

ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN EL ASMA

Juan Fernández-Lahera Martínez, David Romero Ribate,
Carlos Villasante Fernández-Montes

HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes familiares

Es conocida la existencia de una base hereditaria en el asma en la que están implicados múltiples genes. Si hay antecedentes de asma entre los familiares de primer grado del paciente, el riesgo relativo de padecer la enfermedad aumenta. Por ello, es importante interrogarle sobre antecedentes en la familia de asma, alergias, dermatitis atópica o rinoconjuntivitis estacional. En adultos hay que preguntar si tuvieron asma en la infancia⁽¹⁾.

Factores desencadenantes

Los factores desencadenantes favorecen el desarrollo y el empeoramiento de los síntomas en el paciente asmático. El más frecuente es la infección viral (Rhinovirus, Influenza, virus respiratorio sincitial). Otros son el tabaco, inhalación de humos, exposición a sensibilizantes ocupacionales, cambios meteorológicos (humedad, frío), ejercicio físico, emociones intensas, alérgenos alimentarios, menstruación, embarazo, reflujo gastroesofágico y algunos fármacos (p. ej., AINEs o betabloqueantes).

Manifestaciones clínicas

La triada clásica del asma incluye tos, sibilancias y disnea, aunque existe mucha variabilidad en la semiología.

- **Tos:** generalmente no productiva, episódica, puede empeorar por la noche y, a veces, cursa como tos crónica (persiste más de tres semanas, sin causa aparente).
- **Disnea:** se manifiesta al realizar esfuerzos, pudiéndose asociar a sensación de opresión torácica y es especialmente llamativa

en las crisis asmáticas, observándose además, aumento del trabajo respiratorio, espiración alargada con labios semicerrados y pronunciación de frases entrecortadas.

- **Sibilancias:** son debidas a la broncoconstricción y, cuando se acentúan, puede haber autoescucha de pitos, preferentemente nocturnos. Como síntoma aislado, es el que tiene mayor sensibilidad.
- **Dolor torácico:** se percibe como sensación de opresión torácica pero sin características isquémicas ni cortejo vegetativo.
- **Expectoración:** aunque no es muy frecuente, algunos enfermos tienen importante producción mucosa, filante o con formación de característicos tapones mucosos.

Son frecuentes los síntomas nasales como congestión nasal, rinorrea, prurito nasal o estornudos en salvas.

Lo característico de la semiología asmática es su variabilidad temporal, empeora más durante la noche o al inicio del día y tras horas o días puede resolverse espontáneamente o con el tratamiento⁽²⁾. Pueden aparecer todos los síntomas o solo algunos y, con frecuencia, se relacionan con algún desencadenante (ejercicio, frío, alérgeno, infecciones, etc.). Sístek et al estudiaron el valor predictivo positivo y negativo de los síntomas de asma. Dicho valor aumenta cuando se combinan varios síntomas⁽³⁾ (Tabla 1).

Exploración física

En la auscultación pulmonar se aprecian sibilancias, generalmente en espiración aunque, durante las crisis, también aparecen en inspiración. Son el signo más característico del asma. En crisis muy severas puede haber

TABLA 1. Valor diagnóstico de los síntomas en el asma

Síntomas	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Sibilancias	74,7	87,3	12,4	99,3
Sibilancias con disnea	65,2	95,1	23,9	99,1
Opresión torácica	49,3	86,4	8	98,6
Disnea en reposo	47,1	94,9	18	98,7
Disnea con el ejercicio	69,3	75,7	6,4	99
Disnea nocturna	46,2	96	21,5	98,7
Tos nocturna	49,3	72,3	4,1	98,4
Tos crónica	21,5	95,2	9,6	98,1
Expectoración crónica	22,7	93,3	7,5	98,1

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. (Modificado de Sistek y cols.).

silencio auscultatorio. Si hay secreciones también podrían escucharse roncus que pueden desaparecer por movilización de las mismas con la tos. Las crisis asmáticas cursan con taquipnea, taquicardia, tiraje por la utilización de músculos accesorios, espiración prolongada y, a veces, el paciente adquiere la típica posición semisentada o en trípode.

A nivel extrapulmonar, se debe explorar la cavidad nasal para descartar la presencia de pólipos o rinitis. También es necesaria la exploración cutánea porque puede cursar con dermatitis atópica en forma de eccemas o placas de liquen en diferentes localizaciones como fosa poplítea, flexuras, cuello o tobillos. Dado el carácter variable de la enfermedad, la exploración física puede ser desde muy florida a normal.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Curva flujo-volumen

La espirometría sigue siendo la piedra angular sobre la que se basa el diagnóstico y seguimiento del asma, siendo una prueba imprescindible, que todavía no ha podido ser sustituida por otra.

