

# Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica. ¿Cómo valorarlas?

M.<sup>a</sup> Rosario del Olmo de la Lama<sup>(1)</sup>, Javier Torres Borrego<sup>(2)</sup>, Francisco José Canals Candela<sup>(3)</sup>,  
Jesús M.<sup>a</sup> Garde Garde<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Alergia y Neumología Pediátricas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles. Facultad de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

<sup>(2)</sup>Unidad Alergia y Neumología Pediátricas. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba

<sup>(3)</sup>Alergia Infantil. Hospital General Universitario de Elche. Alicante

---

Del Olmo de la Lama MR, Torres Borrego J, Canals Candela FJ, Garde Garde JM. Pruebas diagnósticas en alergología pediátrica. ¿Cómo valorarlas? *Protoc diagn ter pediatri*. 2019;2:17-34.



## RESUMEN

La sospecha de enfermedad alérgica es un motivo frecuente de consulta pediátrica, pero no siempre está indicado realizar un estudio alergológico.

Considerando que la alergia es sensibilización (IgE mediada o no) con clínica al contacto con el alérgeno, unas pruebas *in vivo* o *in vitro* positivas indican presencia de IgE, sensibilización a un alérgeno, no indican necesariamente patología alergia. Las pruebas de exposición controlada, cuando están indicadas, son definitivas en el diagnóstico alergológico.

La historia clínica pediátrica y la exploración física son imprescindibles para un correcto diagnóstico alergológico. Las pruebas *in vivo* pueden alterarse con el tratamiento con antihistamínicos y corticoides tópicos. En los últimos años la utilización de manera habitual del diagnóstico por componentes ha supuesto un importante avance en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, contribuyendo a evitar dietas excesivamente restrictivas e innecesarias en alergia alimentaria y haciendo que la indicación en la inmunoterapia específica y la composición de los extractos utilizados sea más precisa, lo que contribuye a una mayor eficacia.

La espirometría, tanto basal como con broncodilatación, con provocación o el test de esfuerzo, es una técnica fundamental para el estudio del asma y el seguimiento de su evolución. Es imprescindible una correcta interpretación de los valores obtenidos y de la ejecución de la técnica, que es más difícil en los pacientes pediátricos.

Otras técnicas, como la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico y la prueba de provocación nasal alérgico específica, aunque de uso menos habitual, también son de gran utilidad.

**Palabras clave:** pruebas *in vivo*; pruebas *in vitro*; *prick test*; pruebas de exposición controlada; diagnóstico por componentes; espirometría; asma inducida por ejercicio; test de esfuerzo; prueba de provocación nasal; rinometría acústica.

## Diagnostic tests in pediatric allergology. How to interpret them?

### ABSTRACT

Suspicion of allergic disease is a frequent reason for pediatric consultation, but it is not always indicated a study allergology.

Considering that allergy is sensitization (IgE mediated or not) with clinical contact with the allergen, *in vivo* or *in vitro* positive tests indicate presence of IgE, allergen sensitization, do not indicate necessarily pathology allergy. The controlled exposure tests, when indicated, are definitive in the diagnostic allergology.

Pediatric clinical history and physical examination are essential to a correct diagnosis allergology. *In vivo* tests may be altered by treatment with antihistamines and topical corticosteroids. In recent years in a habitual way of the molecular diagnosis has been an important advance in diagnosis, prognosis and treatment of allergic diseases. Contributing to avoid excessively restrictive diets and unnecessary in food allergy and making the indication in the immunotherapy specifies and the composition of the used extracts be more precise, which contributes to increase efficiency.

Both spirometry basal, as with bronchodilation, provocation or effort test is a fundamental technique for asthma study and monitoring of their evolution. A correct interpretation of the obtained values is essential and execution of the technique, which involves greater difficulty in pediatric patients.

Other techniques such as the determination of exhaled nitrous oxide fraction and nasal allergen provocation specific test, but less commonly used are also very useful.

**Key words:** *in vivo* tests; *in vitro* tests; *prick test*; controlled exposure tests; molecular diagnosis; spirometry; exercise-induced asthma; nasal provocation test; acoustic rhinometry.

## 1. PRUEBAS *IN VIVO* E *IN VITRO*

### 1.1. Introducción

Los síntomas de alergia no son patognomónicos y pueden ser producidos por otras enfermedades. Nunca se debe solicitar ninguna prueba sin la realización previa de una correcta historia clínica, seguida de la exploración física. Con estos datos se tratará de confirmar o descartar la etiología alérgica. Posteriormente, si son necesarias, se realizarán pruebas complementarias.

Las pruebas complementarias son de dos tipos:

- *In vivo*: realizadas sobre el propio paciente, hay que tener en cuenta que pueden alterarse con la toma de medicación
- *In vitro* realizadas en sangre, no se alteran con la administración de fármacos.

### 1.2. Pruebas *in vivo*

#### 1.2.1. Pruebas de punción o *prick test*

Son el principal método diagnóstico en alergia, tienen un valor diagnóstico superponible al de la determinación de IgE específica. No existe ningún límite inferior de edad para su realización. Tienen alta sensibilidad y especificidad, su valor predictivo negativo es muy alto.

Se caracterizan por ser sencillas de realizar, con buen perfil de seguridad (reacciones sistémicas inferiores a 1/2 000 000 de pruebas), escasas contraindicaciones (urticaria aguda, brote grave de dermatitis atópica), el resultado se obtiene rápidamente y tienen bajo coste. Como desventajas: no hay extractos estandarizados para la mayoría de los medicamentos y para algunos

alimentos. Son algo molestas y ligeramente dolorosas para el paciente. En niños pequeños el número de pruebas a realizar está limitado por el tamaño del antebrazo. El resultado puede alterarse por el tratamiento del niño con corticoides tópicos y antihistamínicos. En el caso de los antihistamínicos de segunda generación, que son los más utilizados, deben de suspender 7-10 días antes de la realización del *prick*. Hay que tener en cuenta que existe la posibilidad de obtener un falso negativo si se efectúan inmediatamente después de una reacción alérgica grave, independientemente de tratamiento recibido.

Se realizan en la superficie volar del antebrazo, puncionando la piel con una lanceta a través de la gota del extracto, sin producir sangrado. Siempre se compara con un control negativo (suero fisiológico o gliceraldehído) y positivo (Histamina 10 mg/ml), se emplea una lanceta distinta para cada extracto. Se valoran midiendo la pápula generada y se considera prueba positiva si el tamaño de la pápula es mayor de 3 mm. La positividad de la prueba no se correlaciona necesariamente con la gravedad de los síntomas.

