Protocolos diagnósticos en asma bronquial

*Marcel Ibero Iborra **, Amparo Escribano Montaner *, José Sirvent Gómez*, Gloria García Hernández*, Antonio Martínez Gimeno*, Margarita Fernández Benítez***
(SENP, ** SEICAP)*

Introducción

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas en la que están implicados una gran cantidad de células y elementos celulares y que en los individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de sibilancias, falta de aire al respirar, sensación de opresión de pecho y tos. Estos episodios se asocian habitualmente a una obstrucción del flujo aéreo reversible, espontáneamente o con medicación, y la inflamación de la vía aérea a una hiperrespuesta bronquial a diversos estímulos.

Esta definición, totalmente aceptable a partir de los 6 años de edad, puede ser inadecuada en niños pequeños en los que, desde un punto de vista práctico, es mejor aplicar la utilizada en el III Consenso Internacional Pediátrico que considera al asma como el "cuadro clínico caracterizado por sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que se han excluido otras enfermedades menos frecuentes".

Por los datos obtenidos en el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood)* llevado a cabo en España en el año 1994, en dos grupos de edad, uno de 6-7 años, en los que se pasó un cuestionario escrito, y otro de 13-14 años, en los que se sumó además un videocuestionario, podemos decir que, en el primer grupo, el porcentaje medio de sibilancias en el último año era del 6-7%, mientras que en los niños de 13-14 años oscilaba alrededor del 10%, con una clara diferencia entre determinadas ciudades como Barcelona, Bilbao, Cádiz, Cartagena y Valencia, donde los porcentajes alcanzados por los niños de mayor edad fueron del 11-14,6%, frente a los de Almería, Castellón, Madrid, Valladolid y Pamplona que estuvieron entre 5,5 y 7,6%.

En la actualidad se están tabulando los resultados de la fase II, recién concluida, en la que han participado cuatro centros, Cartagena, Almería Madrid y Valencia, y donde, además de ampliar el cuestionario anterior, se han incluido una serie de medidas objetivas como prick test, IgE total, IgE específica y tests de provocación bronquial. Este estudio se completa con la fase III, repetición de la fase I, también a punto de concluir, por lo que muy pronto podremos disponer de datos comparativos que nos permitan valorar si la prevalencia de asma está aumentando en nuestro país y si se mantienen las diferencias geográficas mostradas.

Diagnóstico del asma bronquial en la infancia

Diagnóstico clínico

Como en cualquier tipo de enfermedad, para hacer un diagnóstico clínico es fundamental realizar una buena historia clínica.

Historia clínica

Debe ser metódica y minuciosa, encaminada a esclarecer los siguientes puntos:

Anamnesis

- Constatación de los *síntomas y signos de asma*, precisando sus características, dado que la disnea, ruidos respiratorios sibilantes, tos y opresión torácica son muy sugestivos de asma, pero por sí solos no son diagnósticos; hay que tratar de definir si los episodios son de disnea sibilante de predominio espiratorio, procurando evitar la utilización de términos confusos ("padece bronquitis", por ejemplo).
- *Características de las crisis:* modo de presentación, tanto en su inicio como en su desarrollo, duración, intensidad, variación horaria, patrón perenne o estacional...
- Valoración de la *gravedad de los episodios*: frecuencia, asistencia a urgencias, hospitalizaciones, necesidad y respuesta a la medicación (beta-2, corticoides, etc.).
- Valoración de los periodos *intercrisis:* asintomáticos o no, tolerancia al ejercicio, necesidad de medicación ocasional o frecuente, despertares nocturnos por los síntomas, etc.
- Identificación de *factores precipitantes o agravantes:* infecciones respiratorias, exposición a alergenos (polvo doméstico, epitelios de animales, pólenes etc.) o a contaminantes ambientales (humo de tabaco, olores, etc.), relación con cambios de ambiente (vacaciones, segunda residencia), factores emocionales (llanto, risa, etc.), alimentos y aditivos, fármacos (aspirina) y factores inespecíficos (aire frío, ejercicio, cambios climáticos, etc.).
- Evaluación del *desarrollo de la enfermedad:* edad de inicio, carácter progresivo o no, diagnósticos y tratamientos, previos y actuales.
- Valoración de la familia y del propio paciente en el *conocimiento de la enfermedad*, su cronicidad, manejo de los medicamentos (sistemas de inhalación...).
- Impacto de la enfermedad: en el mismo paciente (absentismo escolar, participación en juegos y deportes, trastornos del sueño, desarrollo, crecimiento y conducta) y en la familia (alteración de la vida familiar, pérdidas de horas de trabajo, costes económicos, etc.).
- Encuesta ambiental. Vivienda (urbana o rural; casa o piso; antigüedad), localización geográfica, calefacción, etc. Descripción del dormitorio del paciente (tipo de colchón, almohada, alfombras, peluches, libros, etc.). Animales domésticos (gato, perro, etc.). Tabaquismo familiar (número de fumadores, importancia).
- Historia pediátrica general, insistiendo en los antecedentes familiares y personales relacionados con el asma o atopia (dermatitis, rinitis, alergia alimentaria, etc.), ambiente tabáquico, en la lesión previa del aparato respiratorio (en el periodo neonatal, prematuridad, ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, etc.; reflujo gastroesofágico; infecciones, bronquiolitis, laringitis o catarros descendestes, etc.), que faciliten el diagnóstico diferencial.

Exploración física

Dentro del examen general centraremos la exploración física en el aparato respiratorio, en el área ORL y el aspecto de la piel. Los datos que orientan sobre la probabilidad de padecer asma, incluyen:

- Hiperexpansión del tórax (tórax cilíndrico) u otras deformidades torácicas que denoten insuflación pulmonar.