Los resultados de la espirometría tienen utilidad fundamental en el diagnóstico y se-

guimiento del asma, así como para valorar la gravedad y la progresión en el tiempo de las alteraciones ventilatorias.

En el caso de los pacientes con asma, el patrón más característico que podemos encontrar es el de un patrón obstructivo con un descenso del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC (inferior al 0,7), con una CVF normal o, incluso, elevada, si bien este hallazgo no es constante y podemos encontrar patrones dentro de la normalidad en los períodos intercrisis. En los trastornos obstructivos, la curva flujo-volumen típicamente muestra una morfología cóncava. El cambio más precoz generalmente asociado a la obstrucción de la pequeña vía aérea es el enlentecimiento en la porción terminal del espirograma, que se traduce cuantitativamente en una mayor reducción de los flujos instantáneos y mesoespiratorios (FEF_{25-75%}). No obstante, estas alteraciones no son específicas de las enfermedades de la pequeña vía aérea.

En la figura 1 podemos apreciar los diferentes patrones patológicos en los resultados de la espirometría.

Test broncodilatador

La prueba broncodilatadora refleja la existencia de reversibilidad bronquial. Se considera una prueba broncodilatadora positiva si

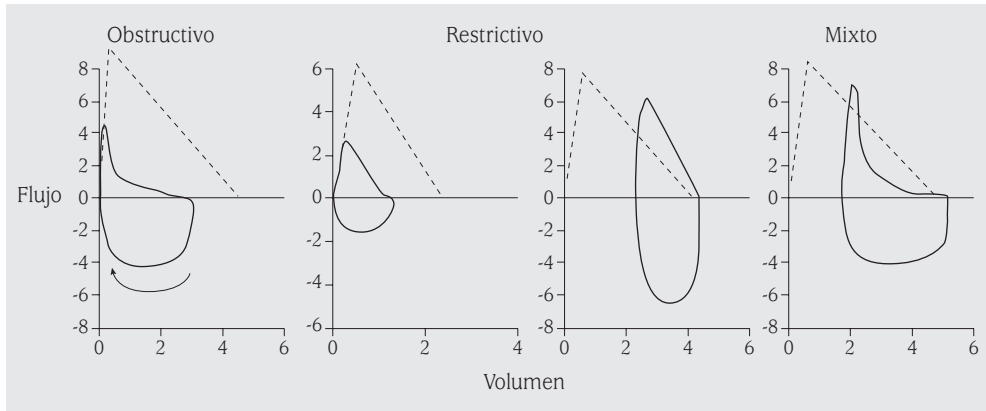


FIGURA 1. Patrones patológicos en la curva de flujo-volumen. (Tomada de L. Puente Maestu y J. García De Pedro).

el incremento del FEV₁ o de la FVC es mayor de 200 ml y superior al 12 % con respecto al previo tras la inhalación de un β_2 agonista de acción corta o bien tras el tratamiento durante 2 semanas con corticoides orales (40 mg/día de prednisona) o hasta 8 semanas con corticoides inhalados.

Un patrón obstructivo con un test de broncodilatador positivo, en el contexto de una clínica compatible es diagnóstico de asma si no se demuestra otra alternativa etiológica como en algunos casos de EPOC (fenotipo EPOC-asma). Si el test es negativo no descarta el diagnóstico, necesitando realizarse otras pruebas.

Peak flow o flujo pico máximo (FEM)

Su papel, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento del asma, es importante, aunque se debe recordar siempre que no se trata de una prueba que pueda sustituir en ningún caso a la espirometría.

En una curva flujo-volumen, obtenida mediante espirometro, equivale al vértice superior de la curva espirométrica y expresa el estado de las vías respiratorias de calibre grande, no las de pequeño calibre. Una variación en los valores del FEM mayor del 20 % es indicador de variabilidad y sugerente de asma.

A la hora de utilizar valores de referencia, los de elección son los que se comparan con los obtenidos en el paciente en fase estable.

En caso de no disponer de ellos, se compara con valores de referencia poblacionales. En el caso de España los más utilizados son los de Cobos, Reverté y Liñán⁽⁴⁾ o Gregg y Nunn⁽⁵⁾.

Existe una buena correlación entre FEM y FEV₁ (alrededor de $r: 0,8$). No obstante, el FEM es menos sensible al cambio, de tal modo que se ha observado, en ocasiones, cómo el FEV₁ desciende con más precocidad que el FEM al inicio de una crisis.