Una variante es el *prick by prick*, que se realiza fundamentalmente con alimentos, cuando no se disponen de extractos bien estandarizados. La realización e interpretación es similar al *prick test* convencional, con la diferencia que en lugar de realizar la punción a través de la gota del extracto se punciona primero el alimento y después la piel. Es preciso valorar la prueba en un voluntario asintomático para descartar falsos positivos por irritación cutánea.

#### 1.2.2. Pruebas intracutáneas o intradérmicas

Se realizan con muy poca frecuencia, se utilizan extractos específicos para ellas (concentración

100-10 000 veces menos que para el *prick*) y tienen mayor riesgo de reacciones sistémicas. Se realizan en el antebrazo, inyectando 0,05-0,1 ml del extracto con una aguja hipodérmica, con un pequeño ángulo de inclinación hasta provocar un habón de 3 mm, utilizando controles, positivo (clorhidrato de histamina a 0,1 mg/ml) y negativo (suero fisiológico). El resultado se valora a los 15-20 minutos tras la inyección, midiendo el diámetro de la pápula, se considera positiva cuando la pápula mide al menos 5 mm y se produce eritema alrededor. Permiten valorar también reacciones retardadas, que se leerán a las 8 y 24 horas.

### 1.2.3. Pruebas epicutáneas

También llamadas test del parche o *patch test*, tienen como objetivo reproducir la lesión cutánea limitándola local y temporalmente. Se utilizan en el estudio de la dermatitis de contacto y las reacciones tardías a medicamentos.

### 1.2.4. Pruebas de exposición controlada (PEC)

Son las pruebas definitivas o patrón oro en el diagnóstico de los procesos alérgicos. Consisten en la administración controlada y gradual de la sustancia sospechosa de ser la causa de la reacción alérgica, para confirmar o descartar el diagnóstico de alergia o para comprobar la adquisición de tolerancia. Existe un riesgo real de reacción adversa, incluso anafilaxia, por lo que siempre deben realizarse por personal entrenado en el diagnóstico y tratamiento de reacciones potencialmente severas. El paciente o su representante legal deben firmar un documento de consentimiento informado.

Existen varios tipos de PEC, según los síntomas y el alérgeno que deba ser verificado:

oral, bronquial, conjuntival, nasal, parenteral para algunos medicamentos y repicadura con himenópteros.

Pueden llevarse a cabo de tres formas: abierta, simple ciego y doble ciego. La forma abierta es la más frecuentemente utilizada en la infancia. En ella tanto el niño, sus padres y el médico conocen que se está administrando el alérgeno. En la forma simple ciego el paciente y sus padres no conocen si la sustancia que se le ha administrado es el alérgeno o un placebo. Está indicada cuando la provocación abierta ha mostrado resultados dudosos o en niños con importante componente psicossomático. En el doble ciego, imprescindible en investigación, ni el niño, ni sus padres, ni el médico conocen si se ha administrado el alérgeno o un placebo.

En el caso de las urticarias físicas se aplica al paciente el estímulo sospechoso de desencadenar la reacción (frío, calor, presión, etc.) y se valora la reacción obtenida.

### 1.2.5. Test del suero autólogo

Consiste en la inyección intradérmica en la región volar del antebrazo de 0,05 ml del suero del paciente y se utiliza en el estudio de la urticaria crónica o cuando se sospeche una urticaria inmunológica. La valoración del resultado es controvertida, la lectura se realiza a los 20-30 minutos de la inyección, valorando el eritema, pápula o habón que se puede producir, considerando positivo cuando la pápula es 1,5 mm. mayor que el control negativo para el que se utiliza suero fisiológico.

Otras pruebas realizadas *in vivo* como la espirometría, las pruebas de exposición bronquial

y nasal, además de la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), se tratan en otros apartados de este capítulo.

### 1.3. Pruebas *in vitro*

La determinación de la IgE total indica únicamente la predisposición para desarrollar alergia. El valor normal depende de la edad, aumentando desde el nacimiento hasta la edad adulta (100-150 kU/l), posteriormente disminuye progresivamente. Los resultados se expresan en kilounidades internacionales por litro (kU/l), 1 kU/l es equivalente a 1 UI/ml y a 2,4 ng/ml.

La IgE específica es el nivel de IgE que responde frente a un alérgeno concreto, tiene una especificidad similar al *prick*, proporciona resultados cuantitativos y en general los niveles altos coinciden con síntomas más intensos. Se considera positivo si su valor es mayor de 0,35 kU/l. En la determinación de IgE específica pueden aparecer falsos positivos si la cifra total de IgE es muy elevada.

El Phadiatop®, Phadiatop Infant® y el Fx5® determinan IgE específica en sangre frente a neumoa-lérgenos y alérgenos alimentarios, de manera conjunta, se considera una prueba de cribado de sensibilización alérgica, que puede indicar la necesidad de realizar un estudio alérgico más exhaustivo, pero el cribado positivo no justifica realizar medidas de evitación frente a alérgenos ante los que el paciente no manifiesta síntomas.

Están comercializados distintos dispositivos que determinan la IgE específica en sangre de una mezcla de alérgenos inhalados o alimentos, tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 90%. El ImmunoCAP Rapid® evalúa

la IgE específica en sangre capilar frente a 10 alérgenos: gato, perro, polen de abedul, olivo, artemisa, hierba timotea y parietaria, ácaros, huevo y leche. Se obtiene el resultado en 20 minutos. Es una determinación semicuantitativa, con diferente intensidad del color según la cantidad de IgE para cada alérgeno.

Todas estas pruebas de IgE específica cuantifican la IgE en sangre frente a una fuente alérgica, pero cada fuente alérgica contiene un número variado de proteínas alérgicas (componentes). Algunas son moléculas ubicuas en la naturaleza (panalérgenos) cuya estructura se ha mantenido en la escala evolutiva de diferentes especies y son la causa de la reactividad cruzada. En la actualidad con el diagnóstico por componentes se determina la IgE específica frente a una proteína concreta de una fuente alérgica, esto ha supuesto un importante avance en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Existen plataformas donde con una mínima cantidad de sangre capilar se realiza una determinación semicuantitativa de la IgE específica frente a más de 100 alérgenos. Su valoración debe ser realizada siempre por especialistas y teniendo siempre en cuenta la clínica que tiene el niño.

El diagnóstico molecular identifica patrones individuales de sensibilización, lo que permite el diagnóstico de síndromes de reactividad cruzada, disponer de biomarcadores de fenotipos clínicos implicados en la gravedad clínica y pronóstico de la enfermedad, así como realizar una indicación precisa de inmunoterapia, que solo estaría indicada en caso de resultar positivo el o los alérgenos genuinos mayoritarios. En resumen, el diagnóstico molecular ayuda a realizar un mejor diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad alérgica.