– Auscultación de sibilancias o espiración alargada.

– Examen ocular y de vías altas: ojeras, doble pliegue parpebral, aspecto conjuntival, etc. Secreción nasal, aspecto de la mucosa y/o cornetes nasales, surco nasal transverso, aspecto de la membrana timpánica (otitis serosa), etc.

– Aspecto de la piel: eczema en zonas de flexión, retroauricular, etc.

Una exploración física normal, en los periodos de intercrisis, no impide el diagnóstico de asma.

Diagnóstico funcional *(ver tema 10)*

Pruebas basales

La exploración funcional respiratoria nos sirve para confirmar el diagnóstico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y objetivar la respuesta al tratamiento.

Cualquier definición de asma bronquial nos habla de la existencia de una obstrucción reversible al flujo aéreo, espontánea o tras broncodilatador. Por este motivo, en todo niño en el que se sospeche asma, siempre que la edad lo permita, debería realizarse una prueba de función respiratoria, concretamente una espirometría basal seguida de otra tras administrar un broncodilatador. En los lactantes y niños pequeños que no cooperan en este tipo de pruebas pueden utilizarse otras como dilución de gases, pletismografía o chaleco insuflable. Estas técnicas son de mayor complejidad y precisan de sedación.

Espirometría

Es la técnica más utilizada por su sencillez y coste y la "prueba reina" en el estudio del asma. Con ella medimos los volúmenes y flujos pulmonares generados en una maniobra de espiración máxima voluntaria, que puede ser simple o forzada (cuando pedimos al niño que la realice en el menor tiempo posible).

Existen dos tipos de aparatos para medir el volumen de aire que sale de los pulmones y la velocidad a la que es expulsado: los espirómetros, que miden volúmenes, registrando el que entra o sale de la boca al tiempo, y los neumotacógrafos que, tras medir el flujo, integran esta señal electrónica en volumen y por medio de un cronómetro lo relacionan con el tiempo. Estos últimos son los más utilizados y con ellos podemos obtener dos curvas básicas para interpretar los valores espirométricos (figura 1).

– Curva volumen/tiempo.

– Curva flujo/volumen.

Los parámetros obtenidos de ambas curvas son los siguientes:

– Capacidad vital forzada (FVC). Es el máximo aire que puede ser espirado de forma forzada tras una inspiración máxima.

– Volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1). Es el volumen espirado en el primer segundo desde que comienza la espiración. Está disminuido en los procesos obstructivos como es el caso del asma.

– Cociente FEV_1/FVC. Es el porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo. En condiciones normales este porcentaje es del 75-80%. Está disminuido en los procesos obstructivos y aumentado o es normal en los restrictivos, porque en ellos la FVC suele estar disminuida.

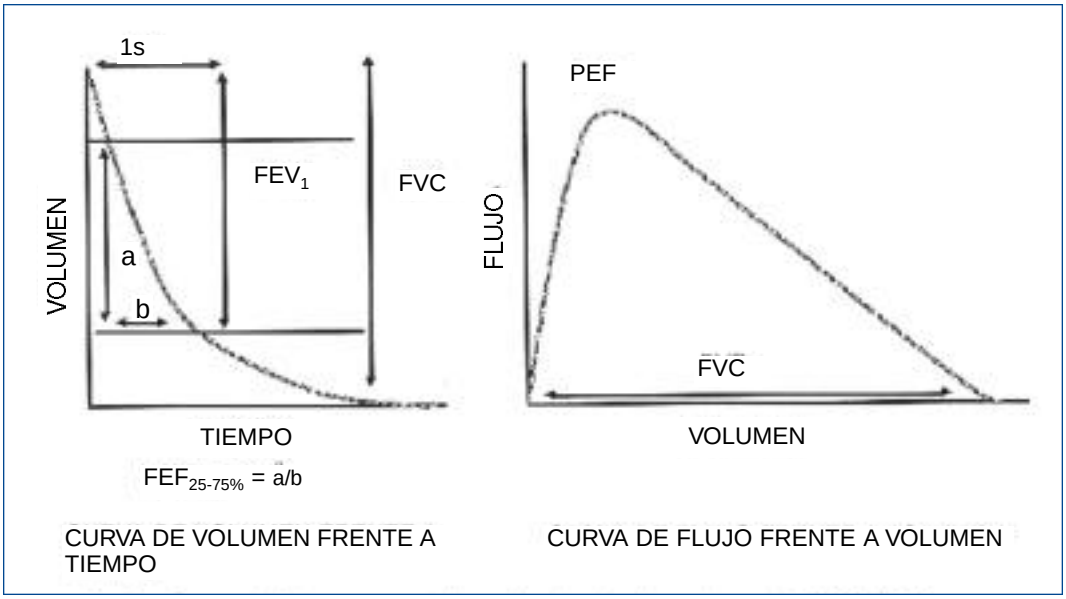

Figura 1. Curvas básicas para la interpretación de los valores espirométricos.

– Pico espiratorio de flujo (PEF). Es el flujo máximo instantáneo en una maniobra de espiración forzada. Suele ser dependiente del esfuerzo y su valor es por lo tanto limitado. Suele estar disminuido en los procesos obstructivos.

– Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC ($FEF_{25-75\%}$). Se obtiene en la curva volumen/tiempo. Es un parámetro muy sensible a la obstrucción de las vías aéreas más finas y en muchas ocasiones es el único que está afectado (asma leve, asma por ejercicio...).