Test de provocación bronquial

Las pruebas de provocación bronquial (PPB) permiten verificar la presencia o ausencia de HRB. Se clasifican según el estímulo utilizado, en específicas (alérgenos o agentes ocupacionales) e inespecíficas (agentes farmacológicos o estímulos físicos). Nos centraremos en la provocación bronquial inespecífica, debido a la limitación de extensión del capítulo y su uso habitual en la práctica clínica.

En la tabla 2 se resumen los principales agentes utilizados para las PPB. Los métodos directos incluyen los fármacos que actúan directamente sobre las células efectoras, fundamentalmente el músculo liso bronquial, mientras que los estímulos indirectos actúan sobre células capaces de liberar mediadores que provocan broncoconstricción.

Aunque es característica del asma, la hiperrespuesta bronquial (HRB) puede obser-

TABLA 2. Diferentes estímulos utilizados en las pruebas de provocación bronquial

1. Métodos directos

- Metacolina
- Histamina
- Manitol
- Prostaglandinas

2. Métodos indirectos

2.1. Estímulo físico:

- Ejercicio físico
- Respiración voluntaria isocapnica simple

2.2. Estímulo farmacológico:

- Adenosina monofosfato (AMP)
- Propranolol
- Quininas
- Factor activador de plaquetas
- Ozono
- Aspirina
- Alérgenos

Modificado de Cisneros y cols.

varse en diferentes procesos, incluso en un 10 % de sujetos no asmáticos ni atópicos.

La interpretación se lleva a cabo relacionando la intensidad del estímulo y la respuesta observada mediante la construcción de una curva dosis-respuesta (CDR). La respuesta broncoconstrictora se mide generalmente con la PD₂₀ (o PC₂₀), que expresa la dosis (o concentración) de fármaco capaz de provocar un descenso en el FEV₁ del 20 %. Se considera una prueba negativa cuando la PC₂₀ > 16 mg/ml. Este punto de corte nos permite discriminar entre la presencia o ausencia de HRB en el sujeto, pero la PD₂₀ no siempre resulta ser el parámetro más adecuado para valorar la gravedad del asma, pues no mide la intensidad de la respuesta y mantiene una relación imprecisa con la expresión clínica⁽⁶⁾. En el caso de la prueba con manitol se calcula el PD₁₅ (dosis que provoca un descenso del 15 % del FEV₁).

Los asmáticos presentan una PD₂₀ con una concentración menor de 8 mg/dl, mientras en muchos no asmáticos la concentración necesaria es mayor de 16 mg/dl. Entre estos dos niveles es difícil diferenciar entre asmáticos y no asmáticos.

La provocación bronquial inespecífica posee un elevado valor predictivo negativo, lo que significa que resulta más útil para descartar el diagnóstico de asma que para confirmarlo siendo, por tanto, su indicación principal el excluir asma cuando existe sospecha clínica y la espirometría es normal. También puede alcanzar una elevada rentabilidad en su confirmación si se acompaña de una alta sospecha clínica: podemos considerar que, en presencia de síntomas sugerentes, una PC₂₀ < 1 mg/ml (considerada un grado de HRB moderada) alcanza una especificidad y un VPP cercano al 100 %.

Algunos estudios han sugerido la utilidad de la hiperrespuesta bronquial como guía para adecuar el tratamiento en el seguimiento del asma⁽⁷⁾.

MEDIDA DE LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA

Espujo inducido

A partir de la década de 1990, se comienza a desarrollar esta técnica, en la que se obtiene una muestra de espujo mediante la inhalación de suero salino hipertónico.

Se ha constatado que la muestra obtenida tiene buena correlación con las obtenidas mediante lavado broncoalveolar y se ha integrado como una prueba a realizar en determinados casos⁽⁸⁾.

Su aplicación, sin embargo, todavía es limitada, debido principalmente a que su realización es laboriosa y precisa de una importante preparación del técnico y su estudio posterior no está mecanizado, siendo necesario un recuento manual.

A lo largo de los años se ha conseguido una estandarización de la técnica, y se ha comprobado en diferentes estudios que existen dife-

rencias entre sujetos sanos, pacientes con otras enfermedades respiratorias y asmáticas, y que el número de eosinófilos en esputo se incrementa en los enfermos en peor situación clínica^(9,10).

Existen trabajos en los que se propone un posible papel como guía para ajuste de tratamiento, con menor dosis de corticoides acumulada y menor tasa de hospitalizaciones^(9,11). También se conocen propuestas de fenotipado como se exponen más adelante.