La triptasa sérica es el biomarcador más útil para valorar la activación y degranulación mastocitaria. El valor normal de la triptasa es 3,8 -11,4 µg/l, se eleva a los 30-120 minutos después de una anafilaxia y se normaliza tras 6-9 horas. Ante la sospecha de anafilaxia se deben recoger tres muestras: inicialmente después de administrar el tratamiento, a las 2 horas del inicio de los síntomas y a las 24 horas para conocer los niveles basales. Esta determinación no se realiza de urgencia y hay que tener en cuenta que la muestra se debe de conservar en unas condiciones específicas hasta la realización de la determinación.

Otras pruebas *in vitro* menos empleadas en el diagnóstico alergológico son:

- La determinación de anticuerpos IgG 4 específicos de posible utilidad para valorar la respuesta a la inmunoterapia específica con neumoaérgenos o alimentos.
- El test de liberación de histamina que mide la cantidad de histamina liberada *in vitro* cuando se añade un extracto alergénico en distintas concentraciones a la sangre del paciente alérgico, de utilidad limitada en la práctica clínica, se emplea en investigación.
- El test de activación de basófilos es útil para el estudio de alergia a medicamentos, su técnica de realización es compleja e inestable.
- Estas dos últimas técnicas no se realizan en suero sino en sangre completa y se precisa gran cantidad de sangre para el estudio de un solo alérgeno.

Cualquier prueba del estudio alergológico con resultado positivo significa únicamente que el

individuo está sensibilizado, si no tiene síntomas clínicos en relación con ese alérgeno no debe realizarse ningún tratamiento (**Figura 1**).

## 2. ESPIROMETRÍA

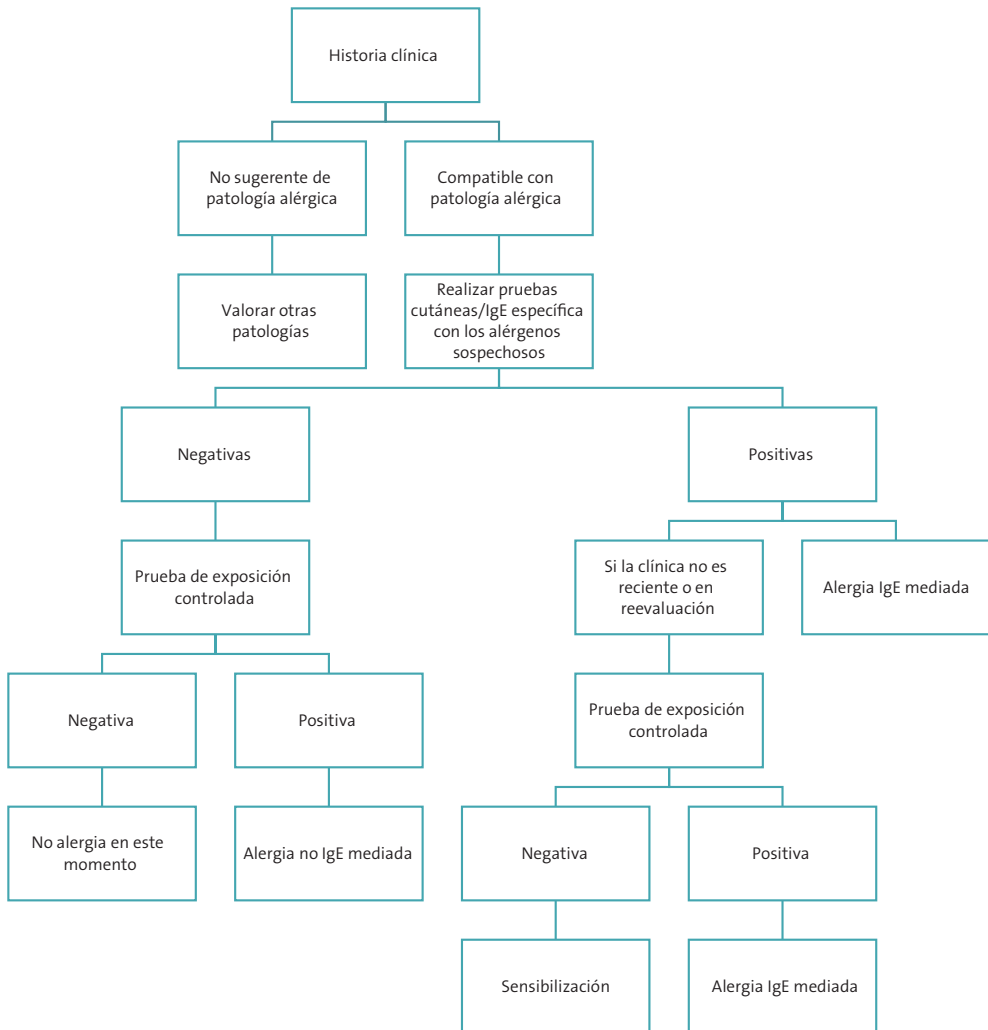
La espirometría forzada es la técnica más usada, debido a su rapidez y sencillez de realización e interpretación y escaso coste. Mide volúmenes y flujos pulmonares generados en una maniobra de espiración máxima y forzada. La espirometría trata de aportar objetividad al estudio de la obstrucción bronquial y el control del asma, al igual que la medición de la glucemia o la presión arterial valoran el grado de afectación y control de la diabetes o la hipertensión.

La espirometría se realiza como valoración inicial en el momento del diagnóstico de asma y posteriormente para valorar el control a lo largo del seguimiento evolutivo, siendo útil para monitorizar la respuesta al tratamiento preventivo. Existen dos patrones espirométricos característicos (**Figura 2**):

- Patrón obstructivo, con alteración de los flujos principalmente, característico de las enfermedades que producen inflamación bronquial (asma, displasia broncopulmonar, fibrosis quística).
- Patrón no obstructivo (restrictivo), con alteración predominante de los volúmenes, en caso de patología con compromiso alveolar, intersticial o de la caja torácica (enfermedades neuromusculares, intersticiales, de depósito).

