De todas maneras, aunque la reversibilidad de la obstrucción bronquial es característica del asma, no está presente en todos los pacientes.

La espirometría tiene una baja sensibilidad y una alta especificidad para el diagnóstico del asma, de tal manera que una espirometría obstructiva con test broncodilatador positivo apoya el diagnóstico del asma, pero, una normal no excluye el diagnóstico.

La variabilidad a lo largo del tiempo, característica del asma, se aprecia haciendo **mediciones seriadas del pico de flujo espiratorio** (PEF). El índice de variabilidad se calcula respecto a la media de PEF medido durante 2 semanas antes de tomar la medicación.

Variabilidad diaria % = $[PEF \text{ máximo} - PEF \text{ mínimo}] \times 100 / PEF \text{ mínimo}$

Un resultado superior al 20% apoya el diagnóstico de asma. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico⁴. También tiene una baja sensibilidad y alta especificidad, siempre que el paciente esté bien instruido en el uso del medidor de pico de flujo y las medidas se realicen correctamente. Esta medida también puede resultar de ayuda para el control de determinados asmáticos.

En aquellos pacientes con una espirometría normal, en los que el diagnóstico de asma no se haya establecido claramente por otros métodos, puede objetivarse la existencia de una respuesta anormal de la vía aérea realizando **pruebas de provocación bronquial** con agentes broncoconstrictores. Estos son de dos tipos

fundamentales: los agonistas directos (metacolina, histamina...) que activan los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial *per se*⁵, y los indirectos (ejercicio, aire frío, suero salino hipertónico, adenosina, manitol...) que actúan a través de la activación de células inflamatorias, terminaciones nerviosas o ambas. Estos últimos muestran una mejor relación con la inflamación y una mayor sensibilidad al efecto de los glucocorticoides⁶. También se podría considerar incluida en este grupo la provocación bronquial específica con alérgeno.

En la práctica clínica la más extendida es la provocación bronquial con metacolina, cuya realización se describe exhaustivamente en las recomendaciones de la *American Thoracic Society (ATS)*⁷, donde también se recogen las contraindicaciones a la prueba.

Esta prueba es muy sensible pero poco específica por lo que un resultado negativo tiene un gran valor predictivo pero un resultado positivo no afirma la presencia de enfermedad⁸. Se ha demostrado presencia de hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis, EPOC, infecciones respiratorias frecuentes, fibrosis quística, sarcoidosis, insuficiencia cardíaca, e incluso en sujetos sanos.

Últimamente se están realizando múltiples estudios con manitol ya que necesita menos instalaciones y una mayor facilidad al poder ser administrado mediante un inhalador de polvo seco⁹.

El análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza en términos de sensibilidad o umbral, determinando la dosis o concentración que produce una disminución del 20% en el FEV1 con respecto al valor postdiluyente.

Siempre tendremos que tener en cuenta que ninguna de las pruebas funcionales respiratorias ni las broncodinámicas son patognomónicas por la existencia de falsos positivos y negativos.

2. Fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO)

La fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas.

En el aparato respiratorio el óxido nítrico regula el tono del músculo liso y los vasos sanguíneos de la vía aérea y es un inhibidor de componentes de la cascada inflamatoria, incluyendo la activación leucocitaria, su movilidad y adhesión. Participa en el control de la motilidad ciliar y posee acción anti-infecciosa. Numerosos estudios han contribuido hasta la fecha a crear modelos para medir, validar y caracterizar al NO como un marcador de la inflamación bronquial. El procedimiento de determinación ha sido publicado de forma conjunta por la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) en el año 2005; se deben efectuar las mediciones de FeNO a 50 mL/seg; estas se expresan en partes por billón (ppb) que equivale a nanolitros por litro (nL/L)¹⁰. El límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb¹¹.

En los pacientes con tos, disnea y sibilancias, un valor de FeNO elevado apoya el diagnóstico de asma, aunque no es patognomónico, pero un valor bajo no lo excluye, especialmente en personas no atópicas¹².

Hay otras enfermedades distintas del asma que cursan con niveles elevados de FeNO; además, la inflamación eosinofílica no está presente en todos los asmáticos y, por otro lado, en los fumadores o en los que han sido tratados con corticosteroides, la prueba puede dar resultados falsamente negativos.

En algunos estudios, valores de FeNO elevados han mostrado ser más sensibles y específicos que el pico espiratorio de flujo (PEF) o la espirometría¹³, y similares a las pruebas de provocación bronquial¹⁴. También en niños de 3 a 8 años se ha revelado mejor que las pruebas de función pulmonar para discriminar a los sanos de los asmáticos (sensibilidad 86%, especificidad 92%)¹⁵.