Fración exhalada de óxido nítrico (FeNO)

El óxido nítrico es un radical libre endógeno presente en la vía aérea. La FeNO refleja la inflamación eosinofílica de la vía aérea, aunque no existe suficiente consenso en cuanto a su relación con el número de eosinófilos en esputo⁽¹²⁾. La forma en la que el componente alveolar y el componente bronquial contribuyen en la FeNO se explica por el llamado modelo bicompartimental⁽¹³⁾.

La liberación de NO en cada punto de la vía aérea sería proporcional a la diferencia de concentración del gas entre la pared y luz bronquial, siguiendo la ley de Fick.

Con el objeto de estandarizar el procedimiento de obtención de FeNO, se publicó en el año 2005 un documento conjunto por parte de la ATS y la ERS⁽¹⁴⁾.

Habitualmente se utilizan equipos de quimioluminiscencia para la detección de la partícula, si bien en los últimos años han aparecido en el mercado equipos portátiles que permiten la medición de FeNO ambulatorio y en el domicilio del paciente, que funcionan con un sensor electroquímico.

Debemos tener en cuenta que existen diversos factores que pueden influir en el resultado de la prueba: ejercicio físico previo, ciertos alimentos, consumo de tabaco, o algunos medicamentos, incluyendo el tratamiento con corticoides⁽¹⁵⁾.

El estudio en población española de Calaf N y cols. estableció que una concentración de FeNO inferior a 20 ppb se encuentra dentro del margen de referencia⁽¹⁶⁾. Habitualmente se consideran como patológicos niveles por

encima de 25-30 ppb en los sensores por quimioluminiscencia y mayores de 35 ppb en los electroquímicos. Valores de FeNO alto (> 50 ppb) indican que es muy probable la presencia de inflamación eosinofílica de las vías aéreas y una posible buena respuesta a corticoides.

Existen varios estudios que intentaron establecer valores de FeNO según los cuales realizar el control y monitorización del tratamiento de un paciente asmático⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, no existe una relación estandarizada entre los valores de FeNO y la actitud terapéutica a tomar que se pueda utilizar hoy día en la práctica clínica de forma sistemática. Aun así, resulta muy útil unida a otras herramientas más convencionales, especialmente en pacientes mal controlados.

Inicialmente, se consideró que la FeNO se producía en las vías aéreas de mayor calibre. Sin embargo, esta concepción se ha modificado parcialmente al comprobar que, tanto los alvéolos como las vías aéreas de conducción tienen capacidad de producir NO. La medición de FeNO en exhalaciones a diferentes flujos constantes permite distinguir entre el NO originado en las vías respiratorias centrales y el procedente de las vías aéreas pequeñas⁽¹⁸⁾.

Existen indicios de que algunos grupos concretos de enfermos con asma podrían tener niveles elevados en la concentración alveolar de NO (Calv, NO), por ejemplo, se ha descrito que la Calv, NO es superior en los asmáticos con síntomas nocturnos que en los asmáticos sin clínica nocturna o en los controles⁽¹⁹⁾.

Otros biomarcadores

Existe un creciente interés en el estudio de biomarcadores en el aire exhalado que ayuden a caracterizar mejor los fenotipos de la enfermedad y permitan monitorizar el curso y la respuesta terapéutica. Estos biomarcadores son reflejo de la inflamación, principalmente derivados de procesos de estrés oxidativo y/o de fenómenos de remodelado. La complejidad de la base patogénica del asma hace suponer que disponer de un solo biomarcador (como en el caso de la troponina para el infarto de

miocardio) sea insuficiente para abarcar su heterogeneidad y precisemos un panel de biomarcadores.

El marcador más estudiado ha sido el pH, evidenciándose en algunos estudios valores más bajos en los pacientes asmáticos que en la población general⁽²⁰⁾. En algunos casos incluso se ha llegado a observar una relación entre un pH más bajo con valores menores de FEV₁⁽²¹⁾. También se han relacionado descensos en el pH con peor control del asma eosinofílica, similar al significado del FeNO elevado⁽²²⁾.

Algunas proteínas que también se han encontrado en el condensado exhalado de asmáticos y que son marcadores de estrés oxidativo son cisteinil leucotrieno (sobre todo en asma inducida por AINE), leucotrieno B₄, 8-isoprostano (principalmente, en asma inducida por ejercicio), endotelina-1, interleucinas 6 y 8 (IL6, IL8) y factor de necrosis tumoral alfa. Además, se han aislado otras proteínas no inflamatorias como actina, citoqueratina, albúmina y hemoglobina. Otros componentes estudiados en el condensado exhalado son peróxido de hidrógeno (H₂O₂), CO exhalado y etano. Todavía no existe una completa estandarización en el manejo de las muestras y su interpretación⁽²³⁾.