A veces la espirometría no se correlaciona bien con la clínica, pues niños con asma, incluso siendo esta grave, tienen una espirometría nor-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en alergia



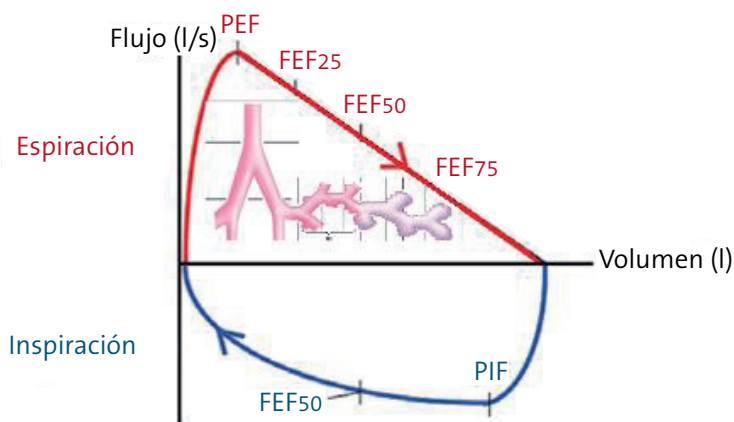
mal, y a la inversa en niños asintomáticos se observan parámetros de obstrucción bronquial.

### 2.1. Parámetros espirométricos

Los espirómetros utilizan un neumotacómetro, que calcula los flujos (l/s) a partir de la dife-

rencia de presión a ambos lados de una malla que ejerce una resistencia conocida, y a partir de los flujos calcula volúmenes de aire (l). La espirometría forzada necesita colaboración del paciente, comenzando desde una inspiración con llenado máximo de los pulmones (capacidad pulmonar total [TLC]), y tras realizar

**Figura 2.** Curva flujo/volumen. En la primera parte de la curva espiratoria forzada el flujo es mayor, al proceder de las vías respiratorias de gran calibre y depender del esfuerzo del paciente. Tras ello, el flujo decae al espirarse el aire de la zona periférica, generándose mayor resistencia por la compresión dinámica de la vía aérea.



una espiración forzada y máxima (al menos 3-6 segundos) termina al alcanzar el volumen residual (RV). La capacidad vital forzada (FVC) es el volumen total del aire que puede ser espirado en una sola maniobra. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) es el patrón de referencia de la espirometría por mostrar una excelente reproducibilidad y especificidad y está lineal e inversamente relacionado con el grado de obstrucción bronquial. El cociente  $FEV_1/FVC$  está disminuido en patología obstructiva y normal o aumentado en las enfermedades restrictivas que afectan al pulmón o la caja torácica.

El mesoflujo, flujo espiratorio medio alcanzado entre el 25 y el 75% de la FVC ( $FEF_{25-75}$ ), es un parámetro muy sensible para detectar obstrucción de la vía aérea pequeña. Desprecia el 25% inicial que es esfuerzo-dependiente, durante el cual se espira el aire de las vías aéreas de gran calibre y el último 25%, retráctil dependiente. La alteración del  $FEF_{25-75}$  puede indicar enferme-

dad obstructiva en fases iniciales y asintomáticas, cuando los valores de  $FEV_1$  son normales, ya que cuando este es anormal también lo será el mesoflujo y carecerá de valor diagnóstico.

Los valores obtenidos en la espirometría se expresan como valor absoluto y como porcentaje sobre dichos valores previstos (según tablas poblacionales validadas). Debido a la gran variabilidad en estos valores de referencia, el grupo colaborativo Global Lung Function Initiative (GLI) [www.lungfunction.org](http://www.lungfunction.org), propugna el uso unificado de nuevos valores de referencia, evaluados conforme al z-score (con rango de normalidad entre  $\pm 1,64$  desviaciones estándar [DE]), en lugar de usar el porcentaje sobre el valor teórico.

Además, se obtienen dos curvas gráficas, volumen/tiempo y flujo/volumen. Esta última es la más usada, y en ella puede observarse una concavidad en la curva espiratoria en presencia de obstrucción bronquial (**Figura 3**).



Se toman los mejores FVC y  $FEV_1$  de entre las tres curvas elegidas. El resto de los parámetros se obtendrán de la curva en la que la suma de FVC y  $FEV_1$  sea mayor. Las variables espirométricas más importantes a la hora de interpretar las pruebas de función pulmonar en asmáticos son las siguientes:

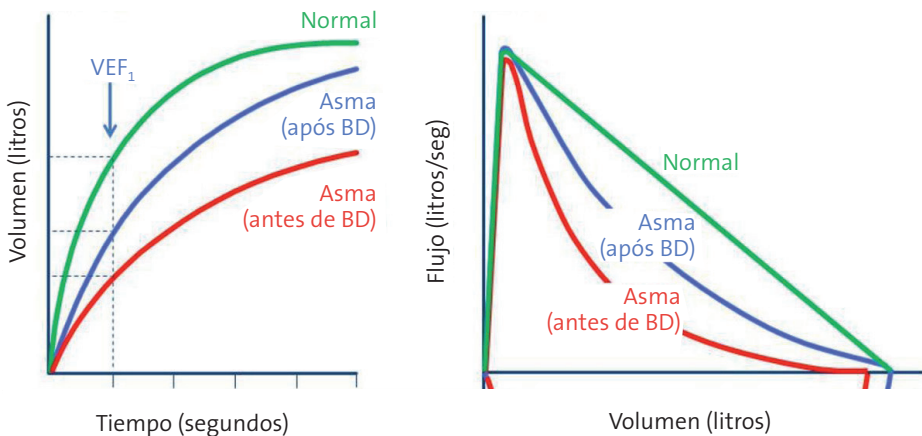
- Valores normales de la espirometría:
  - FVC y  $FEV_1$ : >80% del valor teórico.
  - $FEV_1/FVC$ : >80% del valor teórico.
  - $FEF_{25-75}$ : >60-65% del valor teórico.
- Grado de obstrucción en función del  $FEV_1$ :
  - $FEV_1$  65-80% del valor teórico: leve.
  - $FEV_1$  50-64% del valor teórico: moderada.

- $FEV_1$  35-49% del valor teórico: grave.
- $FEV_1$  <35 % del valor teórico: muy grave.

## 2.2. Realización del procedimiento

Es fundamental que lo efectúe un operador experimentado en el trato con niños, capaz de detectar e interpretar posibles errores en la ejecución y motivar al niño para que coopere adecuadamente. Se deben realizar calibración diaria del neumotacógrafo y suspender previamente fármacos que pueden influir en la prueba, como: broncodilatadores  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta (SABA) o larga (LABA) al menos 6 y 24 h antes respectivamente, corticoides inhalados (1 semana), antileucotrienos (24 h), anticolinérgicos (12 h), antihistamínicos (48 h). También influyen el humo de tabaco y las infecciones respiratorias, entre otros factores.