– Flujos espiratorios forzados al 50% y al 25% de la FVC ($MEF_{50\%}$, $MEF_{25\%}$). También valoran las vías finas y se obtienen de la curva de flujo/volumen (son los flujos instantáneos, medidos cuando el pulmón tiene el volumen correspondiente a este tanto por ciento de la capacidad vital) (fig. 1).

Para valorar una espirometría es fundamental que esté bien realizada y con equipo y personal adecuados. Hay una serie de condiciones mínimas que se deben tener en cuenta:

– Niño mayor de 5-6 años para que pueda colaborar.

– Ambiente tranquilo, libre de distracciones

– Adiestramiento previo del paciente

– Misma posición en todas las determinaciones

– Pinza en la nariz.

– Boca adaptada a una boquilla que conecta con el espirómetro/neumotacógrafo

– Debe hacer:

- una inspiración máxima y mantener el aire al menos 2-3 segundos;
- una espiración máxima hasta el vacia miento pulmonar alcanzando el volumen residual.

– Repetir esta maniobra al menos tres veces para obtener tres curvas superponibles (variación del $FEV_1 \leq 5$ %).

– Valorar el grado de colaboración para poder interpretar la prueba.

Para interpretar una espirometría hay que tener unos valores de referencia adecuados, que se obtienen de estudios amplios en población sana, en función de una serie de parámetros antropométricos (edad, sexo, raza, talla, peso...). Los valores espirométricos dependen fundamentalmente de la talla, por lo que la mayoría de las ecuaciones utilizan este dato como variable en el cálculo de regresión.

En general, se consideran valores normales para el FEV_1 cifras entre el 80% y el 120%. El patrón obstructivo se considera leve cuando el valor porcentual del FEV_1 está entre 65-80 %, moderado entre el 50-64 %, o grave si es menor del 50%) (ver tema 5).

Pletismografía

Es otra técnica de gran utilidad en el diagnóstico del asma que complementa la espirometría. Mediante ella podemos conocer el gas que queda atrapado en el pulmón tras la espiración, que equivale a la capacidad residual funcional (FRC) y que, en condiciones normales, se corresponde con el gas intratorácico (ITGV). Dicho gas no puede medirse con la espirometría puesto que no podemos movilizarlo de forma voluntaria con la espiración.

Esta técnica también podemos utilizarla para medir la resistencia de la vía aérea (Raw), que equivale a la presión necesaria en el alvéolo para conseguir un determinado flujo aéreo en la boca, y podemos hallar su inversa, la conductancia (Gaw) y la conductancia específica (SGaw), que es el resultado de dividir Gaw por el volumen pulmonar al que se ha hecho la medición; así eliminamos el efecto que pueda tener el volumen al interpretar los

TABLA I. Valores espirométricos y pletismográficos en el asma bronquial

Espirometría		Pletismografía	
FVC	Normal o ↓	FRC o TGV	↑
FEV_1	↓	RV	↑
FEV_1/FVC	↓	TLC	↑
$FEF_{25-75\%}$	↓	RV/TLC	↑
$MEF_{50\%}$	↓	Raw	↑
$MEF_{25\%}$	↓	Gaw	↓
		SGaw	↓

resultados ya que, como es sabido, a volúmenes altos los bronquios están más dilatados y la resistencia es menor, y a volúmenes pulmonares bajos, los bronquios están comprimidos y la resistencia está aumentada.

En la tabla I reflejamos los valores de la función pulmonar propios del asma (enfermedad obstructiva) en condiciones basales.

Pruebas broncodinámicas

En el asma, además de demostrar la limitación al flujo aéreo, debemos demostrar también que la obstrucción bronquial es reversible y/o que existe cierto grado de hiperreactividad bronquial (HRB) a diversos estímulos, físicos, químicos o inmunológicos. Para ello utilizamos las llamadas pruebas broncodinámicas: test de broncodilatación y los tests de hiperreactividad bronquial inespecífica (véase más adelante).

Test de broncodilatación (TBD)

Consiste en realizar una espirometría y, tras comprobar que existe un patrón obstructivo, repetirla a los 10-20 minutos de haber administrado un beta-adrenérgico inhalado de corta duración (salbutamol o terbutalina). No existen normativas para realizar el TBD en los niños y las dosis que deben administrarse varían de un autor a otro, aunque la más utilizada es la de 0,4 mg de salbutamol.

El parámetro espirométrico más empleado para valorar el TBD es el FEV_1 y, en menor medida, la FVC porque ambos son fácilmente reproducibles. El PEF, al ser dependiente del esfuerzo, es menos fiable. Los mesoflujos tampoco se utilizan ya que el incremento de la FVC tras el broncodilatador puede inducir a error en la interpretación de los resultados o habría que tener en cuenta y relacionar su aumento con la FVC.

Hay distintos métodos o índices para expresar la respuesta broncodilatadora y, de ellos, el más utilizado es el cambio porcentual respecto al valor inicial en el FEV_1:

$$\% = FEV_1 \text{ post} - FEV_1 \text{ pre} / FEV_1 \text{ pre} \times 100$$

aunque parece más correcto utilizar el cambio porcentual respecto al valor teórico,

$$\% = FEV_1 \text{ post} - FEV_1 \text{ pre} / FEV_1 \text{ teórico} \times 100$$

En el primer caso consideramos positivo un incremento del FEV_1 de un 15-20 % y en el segundo caso el FEV_1 debería aumentar como mínimo un 10 % sobre el FEV_1 teórico del sujeto.