También están en estudio otras proteínas cuya elevación se podría atribuir a un componente sistémico en la enfermedad, como la proteína catiónica del eosinófilo o la periostina (derivada de IL-13) en plasma y la bromotirosina, N-metilhistamina, leucotrienos E₄ o F₂ isoprostanos en orina^(23,24).

OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Análisis de sangre

En algunos asmáticos están elevados los eosinófilos y, en caso de disnea con mala respuesta al tratamiento, podría existir anemia.

Pruebas de imagen

La radiografía del tórax suele ser normal pero se recomienda realizar para descartar otras patologías asociadas. Los hallazgos más

frecuentes son hiperinsuflación pulmonar, engrosamiento de las paredes bronquiales y aumento leve de la vascularización. La radiografía de senos paranasales está indicada cuando existen síntomas rinosinusales. Con la TAC del tórax se pueden encontrar anomalías asociadas como bronquiectasias, bronquiolitis, alteraciones vasculares o compromiso de la vía aérea central. Las guías actuales recomiendan su realización en los casos de asma de difícil control.

Lavado broncoalveolar y biopsia bronquial

Su realización queda limitada al campo de la investigación y a casos específicos de pacientes con diagnóstico previo de asma de difícil control en los que se sospechen comorbilidades o enfermedades respiratorias alternativas.

PRUEBAS DE SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA

En pacientes con asma persistente se recomienda evaluar la existencia de posibles alérgenos implicados en su patogenia.

Estudio alergológico *in vivo*: pruebas cutáneas o *prick test*

Es la prueba inicial de aproximación. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) desencadenada por los aeroalergenos. Se administran en la epidermis de los antebrazos extractos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*), epitelios de animales (perro, gato), cucarachas (*Blatella orientalis*, *Blatella germánica*), pólenes (ciprés, plátano de sombra, olivo, mezcla de gramíneas, artemisia, perietaria, salsola) y hongos (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*). La prueba es positiva cuando se forma una pápula de más de 3 mm de diámetro. Esta prueba tienen alta sensibilidad, alto valor predictivo y muestra buena correlación con otras pruebas diagnósticas *in vitro* o de provocación. Además, es rápida, bastante segura y barata. No obstante, los resultados pueden estar influenciados por variables como edad, variacio-

nes estacionales, dermatografismo, fármacos y reactividad cruzada entre alérgenos⁽²⁵⁾.

Estudio alergológico *in vitro*

- **Ig E total:** se determina mediante ensayo inmunoquímico. Su valor puede estar elevado, además de en enfermedades alérgicas, en parasitosis, infecciones, enfermedades inflamatorias, neoplasias o inmunodeficiencias. Por tanto, es poco específica.
- **Ig E específicas:** la medición de la IgE específica es menos sensible que los test cutáneos pero más específica, también más cara, más segura y no interfiere la toma de fármacos. La elección de los alérgenos a testar tiene que estar basada en la historia clínica, ya que su determinación indiscriminada disminuye su valor diagnóstico o pronóstico. Algunos individuos, aunque tengan elevados sus valores, pueden estar asintomáticos. Están especialmente indicadas en pacientes con eccema o con dermatografismo⁽²⁶⁾.

Como conclusión, ambas pruebas determinan la existencia de sensibilización a los alérgenos, pero no predicen su trascendencia clínica y, por tanto, se necesita realizar una exhaustiva anamnesis.

NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Evaluación de la pequeña vía aérea en asma grave

El estudio de la pequeña vía aérea (VAP) en el asma ha presentado un interés creciente en los últimos años, debido a la evidencia de su contribución a la resistencia total de las vías respiratorias^(27,28).

Sabemos que, en el asma, independientemente de su gravedad, existe inflamación, obstrucción y remodelado que afecta a todo el tracto respiratorio⁽²⁹⁾ y que el volumen total y la superficie combinada de la VAP es mucho mayor que el volumen y la superficie de las vías aéreas centrales⁽³⁰⁾.

Una nueva prueba que nos puede indicar la existencia de inflamación en la vía aérea

distal es el cálculo del componente alveolar en la fracción exhalada de óxido nítrico, que se comenta en dicho apartado de este capítulo.

Se han desarrollado dos técnicas que aportan información sustancial acerca de la posible alteración de la VAP, que analizamos a continuación:

Oscilometría de impulsos

La determinación de la resistencia del sistema respiratorio mediante la técnica de oscilación forzada (u oscilometría de impulsos) constituye una técnica que está ganando cada vez más aceptación⁽³¹⁾. Resumidamente, este procedimiento consiste en aplicar presiones en la boca de un sujeto, mediante un generador de impulsos, mientras respira a través de una boquilla.