**Figura 3.** Fracción espiratoria de las curvas volumen/tiempo y flujo/volumen en situación normal (verde) y en el asma: antes (rojo) y después de la prueba broncodilatadora (azul)



Nota: téngase en cuenta que en casos de obstrucción leve la curva PBD puede remontar hasta parecerse a la curva de referencia.

El niño debe estar sentado con la espalda recta (el técnico debe evitar la tendencia a echarse hacia delante) y usar pinza nasal y boquilla no deformable con filtro antimicrobiano. El paciente debe: 1) hacer una inspiración profunda (hasta TLC), que puede o no hacerse a través de la boquilla, 2) mantener una espiración súbita y con esfuerzo máximo sostenido al menos 3 segundos, sin finalización brusca, hasta alcanzar RV, y 3) tras ello, vuelve a hacer una inspiración hasta TLC a través de la boquilla para obtener el asa inspiratoria. A criterio del examinador se realizan un mínimo de tres maniobras y un máximo de ocho que cumplan los criterios de calidad necesarios para su interpretación, en las que se haya apreciado un esfuerzo satisfactorio, que son válidas (inicio, trazado y finalización adecuados, sin artefactos como tos, terminación prematura, inicio retardado o cierre glótico) y que son reproducibles (existe poca variabilidad entre las maniobras máxima de  $\pm 5\%$  o 100 ml entre las dos mejores curvas de las tres aceptadas). De todas las pruebas debe quedar registro en papel.

Si bien es una técnica que requiere colaboración del paciente, son muchos los preescolares que pueden realizar maniobras adecuadas, siendo útil el uso de incentivos gráficos motivadores a modo de juego. Hay que tener en cuenta que estos niños son capaces de completar la espiración forzada en menor tiempo (de 1 a 3 segundos), por lo que se propone el uso del  $FEV_{0,5}$  y  $FEV_{0,75}$  para valorar obstrucción en este grupo de niños (**Figura 4**).

### 2.3. Prueba de broncodilatación

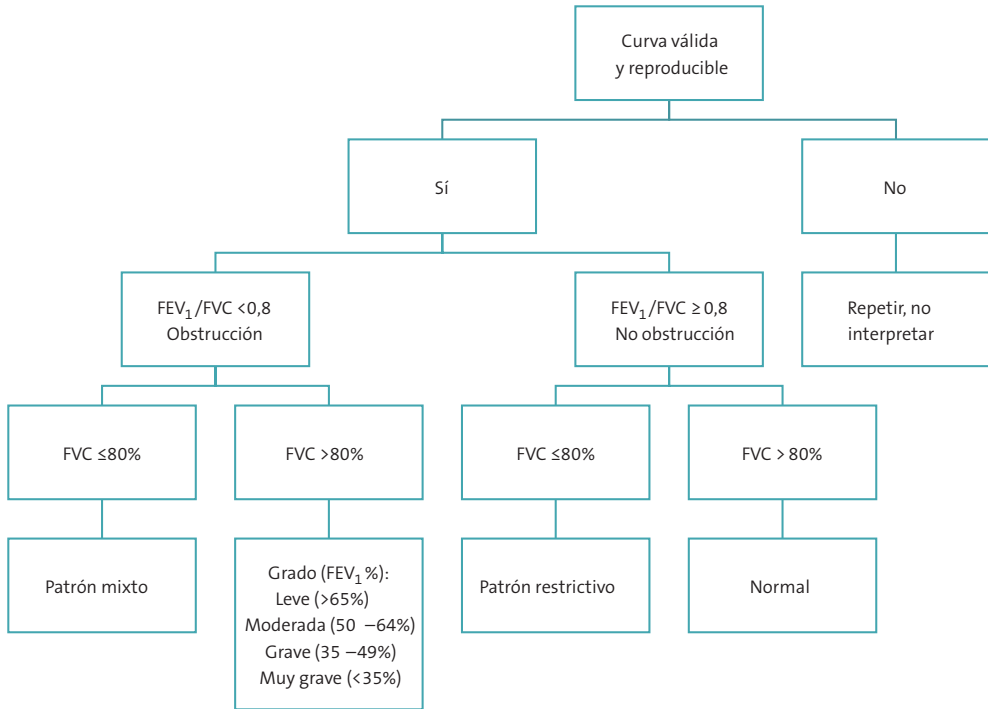
Consiste en realizar una prueba funcional basal e, independientemente de si existe o no un patrón obstructivo, repetir la misma 15

minutos tras la administración de 4 pulsaciones separadas de 100  $\mu\text{g}$  de salbutamol con cámara espaciadora. Debe quedar reflejada la última vez que el paciente ha recibido alguna medicación que pudiera alterar los resultados de la espirometría. La prueba broncodilatadora (PBD) debe realizarse siempre en la primera visita (aunque el  $FEV_1$  es  $>80\%$ ), y durante el seguimiento, sobre todo cuando la espirometría muestre un patrón obstructivo ( $FEV_1 < 80\%$  o  $FEF_{25-75} < 65-70\%$  de los valores previstos) para evaluar el grado de reversibilidad de la obstrucción bronquial. Una PBD positiva refuerza el diagnóstico de asma, mientras que una PBD negativa no lo excluye. Se considera que la PBD es positiva cuando el  $FEV_1$  pos- $\beta_2$  aumenta:

- $>12\%$  del valor basal ( $FEV_1$  posterior -  $FEV_1$  inicial /  $FEV_1$  inicial  $\times 100$ ). Algunas normativas (SEPAR y BTS) establecen en adultos que una PBD es positiva cuando el  $FEV_1$  mejora un 15% sobre el basal.
- $>9\%$  del valor teórico ( $FEV_1$  posterior -  $FEV_1$  inicial /  $FEV_1$  teórico  $\times 100$ ).
- $>12\%$  sobre el valor ponderado ( $2 [FEV_1$  posterior -  $FEV_1$  inicial] /  $FEV_1$  posterior +  $FEV_1$  inicial  $\times 100$ ).

Se ha indicado que el empleo del porcentaje de broncodilatación con respecto al valor basal induce un sesgo matemático, mediante el cual los niños con mayor obstrucción inicial tendrán mayor probabilidad de mejora y viceversa, lo que hace que haya mayor número de PBD positivas en pacientes muy obstruidos y PBD negativas en pacientes con menor obstrucción inicial. Por este motivo, muchos autores prefieren el uso del valor de incremento sobre el

**Figura 4.** Algoritmo para la interpretación de la espirometría. Realizar un mínimo de 3 curvas válidas y reproducibles. El límite inferior de la normalidad (LIN) para el cociente  $FEV_1/FVC$  es el 80% del valor predicho, existiendo un patrón obstructivo por debajo de este porcentaje. El grado de obstrucción lo determina el porcentaje del  $FEV_1$  medido en el paciente en relación con su valor de referencia predicho. Otro parámetro alternativo que marca el LIN es el *z-score* medido (de  $FEV_1/FVC$  y  $FEV_1$ ) por encima de 1,64 DE



valor teórico previsto. La PBD es muy específica (una prueba positiva indica presencia de HRB), pero poco sensible (una respuesta negativa no descarta HRB).