A pesar de ello, el FeNO es mucho más importante por su capacidad de identificar la posibilidad de respuesta al tratamiento con corticosteroides que por su precisión para diagnosticar el asma¹⁶. No se debe usar el FeNO aisladamente como un test diagnóstico del asma, ya que los niveles FeNO pueden estar también elevados en otras enfermedades respiratorias como la bronquitis eosinofílica y la EPOC. Sin embargo, las mediciones de FeNO pueden resultar de utilidad en la práctica clínica en un grupo de pacientes con asma

leve y función respiratoria dentro de la normalidad, ya que son el reflejo de la actividad inflamatoria subyacente.

3. Diagnóstico etiológico

El objetivo del estudio alergológico es determinar la existencia de alérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y debería realizarse en todo paciente asmático con síntomas persistentes.

Es un aspecto muy importante, a menudo olvidado en las guías de tratamiento del asma, porque hay un porcentaje importante de enfermos con asma que tienen un origen conocido de la misma; paradigmático es el asma ocupacional, o la alergia a sustancias fácilmente evitables (alérgenos de mascotas). En estos casos, es imprescindible para un correcto tratamiento identificar la causa y evitarla, sin ello será imposible realizar una correcta actuación médica.

Anamnesis dirigida:

Es preciso valorar si la clínica es perenne o estacional, conocer los meses en que los síntomas son más intensos, si se produce un empeoramiento en el interior del domicilio o el paciente está peor al aire libre, la influencia de la inhalación de polvo o productos irritantes durante la limpieza, el contacto habitual o esporádico con perros, gatos u otros animales y su influencia en la clínica del enfermo, la aparición de crisis en el interior de sótanos o bodegas, la relación de su enfermedad con el ambiente laboral, etc.¹⁷.

El grado de exposición a alérgenos domésticos y vivir en casas húmedas en individuos sensibilizados está asociado con la gravedad del asma^{18,19}.

Estudios “in vivo”:

Pruebas cutáneas: La realización de pruebas cutáneas de punción epidérmica o prick es el método diagnóstico de elección²⁰. La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica²¹. Tienen un alto valor predictivo y muestran una buena correlación con otras

pruebas diagnósticas *in vitro* o de provocación. Para su correcta interpretación es necesario conocer las variables que afectan tanto a sus resultados (fármacos, edad, variaciones estacionales, dermatografismo, etc.) como a su valoración (reactividad cruzada entre alérgenos, panalérgenos, etc.)²². Es la técnica más sensible para demostrar la existencia de sensibilización alérgica y la más eficiente para diagnosticar enfermedades alérgicas, no obstante, un resultado positivo no equivale a presencia de enfermedad²³.

Pruebas de provocación con antígeno: Útiles en trabajos de investigación, a veces utilizadas para diagnóstico de rutina en casos concretos (asma ocupacional, etc.). Pueden realizarse a nivel bronquial²⁴ o nasal²⁵.

Estudios “*in vitro*”:

IgE total: Está aumentada entre los pacientes con prick tests positivos o en aquellos que se van a hacer positivos en los 5 años siguientes y disminuida entre los que son o van a ser negativos posteriormente²⁶.

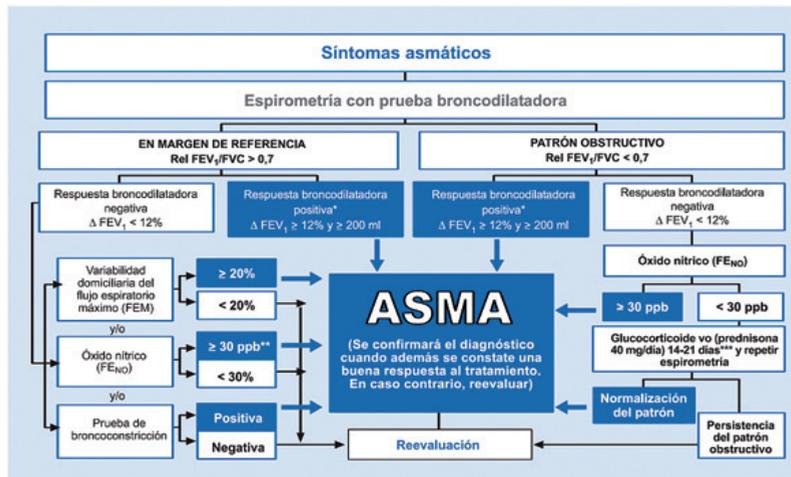
IgE específica: La medida de la IgE específica sérica frente a alérgenos individuales tiene el mismo significado clínico que el prick, con menor sensibilidad y mayor especificidad²⁷. La cifra de IgE específica no guarda relación con la gravedad, pero parece que existe mayor probabilidad de que los síntomas sean persistentes con niveles elevados a lo largo del tiempo²⁸. Esta prueba está indicada cuando es imposible la realización de pruebas cutáneas (dermatosis extensas, dermatografismo, imposibilidad de retirar tratamiento antihistamínico...), o existen dudas diagnósticas o discrepancias razonables. Debido a su coste no debe ser utilizada como prueba inicial en el diagnóstico de alergia.