Diagnóstico alergológico

Pruebas complementarias *in vivo*

Podríamos definir las técnicas *in vivo*, como las que se realizan en el propio paciente, bien sea con el fin de determinar el alergeno implicado en el desarrollo de la enfermedad, o de confirmar la sospecha del alergeno desencadenante, puesta de manifiesto en la historia clínica. Entre las pruebas *in vivo* tenemos: las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación. Estas últimas incluyen, a su vez, dos tipos: las pruebas de provocación específica, que son las que se realizan con alergenos sospechosos de desencadenar la sintomatología y las pruebas de provocación inespecífica que se efectúan, entre otros, con ejercicio, metacolina, histamina, etc., con el fin de poner de manifiesto la presencia de hiperreactividad bronquial.

Pruebas cutáneas

Un alergeno es un antígeno (Ag) capaz de inducir una respuesta de anticuerpos IgE. El descubrimiento del Ag y su correspondiente

Ac específico, responsable de la reacción Ag-anticuerpo (Ac) y por lo tanto de la sintomatología clínica, es la base del diagnóstico etiológico en las enfermedades alérgicas. Una anamnesis detallada nos puede ayudar a valorar el grado de agresividad del antígeno sospechoso y a decidir la prueba diagnóstica adecuada, evitando así riesgos innecesarios para el paciente. Si no existe una sospecha concreta de cuál es el alergeno, tendremos que realizar las pruebas diagnósticas con los alergenos predominantes en el entorno del niño.

Tipos de tests cutáneos

Para el diagnóstico del asma bronquial, los tests cutáneos que utilizaremos serán los que pongan de manifiesto una reacción de tipo inmediato, mediada por IgE: el prick-test y/o las pruebas intracutáneas. En ambos casos, la reacción objetivada está inducida fundamentalmente por la degranulación de los mastocitos cutáneos al contacto con el alergeno, con la consiguiente liberación de mediadores responsables de la respuesta inmediata. Podemos encontrar una respuesta tardía a las 6-8 horas, ya que muchos de los mediadores liberados por los mastocitos activados tienen efecto quimiotáctico y actúan atrayendo hacia el lugar de la reacción células inflamatorias como eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, que contribuyen a perpetuar la inflamación. Los linfocitos CD4+ desempeñan un papel en la puesta en marcha y regulación de la respuesta tardía, por la generación y liberación de citocinas.

Prick test

El prick test es una técnica rápida, sencilla y segura, en la que es raro que se desencadenen reacciones sistémicas. Se realiza colocando gotas de los extractos que queremos estudiar y de las soluciones de control positivo y negativo sobre la superficie volar del antebrazo. Posteriormente, con lancetas estandarizadas, derivadas de la aguja de Morrow-Brown, se hace una puntura a través de la gota insertándola en la epidermis con un pequeño ángulo. Hay que tener la precaución de colocar las gotas con una separación adecuada con el fin de evitar la superposición de las reacciones que se obtengan. Es necesario utilizar para cada extracto una lanceta diferente para evitar falsas positividades.

Intracutánea

Consiste en la inyección intradérmica de 0,05-0,07 ml de extracto alergénico con jeringas de 1 ml y agujas intradérmicas desechables del calibre 27-30, formando una pápula de 2-3 mm de diámetro. Las pruebas se pueden realizar en el antebrazo o en la espalda, manteniendo entre ellas una distancia de, al menos, 2 cm con el fin de evitar superposiciones en caso de que se produzcan positividades; si se realizan en la espalda, hay que cuidar también la distancia a la línea vertebral ya que se pueden dar falsos positivos debido a los reflejos axónicos.

A diferencia del prick test, las pruebas intracutáneas pueden desencadenar reacciones sis-

TABLA II. Precauciones en los tests cutáneos
• Supervisión del médico • Utilizar extractos estandarizados • Utilizar concentraciones adecuadas • Utilizar control negativo y positivo • Técnica adecuada • Control de medicación por parte del paciente • Registrar reacciones

TABLA III. Ventajas prik/intracutáneas		
	PRICK	INTRACUTÁNEA
Fácil realización	Sí	Sí
Rapidez	Sí	±
Molesta	No	Sí
Falsos positivos	Raro	Posible
Falsos negativos	Posible	Raro
Seguridad	Sí	±

témicas (0,5% de los pacientes testados), por lo que en la anamnesis se deben obtener los datos precisos con el fin de realizar las diluciones adecuadas de los extractos, y evitar así posibles reacciones; hay que tener en cuenta que la concentración utilizada en las pruebas intracutáneas es de 10 a 10.000 veces menor que la necesaria para una prueba de prick positiva.

Las precauciones y errores más frecuentes, así como las diferencias existentes entre las dos técnicas de pruebas cutáneas para el estudio de hipersensibilidad inmediata, podemos verlos en las tablas II y III.

Extractos alergénicos y soluciones control

En la actualidad se dispone de una gran cantidad de extractos alergénicos con la ventaja, sobre años atrás, de que la mayoría están estandarizados biológicamente y son de alta calidad. Esto permite un diagnóstico fiable y que las técnicas sean reproducibles.

Cualquier estudio con tests cutáneos requiere realizar un control negativo y un control positivo.

El control negativo habitualmente es el diluyente utilizado para los extractos alergénicos y nos permite valorar que no da una reacción inespecífica. En aquellos pacientes con un importante dermografismo, la positividad del control negativo nos sirve para evaluar los resultados con los extractos e interpretar los posibles falsos positivos.

Para el control positivo habitualmente se utiliza histamina. Permite valorar la respuesta cutánea y compararla con el resto de positividades encontradas a los extractos alergénicos, así como detectar la supresión de reactividad en los pacientes tratados con fármacos que puedan inhibir la respuesta cutánea, o en aquellos que presentan una baja reactividad a la histamina. Permite, además, valorar si la técnica está bien realizada.