Mientras el paciente respira a través del equipo, se mide la presión y flujo en la boca, y se registra cada frecuencia, lo que permite determinar la impedancia respiratoria (Z) del sujeto, que corresponde a la suma de todas las fuerzas que se oponen a los impulsos de presión (oscilaciones) y consta de dos componentes: la resistencia (R) y la reactancia (X).

La diferencia entre la resistencia de baja y de alta frecuencia ($R [5 \text{ Hz}] - R [20 \text{ Hz}]$) corresponde a la resistencia de las vías aéreas periféricas (R_p). En un sujeto normal no existe dependencia de la frecuencia de la resistencia. Por el contrario, la dependencia de la frecuencia de la resistencia, pone de manifiesto la existencia de una obstrucción de la VAP.

Además de su utilidad para la detección específica de la obstrucción de la VAP, la técnica de la oscilación por impulsos permite diferenciar niveles de gravedad del asma⁽³²⁾ (Fig. 2) y resulta muy sensible al efecto de los broncodilatadores, tanto en adultos como en niños de muy corta edad⁽³³⁾.

Lavado de nitrógeno

Se ha descrito que los enfermos con un mal control del asma, atribuido a una mayor actividad inflamatoria en las vías aéreas distales, tienen un aumento del volumen de cierre y de

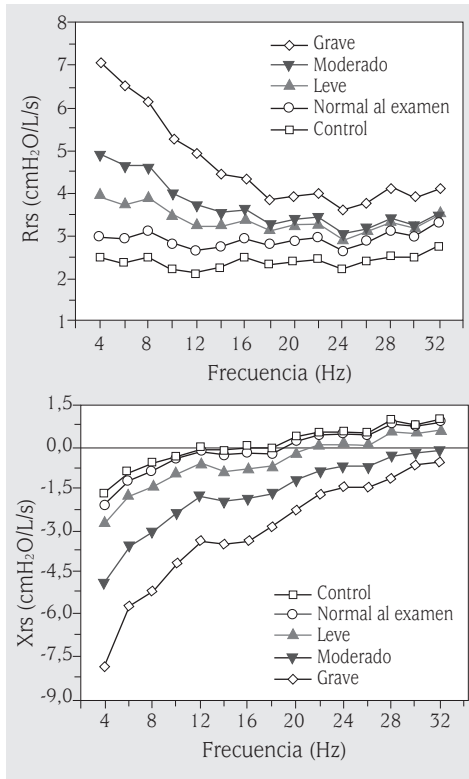


FIGURA 2. Comportamiento de la resistencia (Rrs) y de la reactancia del sistema respiratorio (Xrs) durante una prueba de oscilación forzada en función de los niveles de gravedad del asma. (Tomado de Cavalcanti y cols.).

la pendiente de la fase III de la curva del lavado del nitrógeno⁽³⁴⁾.

Más recientemente, se ha desarrollado un nuevo método de lavado del nitrógeno por respiración múltiple, que permite determinar dos parámetros: el índice de heterogeneidad de la ventilación conductiva (*Scond*) y el índice de heterogeneidad de la ventilación acinar (*Sacin*).

Aunque la información disponible todavía es limitada, estos dos parámetros resultan muy sensibles en la detección del efecto de intervenciones terapéuticas dirigidas al territorio que representan. En concreto, la existencia de un *Sacin* alterado permite identificar a asmáticos que responden mejor a corticoides inhalados en partículas extrafinas, que actúan de forma más selectiva sobre la VAP⁽³⁵⁾.

TABLA 3. Comparación de la precisión en el diagnóstico entre diferentes técnicas

Técnica	Pacientes correctamente identificados
Nariz electrónica	96 %
FeNO	98,5 %
Espirometría	96 %
Nariz electrónica + FeNO	99,1 %
Nariz electrónica + espirometría	99,1 %
FeNO + espirometría	98,5 %

Precisión en el diagnóstico de asma comparando técnicas de forma individual y combinada, incluyendo la nariz electrónica. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. (Modificado de Montuschi y cols.).

Nariz electrónica

Se trata de una técnica no invasiva encaminada al estudio de los compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aire exhalado mediante una micromatriz de nanosensores, en base a su capacidad odorífera.

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento son esperanzadores, habiendo demostrado una buena capacidad en el diagnóstico correcto de los pacientes asmáticos, incluso del patrón celular predominante y de su grado de control⁽³⁶⁾.

También permitiría discriminar entre pacientes EPOC y asmáticos (con o sin reversibilidad en la obstrucción)⁽³⁷⁾.