El uso de  $MEF_{25-75}$   $pos-\beta_2$  es más variable en la PBD, pues depende de la FVC, cuyo valor, al igual que el tiempo espiratorio, está aumentado en pacientes con obstrucción bronquial. Se considera positiva una PBD con aumento de >35 % sobre el valor basal para este parámetro.

## 2.4. Provocación bronquial

En el asma se produce una obstrucción bronquial intermitente, inestable y reversible (espontáneamente o mediante fármacos). La hiperreactividad bronquial se define como la sensibilidad anormalmente aumentada de las vías aéreas, expresada como un incremento de la obstrucción al flujo aéreo tras la exposición a diversos estímulos o agentes, que pueden actuar directamente (metacolina) o indirectamente (manitol, aire frío, ejercicio) sobre el

músculo liso. La broncoprovocación específica con alérgenos no tiene un uso extendido fuera del ámbito de la investigación. Tras realizar una espirometría basal, esta prueba trata de inducir hiperreactividad bronquial inespecífica mediante estímulos farmacológicos. El paciente debe estar asintomático, con  $FEV_1 > 80\%$  y no haber recibido broncodilatadores previamente.

En la prueba con metacolina es preciso un dosímetro para nebulizar concentraciones crecientes, que son inhaladas a través de boquilla con pinza nasal. La prueba con manitol inhalado ha demostrado su eficacia y seguridad frente a metacolina, con menor coste y menor tiempo para realizar el diagnóstico, puesto que se administra mediante cápsulas para inhalación en dispositivo de polvo seco.

Se administra el agente broncoconstrictor a dosis crecientes, realizando una maniobra espirométrica cada 5 minutos, siguiendo la misma pauta hasta que la prueba sea positiva o bien el paciente tolere la dosis más alta. Con metacolina, la prueba es positiva si el  $FEV_1$  disminuye  $\geq 20\%$  (a esta dosis de provocación se le denomina PD 20). En el caso del manitol, la respuesta es positiva cuando se da cualquiera de las siguientes condiciones: una disminución del 15% en el  $FEV_1$  con respecto al valor basal (dosis de 0 mg) o una disminución del 10% entre dos dosis.

La principal indicación de las pruebas de provocación bronquial es la confirmación diagnóstica en casos de discrepancia entre una sintomatología compatible con asma y la espirometría basal y tras broncodilatación normales. En la provocación específica, la técnica es similar a la anterior, usando un alérgeno a dosis conocidas y crecientes, valorando la respuesta bronquial frente al mismo.

## 2.5. Asma inducida por ejercicio (AIE). Test de esfuerzo

El término asma de esfuerzo se emplea para describir el aumento transitorio de la resistencia de las vías aéreas tras el ejercicio. Los asmáticos tosen con frecuencia durante o después del ejercicio, pero el broncoespasmo suele producirse 5-15 minutos tras terminar el esfuerzo, debido a que el descenso del tono vagal y la adrenalina liberada probablemente retrasan el comienzo de la broncoconstricción. La fase de recuperación se produce 30 a 60 minutos tras el esfuerzo y tras ello se establece un periodo refractario de 2 a 4 horas de duración.

Las condiciones de humedad y temperatura en la vía aérea son los factores más determinantes en el AIE, pues tanto el enfriamiento y deshidratación iniciales como el recalentamiento y rehidratación posteriores al ejercicio son capaces de desencadenar un reflejo vagal responsable del broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE). La gravedad del AIE no puede precisarse con la espirometría basal, al haber pacientes con espirometría normal en reposo que presentan obstrucción importante tras el ejercicio. Los resultados del test de esfuerzo varían según el método empleado (carrera libre, bicicleta estática o tapiz rodante).

Tras comprobar la ausencia de medicaciones durante el tiempo que son efectivas, se efectúa una espirometría basal y si esta es normal se inicia la prueba. Se deben ocluir las fosas nasales con una pinza para potenciar la respuesta broncoconstrictora con la respiración oral y monitorizar la frecuencia cardíaca (FC), que debe alcanzar el 80% de la frecuencia cardíaca máxima (en niños se calcula como 220 menos la edad, si bien se acepta generalmente 175 lpm). El paciente efectúa el ejercicio sobre

tapiz rodante durante 6 minutos, también puede hacer carrera libre con respiración oral o bicicleta estática. Al finalizar el ejercicio se realizan espirometrías a los 5, 10 y 15 minutos tras el esfuerzo. La prueba considera positiva cuando se modifiquen uno o los dos valores siguientes con respecto a sus valores iniciales: descenso del 15% en el  $FEV_{1,}$  o del 20 % en el  $FEV_{25-75}$ .

### 3. FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)

Las características fundamentales de las vías aéreas que definen el concepto actual de asma son: inflamación crónica, obstrucción reversible (total o parcialmente) e hiperreactividad bronquial. En puridad, la determinación del FeNO no evalúa el funcionalismo pulmonar, sino que es un marcador de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.

En el asma alérgica, citocinas inflamatorias Th2 estimulan la producción de cifras elevadas de óxido nítrico (NO) por parte de la NOS inducible (iNOS). Los valores de FeNO se correlacionan con la eosinofilia de la mucosa bronquial y pueden medirse en una única espiración mediante dispositivos portátiles. Detecta inflamación eosinofílica y predice la posibilidad de respuesta a glucocorticoides (GC), lo que ayuda a guiar el tratamiento junto con los parámetros clínicos y funcionales. Además, desenmascara situaciones de baja adherencia terapéutica o mala técnica inhalatoria. Sus principales aplicaciones son las siguientes:

- Niño con síntomas compatibles, pero que aún no tiene diagnóstico de asma:
  - FeNO <20 ppb: la probabilidad de inflamación eosinofílica y por tanto de eficacia

del uso de GC es baja. Pensar en diagnósticos alternativos (asma no eosinofílica, rinosinusitis, bronquiectasias, RGE).

- FeNO >35 ppb: sugiere inflamación eosinofílica, en pacientes sintomáticos la respuesta a GC es probable.

- Niño con diagnóstico de asma:

- En pacientes sintomáticos, un valor de FeNO <20 ppb sugiere inflamación no eosinofílica y falta de respuesta a glucocorticoides inhalados (GCI). Ante un paciente asintomático indica buena adherencia y respuesta al tratamiento con GCI, lo que justifica la reducción de dosis.