Medición e interpretación de los tests cutáneos

La respuesta cutánea inmediata frente a extractos alergénicos, caracterizada por la presencia de pápula y eritema en el lugar de la prueba, se obtiene en los primeros 20 minutos (entre 8-10 minutos para la histamina y entre 15-20 para los alergenos). Habitualmente utilizamos una regla milimetrada y calculamos la media entre el diámetro mayor y menor de la pápula y/o eritema. Con el fin de dejar constancia en la historia clínica del paciente, se dibuja la pápula con un rotulador sobre un papel cello transparente colocado sobre la

reacción y se deja registrado en la historia. Esto sirve para comparar, de forma objetiva, las respuestas posteriores.

En términos generales, se consideran positivas aquellas respuestas iguales o superiores al valor de la respuesta obtenida con la histamina. Para algunos alergenos (hongos, ciertos alimentos), se aceptan como positivas respuestas de hasta 2/3 del valor histamina, valorándose como dudosas o negativas las respuestas de menor tamaño. En la interpretación de estas positividades hay que ser cautelosos, ya que la positividad cutánea frente a un antígeno sólo implica sensibilización al mismo, sin que ello quiera decir que dicha sensibilización tenga una significación clínica y/o etiológica. En todos los casos debe valorarse la relación existente entre una determinada sensibilización y la aparición de síntomas. Si no hay una clara relación sensibilización-anamnesis, puede tratarse de una positividad subclínica o apatógena que merece seguir su evolución. En otras ocasiones nos obligará a reinterrogar al paciente y tratar de confirmar si existe repercusión clínica mediante una prueba de provocación. No obstante, en el caso de los alergenos inhalantes podemos afirmar que los test cutáneos representan el método diagnóstico más efectivo siempre que exista una historia sugestiva.

TABLA IV. Factores que modifican la respuesta cutánea

- Edad
- Localización de la punción
- Ritmo circadiano
- Variaciones estacionales
- Toma de fármacos
- Tratamiento con inmunoterapia específica

Factores que pueden modificar la respuesta cutánea

En la tabla IV podemos ver los factores que modifican la respuesta.

El primer factor que hay que tener en cuenta es la edad del paciente. Se sabe que a partir de los 3 meses se puede obtener por prick una pápula significativa con el control positivo (histamina); no obstante, esta pápula va a ser más pequeña que en edades posteriores, por eso cuando realizamos pruebas cutáneas en lactantes, debido a esta menor reactividad, los criterios de positividad frente a los extractos alergénicos van a tener que compararse con la reactividad frente al control positivo.

Otro de los factores que puede modificar la respuesta es que la técnica no haya sido correcta; en este sentido sabemos que la reactividad cutánea no es la misma en todas las partes del cuerpo, que la espalda es más reactiva que el antebrazo, la zona cubital es más reactiva que la radial, y la zona distal de la muñeca es menos reactiva que la proximal. Además, ya hemos dicho que la utilización de los extractos influye en la reactividad: extractos no estandarizados pueden dar reacciones mayores que los estandarizados, muchas de ellas inespecíficas por contener irritantes o liberadores inespecíficos de histamina, o falsos negativos por no contener todos los alergenos relevantes del producto a estudiar. Hay que tener en cuenta el ritmo circadiano, ya que existe un pico de reactividad a última hora de la tarde y que la reactividad es menor en la primera hora de la mañana.

Las estaciones del año son otros factores que influyen en la respuesta, dependiendo de los alergenos que estemos probando. Por ejemplo, en pacientes con sensibilización a pólenes, encontraremos una mayor reactividad en las épocas de exposición natural al polen responsable.

También ha de tenerse en cuenta la toma de medicación por parte del enfermo. Los antihistamínicos modifican o anulan la respuesta frente a los alergenos por lo que, dependiendo del tipo de antihistamínico, deberá suspenderse el tratamiento días antes de realizar las pruebas, a saber: astemizol, entre 30-60 días; loratadina y cetirizina, entre 3-10 días; difenhidramina, 1-3 días; hidroxicina, 7-10 días; ketotifeno 5 días, por nombrar algunos de ellos. Otros fármacos como los beta-adrenérgicos no influyen en la respuesta, y los corticoides únicamente influyen sobre la respuesta retardada cuando se administran por vía tópica cutánea o cuando se utilice corticoterapia prolongada por vía sistémica. Los corticoides inhalados no modifican la respuesta cutánea y, por tanto, no es necesario suprimirlos antes de un estudio. La inmunoterapia específica mantenida un tiempo prolongado también puede disminuir la respuesta cutánea al alergeno en estudio.

Pruebas de provocación bronquial

Las pruebas de provocación bronquial son técnicas de exploración funcional respiratoria que pretenden demostrar la presencia o ausencia de hiperreactividad bronquial inespecífica y/o específica, valorando la respuesta del individuo asmático a distintos estímulos que pueden condicionar una broncoconstricción.

Pruebas de provocación bronquialinespecíficas

Prueba de esfuerzo o de ejercicio

El ejercicio actúa como estímulo de la limitación al flujo aéreo y es uno de los principales desencadenantes de asma. Un porcentaje elevado de niños asmáticos tiene broncoconstricción inducida por el ejercicio, bien como único desencadenante o bien asociado a otros estímulos.