Cabría destacar el estudio de Montuschi y cols., en el que se objetivaron excelentes resultados en el diagnóstico de pacientes con asma leve mediante la combinación de diferentes técnicas, incluyendo la nariz electrónica⁽³⁸⁾ (Tabla 3).

De modo semejante al condensado de aire exhalado, la falta todavía de una adecuada estandarización y problemas metodológicos, entre otros, hacen que todavía no sea una técnica aplicable en la práctica habitual actualmente.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Definimos el asma como una *enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias*,

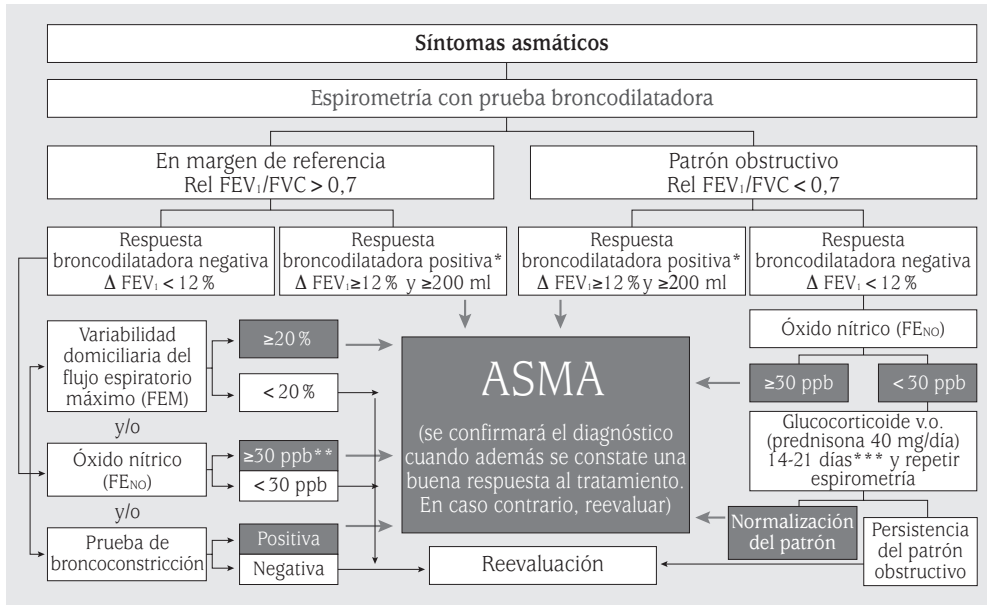


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico del asma. Guía GEMA 2009.

en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

Por lo tanto, debemos tener en cuenta que, ante un paciente con sospecha clínica de asma, es necesario tratar de obtener unas pruebas funcionales respiratorias que sean compatibles para poder confirmar el diagnóstico. En la figura 3 podemos observar el algoritmo diagnóstico de la guía española para el manejo del asma (GEMA) 2009, en donde las pruebas de función respiratoria (PFR), especialmente la espirometría, son la piedra angular de la misma⁽³⁹⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La ausencia de especificidad, tanto de los síntomas como de las pruebas diagnósticas, dificulta a veces realizar el diagnóstico. En la tabla 4, se resumen las principales entidades que nos plantean el diagnóstico diferencial y en la tabla 5, las diferencias entre asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Como indican algunos estudios, la complejidad del diagnóstico hace que, en ocasiones, esta enfermedad esté infradiagnosticada y, en otras, supradiagnosticada. Esto puede ser debido a que el paciente no consulte o infraestime sus síntomas o a la hora de realizar el diagnóstico, se atribuyan los síntomas a otros procesos (gripe, bronquitis, tabaquismo, etc.), no se realicen pruebas objetivas de función pulmonar, no se contemplen otros diagnósticos diferenciales o no se compruebe si existe una buena respuesta al tratamiento^(40,41).

FENOTIPOS ASMÁTICOS

El asma es un trastorno crónico cuya expresión clínica es muy heterogénea por la interacción de caracteres genéticos y ambientales y por la variabilidad de respuesta a los tratamientos. Por este motivo es probable que se trate de un síndrome más que de una enfermedad⁽⁴²⁾. En los últimos años se ha hecho un esfuerzo en diferenciar distintos fenotipos en base a características inflamatorias, clínicas, función pulmonar, radiológicas, desencadenantes, respuesta al tratamiento y pronóstico. El fenotipo se define por las propiedades visibles de un organismo

TABLA 4. Diagnóstico diferencial del asma

Enfermedades que cursan con obstrucción bronquial

- Localizadas
 - Tumor endobronquial
 - Obstrucciones traqueales (tumores, anillos traqueales)
 - Traqueobroncomalacia
 - Inhalación de cuerpos extraños
- Difusas
 - EPOC
 - Bronquiectasias
 - Fibrosis quística
 - Bronquiolitis obstructivas
 - Aspergilosis broncopulmonar alérgica
 - Síndromes eosinofílicos pulmonares
 - Otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Enfermedades que cursan sin obstrucción bronquial