- Si el valor es >35 ppb en pacientes sintomáticos, es muy probable que mejoren con GCI, por lo que se deben mantener. En pacientes asintomáticos, también se deben mantener los GCI, pues el riesgo de recaída al descender el escalón terapéutico es alto.

- Los valores en la franja de 20 a 35 ppb hay que valorarlos cuidadosamente en el contexto clínico y se recomienda monitorizar sus cambios en el tiempo.

- Los valores seriados durante el seguimiento evolutivo de un paciente determinado tienen mayor utilidad en la práctica clínica que las determinaciones aisladas. Niveles de FeNO persistentemente >35 ppb sugieren baja adherencia, mala técnica inhalatoria o exposición alérgica continuada.

- Como limitaciones, este parámetro no permite localizar el origen de la inflamación y que está sometido a factores de

confusión que modifican sus resultados (atopia, edad, cantidad de flujo espirado, contaminación nasal, dieta, ejercicio, exposición a tabaco entre otros). Por ello, pese a los datos esperanzadores, no existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso de forma rutinaria como guía de tratamiento, pues constituye un marcador inespecífico de inflamación más que de asma, y su uso clínico no se asocia a disminución de síntomas, prevención de exacerbaciones, mejoría de función pulmonar o disminución del tratamiento con corticoides inhalados.

#### 4. PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL ALÉRGENO-ESPECÍFICA

La prueba de provocación nasal (PPN) es una exploración complementaria *in vivo*, poco empleada en la práctica clínica habitual debido a la extendida creencia de su elevada complejidad y consumo de tiempo. A pesar de ello, en algunos centros sí se utiliza en la práctica clínica habitual y se han desarrollado líneas de investigación para validar la provocación nasal en niños.

El objetivo de la PPN alérgeno-específica es inducir una respuesta de forma controlada tras la instilación de un alérgeno en ambas fosas nasales, con lo que se pretende reproducir las condiciones de exposición natural frente a aeroalérgenos, y así demostrar su relevancia clínica en el paciente con alergia respiratoria, permitiendo diferenciar en el paciente polisensibilizado las sensibilizaciones clínicamente relevantes de aquellas que no lo son.

La metodología en la realización de la PPN es muy diversa, lo que dificulta el consenso gene-

ral en la interpretación de esta prueba. Desde la administración del alérgeno (en gotas, micropipetas, discos de papel impregnados, nebulización del alérgeno o la aplicación en aerosol), las diferentes herramientas destinadas a medir la respuesta nasal (rinomanometría anterior activa, rinomanometría anterior pasiva, pico nasal de flujo inspiratorio [PNIF], rinomanometría posterior, rinometría acústica, valoración por síntomas...), pasando por los diferentes criterios de positividad usados por diferentes autores. La administración del alérgeno en aerosol nasal es la forma de administración más cómoda y con mayor reproducibilidad, con menor variación de dosis entre las diferentes administraciones y que no requiere un proceso de aprendizaje costoso por parte del clínico.

Las diferentes formas de rinomanometría miden cambios de resistencia al flujo de aire intranasal (en el caso del PNIF se considera positivo un descenso >20% del flujo tras la exposición al alérgeno), requieren una buena colaboración por parte del paciente, lo que en niños supone un inconveniente importante a la hora de su interpretación, sobre todo en los niños de corta edad. Por ello, la opción más adecuada en niños es la rinometría acústica, que valora la geometría de las fosas nasales basándose en la reflexión de una onda acústica, lo que resulta un método sencillo, rápido, no invasivo y que requiere una mínima colaboración. En esta técnica, la porción más representativa de la reactividad nasal en el caso de pacientes pediátricos se sitúa entre 1 y 4 cm medidos desde la narina. Para aumentar la fiabilidad de la prueba de provocación nasal, se realiza de forma paralela la valoración de molestias nasales mediante un cuestionario de síntomas. Esta combinación de datos obtenidos por rinometría acústica y por escala de síntomas aporta una mayor sensibilidad y especificidad a la PPN.

Antes de comenzar la PPN, se debe realizar una exploración nasal mediante rinoscopia anterior con el fin de descartar posibles alteraciones estructurales que interfieran con el resultado de la prueba. Además, debe comprobarse que no existen circunstancias que contraindiquen el procedimiento ni medicaciones que puedan alterar su resultado. Se establecen unos tiempos de evitación para los siguientes fármacos:

- >72 h para antihistamínicos orales.
- >7 días para corticoides intranasales.
- >2 semanas para corticoides orales a dosis superiores a 10 mg/día.
- >24 h para antihistamínicos descongestivos tópicos.
- ≥2 semanas para antagonistas de receptores de los leucotrienos.
- >6 horas para cromonas.

También se deben cumplir las siguientes condiciones:

- No haber sufrido un proceso catarral en los últimos 15 días.
- Fuera de periodo estacional en pacientes polínicos (al menos 1 mes)
- Periodo de aclimatación nasal de 30 minutos.
- Ausencia de síntomas nasales.

#### 4.1. Procedimiento

La PPN es una prueba segura, con escasos efectos adversos, tanto durante su realización como en días posteriores. Debe ser llevada a cabo por per-

sonal sanitario entrenado y en presencia de un médico capacitado para resolver las posibles incidencias y con capacidad para decidir si la prueba debe ser interrumpida en algún momento.

Tras el periodo de aclimatación a la sala, de unos 30 minutos, se realiza una valoración de las condiciones basales del paciente mediante rinoscopia anterior, rinometría basal y cuestionario de síntomas. Posteriormente se administra suero fisiológico en ambas narinas con la finalidad de identificar una hiperreactividad nasal inespecífica. Si transcurridos 10 minutos no se produce un cambio significativo respecto a la situación basal del paciente (empeoramiento de los síntomas o cambios en la rinometría acústica con un descenso del 15% o más del volumen nasal inicial), se procede a la instilación de los extractos alérgicos a dosis crecientes, hasta obtener respuesta. El alérgeno se administra en forma de extracto comercial estandarizado, elaborado específicamente para la PPN. De acuerdo con los criterios de la EACCI, la concentración última es aquella capaz de producir una pápula en *prick* de 3 mm (basal). En nuestra experiencia, se puede llevar a cabo sin resultados adversos significativos a concentraciones 10 veces superiores. En casos en los que se sospeche una sensibilidad muy alta, puede iniciarse la PPN a una dilución de 1/10 de la basal.