TABLA V. Test de ejercicio con carrera libre

Condiciones previas

- Ausencia de síntomas de asma en el momento de inicio de la prueba
- No haber tomado ningún fármaco para el asma 12 horas antes, excepto corticoides inhalados
- Vestir ropa y calzado adecuados para el ejercicio
- Espirometría basal normal

Realización de la prueba

- Ambiente adecuado (humedad y temperatura controladas)
- Carrera libre durante 6 a 8 minutos (según protocolos) procurando que se alcance una frecuencia cardíaca superior a 150 por minuto
- Espirometrías a los 3, 5, 10, 15 y 30 minutos
- Valorar la positividad del test según vayan descendiendo los parámetros

Criterios de positividad

- Descenso del $FEV_1 > 20$ % del basal
- Administrar un broncodilatador de acción corta si no se recupera el broncospasmo en 15 minutos
- Repetir la espirometría posbroncodilatador para valorar la respuesta

En pediatría las pruebas más usadas son la de carrera libre (esfuerzo constante) y la de ejercicio utilizando un tapiz rodante o bicicleta ergométrica (esfuerzo incremental). Sea cual sea el método utilizado, para poder realizar la prueba se de realizar una espirometría basal previa que debe ser normal. En la tabla V exponemos una forma de realizar la prueba de esfuerzo utilizando el método de carrera libre; toda la sistemática y las condiciones para hacer la prueba se pueden superponer a cualquier otro método utilizado (excepto el tipo de ejercicio a realizar).

*Provocación bronquial con metacolina o con histamin*a

La *metacolina* es un fármaco colinérgico que produce, en todos los humanos, una broncoconstricción proporcional a la dosis administrada por vía inhalatoria. La relación entre la intensidad de la broncoconstricción y la dosis varía de unos sujetos a otros, que de tal manera, que unos necesitan altas dosis para tener broncoconstricción mientras que otros la presentan con dosis mínimas. Estos últimos son los que presentan hiperreactividad bronquial.

La *histamina* es un mediador biológico preformado en los mastocitos responsable del broncospasmo inicial en los pacientes asmáticos.

Aunque existen numerosas recomendaciones por parte de las sociedades neumológicas y alergológicas para estandarizar las pruebas de provocación bronquial con metacolina, no existe unanimidad sobre cuál es el mejor método y la forma de realizarlo; tampoco existe un acuerdo unánime en cuanto al punto de corte entre personas sanas y personas hiperreactivas. A pesar de ello, todos los protocolos comparten la base conceptual y fisiológica y son útiles para el diagnóstico de la hiperreactividad bronquial. En general se prefiere la metacolina a la histamina por sus menores efectos secundarios (distintos a la broncoconstricción).

En términos generales la prueba consiste en:

- Realizar una espirometría basal para asegurar que es normal (FEV_1 >80 % del valor teórico).
- Inhalar mediante nebulizador, suero fisiológico tamponado a pH fisiológico. Nueva espirometría. Si el FEV_1 se modifica más de un 5 %, debe hacerse la prueba otro día.
- Administrar cantidades crecientes de metacolina o histamina inhaladas mediante un nebulizador, realizando tras cada dosis una nueva espirometría.
- En el momento en que el descenso del FEV_1 sea igual o superior al 20 % del FEV_1 tias suero fisiológico, se considera la prueba positiva.
- Si no hay cambios en el FEV_1, se repiten las inhalaciones de metacolina hasta alcanzar la dosis máxima y se considera la prueba como negativa.
- Para revertir la broncoconstricción provocada se administran broncodilatadores de acción corta.
- El resultado se expresa construyendo una curva de dosis/respuesta y calculando la PD20% o PC20% (dosis o concentración de metacolina que provoca un descenso del FEV_1 del 20 %).
- Según la dosis de metacolina o histamina que hayamos necesitado para provocar dicho descenso del FEV_1 se cataloga la hiperreactividad como leve, moderada o grave.

Pruebas de provocación bronquial específicas

Este tipo de pruebas tratan deliberadamente de inducir broncospasmo con el fin de confirmar la etiología de la enfermedad. Se utilizan cuando existe una discordancia entre la historia clínica y los resultados de las diferentes técnicas *in vivo e in vitro*. No están indicadas en asmas ya filiadas, en pacientes síntomaticos, cuando existe un alto grado de sensibilización, ni en pacientes con otros factores de riesgo.

La metodología es similar a la provocación con metacolina o histamina pero, dado que se administra un alergeno, el riesgo es mayor y se pueden detectar reacciones tardías, a las 4-8 horas, e incluso retardadas, a las 24 horas. Como estas respuestas suelen ser más profundas y duraderas que las inmediatas, es conveniente ingresar al paciente o, en su defecto, monitorizar el PEF durante al menos 24 horas. En este tipo de pruebas es obligatorio solicitar el consentimiento informado.

La prueba se inicia con una espirometría basal. A continuación se inhala el diluyente utilizado para el alérgeno y si la espirometría permanece inalterable (variaciones del FEV_1 $\leq$ 5 %), se continúa la prueba administrando concentraciones crecientes del antígeno, valorando la respuesta tras cada concentración. Una caída del FEV_1 $\geq$ 20 % del obtenido tras el diluyente se considera positiva, dando por finalizada la prueba.

Prueba de provocación conjuntival

La prueba consiste en depositar en el fondo del saco conjuntival el alergeno sospechoso, a concentraciones crecientes (habitualmente entre 1/1.000 y 1/1 de la concentración de prick), utilizando como control negativo el diluyente del alergeno. Las instilaciones se realizan a intervalos de 15 minutos y en ojos alternos. Se considera una prueba positiva cuando se objetiva inyección conjuntival, epífora, prurito ocular y fotofobia.