Los resultados de las pruebas cutáneas o de la IgE específica circulante determinan la existencia de sensibilización a los alérgenos, pero no predicen su trascendencia clínica. También, en algunos pacientes asintomáticos se pueden encontrar resultados positivos. Por tanto, es preciso evaluar el grado de relevancia clínica de las sensibilizaciones a alérgenos encontradas.

4. Recomendaciones guía GEMA²⁹

- El diagnóstico de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría es la prueba de elección.
- Considerar el diagnóstico de asma ante una variabilidad diaria del PEF (flujo espiratorio máximo) mayor del 20% o ante una fracción elevada de óxido nítrico exhalado (FENO) en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido.
- Considerar la provocación bronquial inespecífica para descartar el diagnóstico de asma.
- En el asma persistente se aconseja evaluar el potencial papel de los aeroalérgenos mediante valoración clínica y pruebas de prick o IgE. Es importante basar el diagnóstico en la concordancia entre la historia clínica y las pruebas diagnósticas.

Algoritmo diagnóstico guía GEMA



Bibliografía

- 1) MILLER MR, et al. (2005), « Standardisation of spirometry », Eur Respir J 26, PP.319-338.
- 2) PELLEGRINO R, et al. (2005), « Interpretative strategies for lung function tests », Eur Respir J 26, PP.948-68.

- 3) KITCH BT, et al. (2004), «A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up », *Chest* 126, pp.1875-82.
- 4) BOEZEN HM, et al. (1994), «Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs », *Eur Respir J* 7, pp.1814-20.
- 5) COCKCROFT DW. (2003), « Bronchoprovocation methods: direct challenges », *Clin Rev Allergy Immunol* 24, pp.19-26.
- 6) VAN DEN BERGE M, et al. (2001), «PC20 adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC20 methacholine», *Am J Respir Crit Care Med* 163, pp.1546-50.
- 7) AMERICAN THORACIC SOCIETY. (2000), «Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999 », *Am J Respir Crit Care Med* 161, pp.309-29.
- 8) COCKCROFT DW, et al. (1992), «Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students », *J Allergy Clin Immunol* 89, pp. 23-30.
- 9) ANDERSON SD, et al. (1997), «A new method for bronchialprovocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol », *Am J Respir Crit Care Med* 156, pp. 758-65.
- 10) ATS/ERS (2005), «recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 », *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 912-30.
- 11) TAYLOR DR, et al. (2006), «Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation », *Thorax* 61, pp. 817-27.
- 12) DUPONT LJ, DEMEDTS MG, VARLEDEN GM. (2003), «Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma », *Chest* 123, pp.751-6.
- 13) SMITH AD, (2004), «Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests », *Am J Respir Crit Care Med* 169, pp.473-8.
- 14) BERKMAN N, (2005), «Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests », *Thorax* 60, pp. 383-8.
- 15) MALMBERG LP, et al. (2003), «Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma », *Thorax* 58, pp.494-9.

- 16) BARNES PJ, et al. (2010), «Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review », *Chest* 138, pp. 682-92.
- 17) MURRAY AB, MILNER RA. (1995), «The accuracy of features in the clinical history for predicting atopic sensitization to airborne allergens in children », *J Allergy Clin Immunol* 96, pp.588-96.
- 18) TUNNICLIFFE WS, et al. (1999), «Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity », *Eur Respir J* 13, pp. 654-9.
- 19) WILLIAMSON IJ, et al. (1997), «Damp housing and asthma: a case control study », *Thorax* 52, pp. 29-34.
- 20) NAEPP-EP3 (2007), «Nacional Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ».
- 21) HEINZERLING L, et al. (2005), «Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe - a survey from GA2LEN network », *Allergy* 60, pp.1287-300.
- 22) OPPENHEIMER J, NELSON HS. (2006), «Skin testing », *Ann Allergy Asthma Immunol* 96, pp. 6-12.
- 23) TSCHOPP JM, et al. (1998), «Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults », *Allergy* 53, pp.608-13.
- 24) SPECTOR SL (1995), «Provocation testing in clinical practice », New York, Marcel Dekker.
- 25) BAKI A, UCAR B. (1995), «Diagnostic value of the nasal provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in childhood asthma », *Allergy* 50(9), pp.751-4.
- 26) ORYSZCZYN MP, et al. (1995), «Longitudinal observations of serum IgE and prick test response », *Am J Respir Crit Care Med* 151, pp. 663-8.
- 27) CHOI IS, et al. (2005), «Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma », *J Asthma* 42, pp. 197-202.
- 28) SIMPSON A, et al. (2005), «IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children », *J Allergy Clin Immunol* 116, pp.744-9.
- 29) Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. www.gemasma.com