La provocación nasal también puede realizarse únicamente con la interpretación clínica mediante escalas de síntomas, prescindiendo de la medición con rinometría. De este modo, aunque se pierde precisión a la hora de cuantificar la respuesta, se consigue un ahorro de tiempo y de recursos en la práctica clínica habitual.

Las principales dificultades metodológicas para la realización de la provocación nasal son la esca-

sa variedad de extractos alergénicos elaborados con dicho fin y la ausencia de homogeneidad entre los diferentes fabricantes, lo que dificulta alcanzar una estandarización de la prueba.

## 4.2. Interpretación de los resultados

Los resultados más fiables de la prueba de provocación nasal son los que se obtienen cuando

se combinan los síntomas que el paciente presenta tras la provocación y los cambios en la geometría de las fosas nasales obtenidos mediante rinometría acústica, ambos medidos 15 minutos tras la instilación del alérgeno problemático. Se ha establecido una puntuación para el descenso de volumen y para la sintomatología basada en una escala de síntomas (Tabla 1), alcanzándose la mayor sensibilidad y

**Tabla 1.** Escala de síntomas para interpretación de la PPN. Escala Busquet modificada por Garde

Carencia temporal	0,00	0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,50	0,55	1,15
	(1)	RMB		PRV	LECT	PRV	LECT	PRV	LECT
Alérgeno			SF		1 BU		5 BU		10 BU
Síntoma	Puntos								
<b>Estornudos</b>									
<3	0		0		0		0		0
3-6	1		1		1		1		1
7-10	2		2		2		2		2
>10	3		3		3		3		3
<b>Prurito nasal</b>									
No	0		0		0		0		0
Poco	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucho	3		3		3		3		3
<b>Rinorrea</b>									
No	0		0		0		0		0
Poca	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucha	3		3		3		3		3
<b>Conjuntivitis</b>	1		1		1		1		1
<b>Obstrucción nasal</b>									
Respira normal	0		0		0		0		0
Poca dificultad	1		1		1		1		1
Bastante dificultad	2		2		2		2		2
Mucha dificultad	3		3		3		3		3
<b>Prurito palatino u ótico</b>	1		1		1		1		1
<b>Total síntomas</b>									



especificidad para considerar la PPN como positiva cuando la suma de ambas puntuaciones es igual o superior a 4 ( $S = 91,7\%$  y  $E = 87,5\%$ ) (Tabla 2). Si únicamente se utiliza la escala de síntomas, se precisa una puntuación igual o superior a 5 en dicha escala para considerar la PPN como positiva. En este caso la sensibilidad y especificidad son menores ( $S = 76,4\%$ ,  $E = 84,4\%$ ). Si solo se valora el resultado por rinometría acústica, el mejor punto de corte es un descenso igual o superior al 25% del volumen nasal ( $S = 82,8\%$ ,  $E = 84,3\%$ ).

Una prueba de provocación nasal positiva permite conocer la relevancia del alérgeno y optimizar las medidas de evitación o inmunoterapia alérgeno-específica pautadas. De este modo, en pacientes polisensibilizados en los que la anamnesis no permite discriminar con la suficiente certeza la sensibilización más relevante, como son los casos de sensibilizaciones frente a pólenes que comparten periodos de polinización o pacientes con sensibilizaciones frente a varios alérgenos perennes, la provocación nasal se muestra como herramienta de gran utilidad.

Como alternativa a la realización de PPN, solo quedaría la exposición natural al alérgeno sos-

pechoso. Imposible, en la práctica, en alérgenos inhalantes, excepto en el caso de la sospecha de alergia a animales de pelo. Se ha comprobado la correlación casi perfecta entre PPN valorada mediante síntomas y rinometría acústica y la exposición natural a gato y perro<sup>2</sup>. Otra alternativa, es la exposición al alérgeno sospechado en cámara de inhalación, actualmente fuera del alcance del clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, *et al.* Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018;73(8):1597-608.
2. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, *et al.* Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy*. 2008;63(8):990-6.
3. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, *et al.* A WAO ARIA-GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6:1-17.
4. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, *et al.* An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-15.
5. Forniés MJ. Rinometría acústica y prueba de provocación nasal alérgeno específica en una población pediátrica [tesis doctoral]. Elche: Universitat Miguel Hernández; 2017.
6. Garde Garde J, García Avilés B, Ramírez Hernández M, Mérida Fernández C, Egea Váz-

**Tabla 2.** Puntuaciones de síntomas y de descenso de volumen nasal

Síntomatología		Descenso de volumen nasal	
Síntomas	Puntuación síntomas (PS)	Porcentaje de descenso de volumen	Puntuación volumen (PV)
0	0	<18	0
1-2	1	18-21	1
3-4	2	22-25	2
≥5	3	>25	3

PPN positiva si PS + PV ≥4.

- quez MT. Utilidad de la rinometría acústica en el diagnóstico de pacientes monosensibilizados frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(Supl 1):58.
7. Garde Garde J, Ramírez Hernández M, Mérida Fernández C, Milán Más JM, García Avilés B, Maldonado JR. Utilidad de la rinometría acústica en el diagnóstico de pacientes monosensibilizados frente a *Salsola kali*. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(Supl 1):57.
  8. Garde Garde J, Ramírez Hernández M, Mérida Fernández C, Milán Más JM, García Avilés B, Maldonado JR. Utilidad de la rinometría acústica en el diagnóstico de pacientes afectados de rinitis polisensibilizados a varios alérgenos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(Supl 1):58.
  9. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, *et al*. The skin prick test- European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3:3.
  10. Hervas D, Rodríguez R, Garde J. Role of aeroallergen nasal challenger in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(1):17-22.
  11. Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, Koch BA, Munlin AL, Hardie WD. Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:1020-4.
  12. Martínez A. Prueba de provocación nasal con alérgeno, valorada mediante rinometría acústica, en el diagnóstico de rinitis alérgica en niños sensibilizados a gato y perro [tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2016.
  13. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, *et al*. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:1-250.
  14. Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1266-72.
  15. Moreno Villares JM, García García JJ, Cruz Hernández M, Cruz Martínez O, Mintegi Raso S. M. Cruz. *Manual de Pediatría*. 4.ª edición. Madrid: Ergon; 2018.
  16. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, *et al*. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;99:1008-25.
  17. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, Austin M, Custovic A, DunnGalvin A, *et al*. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy*. 2016;71:1540-51.
  18. Sardón Prado O, Fidalgo Marrón L, González Pérez-Yarza E. Evaluación básica de la función pulmonar en el niño colaborador. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:31-47.
  19. Subbarao P, Brannan JD, Ho B, Anderson SD, Chan HK, Coates AL. Inhaled manitol identifies methacholine-responsive children with active asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:291-8.