Al igual que en otras pruebas de provocación, el enfermo debe estar asintomático y evitar fármacos que puedan enmascarar los resultados.

Prueba de provocación nasal

La prueba consiste en nebulizar en la nariz el alergeno en estudio, a concentraciones crecientes como en la provocación bronquial. Hay que adoptar precauciones debido a que pequeñas partículas del aerosol de alergeno pueden alcanzar la vía aérea bronquial y desencadenar un broncospasmo. La respuesta se puede presentar de forma inmediata a la provocación, o de forma tardía. El enfermo tiene que estar asintomático y no tomar medicación que pueda enmascarar los resultados.

En la interpretación de la prueba podemos valorar síntomas clínicos como salvas de estornudos, rinorrea acuosa, prurito nasal y datos objetivos como el aumento de la resistencia de la vía aérea nasal mediante rinomanometría. Se puede efectuar además un estudio de la secreción nasal, de las células y de los diferentes mediadores que se liberan en la respuesta inmediata y tardía de las reacciones mediadas por IgE.

Tanto la prueba de provocación conjuntival como nasal se pueden utilizar en pacientes que presentan asma para demostrar su sensibilización alergénica, evitando inducir una crisis de broncospasmo. Es recomendable solicitar el consentimiento informado, dado que ninguna de ellas está libre de riesgo.

TABLA VI. Causas de aumento de la IgE total
1. Atopia 2. Parasitosis 3. Algunas enfermedades infecciosas (aspergilosis broncopulmonar alérgica, coccidiomicosis, infección por el virus de Epstein-Barr, por HIV o por citomegalovirus, lepra, etc.) 4. Neoplasias (enfermedad de Hogdkin, mieloma IgE, postransplante de médula ósea, etc.) 5. Inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome hiper-IgE, síndrome de Di George, etc.) 6. Algunas enfermedades cutáneas (penfigoide ampolloso, dermatitis acra crónica, eritema nodoso estreptocócico, etc.) 7. Otras: síndrome nefrótico con cambios mínimos, nefritis intersticial por fármacos, mucoviscidosis, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa infantil, etc.

Pruebas complementarias *in vitro*

Hoy en día contamos con una serie de técnicas inmunológicas que permiten establecer un correcto diagnóstico alergológico y sirven de ayuda en la monitorización del enfermo alérgico y de su respuesta al tratamiento. Como con cualquier otra técnica, hay que ser muy cauto en la interpretación y ser conscientes de que son un complemento diagnóstico a la historia clínica y a las pruebas realizadas *in vivo*.

Podríamos clasificar las técnicas *in vitro* en dos grandes grupos: las que detectan cifras de anticuerpos (IgE sérica total, IgE e IgG específicas), y las que permiten cuantificar los mediadores que se liberan en la reacción Ag-Ac (test de liberación de histamina, determinación de leucotrienos, determinación de triptasa, test de degranulación de basófilos, proteína catiónica del eosinófilo, etc.). Otras técnicas como el *Inmunoblotting* permiten estudiar las reacciones cruzadas de diferentes antígenos y la detección de determinantes antigénicos. Comentaremos brevemente las que tienen mayor interés clínico.

Inmunoglobulina E sérica total

La cuantificación de esta inmunoglobulina en suero constituye hoy una técnica de rutina en el diagnóstico alergológico. No obstante, hay que tener en cuenta que la elevación de la IgE no es patognomónica de los procesos alérgicos, ya que se pueden observar cifras altas en otras afecciones (tabla VI) . Por otra parte, es posible observar niveles normales de IgE en pacientes alérgicos, como en el caso de algunos pacientes sensibilizados a polen, cuando la cuantificación de IgE se hace fuera de la estación polínica.

Los valores de la IgE se modifican con la edad, el sexo, los antecedentes familiares de patología alérgica y por el propio proceso alérgico, por lo que deben siempre compararse con unos patrones de normalidad que varían según la técnica utilizada. En los niños, el aumento de una desviación estándar en función de la edad aumenta diez veces el riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica.

La valoración de la IgE total también sirve para evaluar la evolución o respuesta al tratamiento etiológico, ya que el descenso de las cifras de IgE se considera un criterio de remisión de la enfermedad.

Inmunoglobulina E antígeno específica

RAST® y CAP Sytem®

Estas técnicas, que en la actualidad se utilizan de rutina en el diagnóstico alergológico, hay que interpretarlas con cautela, dado que puede haber falsos positivos, como ocurre en los pacientes con tasas muy altas de IgE total, y falsos negativos, en los pacientes con cifras altas de IgG antígeno específica que compiten con la IgE por fijar el antígeno. Disponemos de otras técnicas para cuantificar las IgE específicas, pero presentan problemas de sensibilidad y especificidad para determinados alergenos (sobre todo mohos y alimentos). En resumen, podemos decir que la determinación de la IgE antígeno específica no es diagnóstica por sí sola, pero sí muy útil para confirmar el diagnóstico etiológico sospechado por la historia clínica y las pruebas cutáneas.

Phadiatop®

Se trata de un multi-RAST cualitativo que contiene los principales neumoalergenos, y que da un resultado positivo o negativo. Su elevada sensibilidad y especificidad lo hacen ideal, como analítica de detención a nivel de asistencia primaria en pediatría, a la hora de decidir la derivación del paciente a Unidades donde pueda realizarse un estudio alergológico completo.

IgG4 antígeno específica

La determinación de lgG4 se utiliza fundamentalmente para el seguimiento de la respuesta a la inmunoterapia específica, observándose un aumento de la misma en el curso del tratamiento frente al antígeno que se está administrando.

Test de liberación de histamina

La histamina es uno de los mediadores biológicos que liberan los mastocitos y los basófilos cuando se activan por una reacción antígeno-anticuerpo IgE. Por tanto, el test de liberación de histamina (TLH) permite estudiar de una forma directa, *in vitro*, la respuesta alérgica y conocer la reactividad de un paciente frente a diferentes alergenos. Los resultados obtenidos en diferentes estudios muestran que existe una buena correlación entre el TLH, las pruebas cutáneos y el RAST, pero su coste y complejidad relegan esta técnica para pacientes en quienes esté contraindicada la realización de pruebas cutáneas. Se utiliza también en la monitorización de la inmunoterapia específica, observándose cómo disminuyen las cifras de histamina liberada.

Proteína catiónica del eosinófilo

La proteína catiónica del eosinófilo (ECP) es una proteína que se encuentra en los gránulos de los eosinófilos junto a otras proteínas. La activación de los eosinófilos produce la liberación de productos oxidativos y de proteínas catiónicas responsables del daño tisular y de la hiperreactividad bronquial inespecífica. El aumento de la proteína catiónica del eosinófilo se relaciona bien con el aumento de eosinófilos, mientras que su descenso guarda relación con la disminución de las crisis de asma y la mejoría de la función pulmonar. Se trata de una técnica sofisticada al alcance de unos pocos grupos especializados, ya que sólo se ha observado correlación entre la ECP y el grado de inflamación bronquial cuando se trabaja con muestras de esputo inducido y no con suero.

Bibliografía

1. Chai H, Farr RS, Froelichs LA, Madison DA, McLean JA, Rosenthal y cols. Standarization of bronchial inhalation challenge procedure. J Allergy Clin Immunol 1975;56:323-327.
2. Cobos N. La función pulmonar del lactante al adolescente. I Curso sobre la función pulmonar en el niño (Principios y Aplicaciones). San Sebastián, 1997. Libro de ponencias, págs. 16-19.
3. Ellis EF. Asma en la infancia. En: Middleton EJr, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, eds. Alergia. Principios y práctica. 3ª ed. Barcelona Salvat, 1992; 965-988.
4. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop® and CAP Phadiatop® in combination with a questionnaire in adults with asthma and rinitis. Allergy 1990; 45:285-292.
5. Grupo ISAAC España. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en una población de niños de 13-14 años en nueve ciudades españolas. Med Clin (Barc) 1999; 112: 171-175.
6. Ibero M, Ridao M, Salas A, Tresserra R. Un nuevo método para el despistaje de la alergia en Pediatría. Actas de la XVII Reunión Nacional de la Sección de Inmunología y Alergia de la AEP. Zaragoza, 1993.
7. Larrad L, Lasierra MP. Determinación de IgE total. Métodos de determinación deIgE específica: especificidad, sensibilidad, rentabilidad e interpretación. Otros métodos de utilidad en alergia infantil. Formación Continuada en Alergología Infantil. Métodos diagnósticos en alergia (II). Pediatría Integral, 2000; 6:3-39.
8. Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW. Allergy. Principles and Practice. St. Louis, Mosby, 1988.
9. National Astma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethseda. National Institutes of Health, 1997 (Publication 97-4951).
10. Nakagawa T. The role of IgG subclass antibodies in the clinical response to immunotherapy in allergic diseases. Clin Exp Allergy 1991; 21:289-296.
11. Navarro M, Pérez G, Valdivia C. Exploración del aparato respiratorio en pediatría. Pediatría Integral 1996;2;85-102.
12. Oehling A. Alergología e Inmunología Clínica. Interamericana, Mc Graw-Hill, 1995.
13. Oehling A, Fernández Benítez M, Córdoba H. Pruebas alergológicas de diagnóstico *in vivo*. Tratado de Medicina Interna. Medicine. Alergología I, 1993; 38(6): 1675-1680.
14. Oehling A, Fernández Benítez M, Córdoba H, Sanz ML. Skin manifestations and immunological parameters in children food allergy. J Invest Allergol Clin Immunol 1997; 7:155-159.
15. Pérez Frías J, Pérez Ruiz E, Vargas Machuca M, Martínez Valverde A. Espirometría. I Curso sobre función pulmonar en el niño (Principios y Aplicaciones). San Sebastián, 1997. Libro de ponencias, págs., 23-29.
16. Pfaff JK, Morgan WJ. Función pulmonar en lactantes y niños. Clin Pediatr Nort 1994;2:441-461.
17. Rubi M, Togores B. Asma bronquial. En: Agustí AGN. Función pulmonar aplicada: puntos clave. Mosby/Doyma 1995, págs. 134-152.
18. Sanz J, Martorell A, Álvarez A. Estudio de la función pulmonar basal (FVC, FEV1) en una población infantil de referencia. An Esp Pediatr 1990; 32:507-512.
19. Tabar A, Oehling A. Papel de laIgE en la hipersensibilidad inmediata. Receptores y factores que modulan su producción. Tiempos Médicos (Especial Alergología). Junio 1990; 6-12.

20. Taussig LM, Chernick V, Wood R, Farrel P, Mellings RB. Standarization of lung function testing in children. J Pediatr 1980;97:668-676.

21. Valencia A, Casan P, Díaz M. Normativa para los test de provocación bronquial inespecífica. Arch Bronconeumol 1991;27:353-361.

22. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 1-17.

23. Yunginger JW. Clinical significance of IgE. En: Middleton E, Reed CH, Ellis EF y cols. (eds.) Allergy. Principles and Practice. St Louis, Mosby, 1988. págs., 849-860.

NOTAS