- Reflujo gastroesofágico
- Disfunción de las cuerdas vocales
- Síndrome de hiperventilación
- Bronquitis eosinófila
- Disneas funcionales
- Embolismo pulmonar
- Insuficiencia cardiaca congestiva

que son consecuencia de la interacción del genotipo y los factores ambientales. Todavía no se conoce en profundidad la relación de estos fenotipos con los más de 100 genes (genotipo) implicados en el desarrollo de la enfermedad.

A continuación se expone una breve revisión sobre diferentes fenotipos asmáticos⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ (Tabla 6).

Fenotipos inflamatorios

- *Eosinofílico*: caracterizado por la elevación de los eosinófilos en el esputo o en las biopsias bronquiales (eosinófilos > 3% y neutrófilos < 61%). Es frecuente la ato-

pía. No se asocia con el tabaquismo. Se correlaciona con el óxido nítrico exhalado. Son frecuentes las exacerbaciones pero la respuesta a los corticoides y el pronóstico suelen ser buenos.

- *Neutrofílico*: no se asocia con la atopia pero sí con el tabaquismo, infecciones, irritantes y factores ocupacionales. El porcentaje celular es eosinófilos < 3% y neutrófilos > 61%. Es más frecuente en mujeres obesas. Tiene menor número de exacerbaciones que el eosinofílico pero la respuesta al tratamiento y el pronóstico son peores⁽⁴⁶⁾.
- *Paucigranulocítico*: no hay predominio celular. Frecuente en el asma intermitente o bien controlada. Tiene buen pronóstico. Se deben considerar diagnósticos alternativos.

Fenotipos relacionados con el tipo de desencadenante

- *Alérgico*: es el tipo de asma más frecuente, producido por aeroalergenos mediados por IgE. Tiene componente familiar y suele debutar en la infancia con predominio masculino. Se puede acompañar de rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. En contraposición, el *asma no alérgica* no tiene sensibilización a neuroalergenos, predomina en mujeres de edad adulta y se caracteriza por mayor gravedad, presencia de sinusitis, poliposis nasal, intolerancia a AINE y un curso clínico más desfavorable.
- *Asma ocupacional*: provocada por inhalación de agentes químicos u orgánicos inhalados en el trabajo. La patogenia puede ser inmunológica (reacción de hipersensibilidad por IgE) o no inmunológica (exposición a altas concentraciones de agentes irritantes).
- *Asociada al tabaquismo*: favorece las exacerbaciones y un mayor deterioro de la función pulmonar. Responden peor a los corticoides aunque se ha descrito un posible mayor efecto de los antileucotrienos y/o anticolinérgicos.
- *Asma desencadenada por fármacos*: el asma puede ser inducida por algunos fármacos

TABLA 5. Diagnóstico diferencial entre asma y EPOC

	Asma	EPOC
Edad de inicio	Cualquier edad, con frecuencia en la infancia	Mayores de 40 años
Factores de riesgo:		
– Genético	Frecuente	Ocasional (déficit α_1 -antitripsina)
– Género	Similar, variable con edad	Predominio en varones
– Tabaquismo	Variable	Prácticamente siempre
– Alergia	Frecuente	Raro
Antecedentes familiares	Frecuente historia de alergia, asma	No valorable
Enfermedades asociadas	Rinitis, conjuntivitis, dermatitis	Poco frecuentes
Variabilidad de síntomas	Muy variables	Poco variables
Tos y expectoración	Menos frecuente	Frecuente en bronquitis crónica
Disnea con el ejercicio	Variable	Predecible y progresiva
Síntomas nocturnos	Frecuentes	Menos frecuentes
Sibilancias	Frecuentes	Menos frecuentes
Reversibilidad de la obstrucción	Significativa	Habitualmente no significativa
Volúmenes pulmonares	Frecuentemente normales	Frecuentemente incrementados
Difusión pulmonar	Normal	A veces descendida
Test alérgicos	Frecuentemente positivos	Frecuentemente negativos
Laboratorio	IgE elevada, eosinofilia	Puede aparecer poliglobulia
Radiografía del tórax	Normal o insuflación	Insuflación, poca vascularización (enfisema)
Espujo	Eosinofilia	Neutrofilia
FENO	Frecuentemente elevado	Normal
Respuesta a esteroides	Muy buena	Indeterminada o variable
Respuesta a broncodilatadores	Buena	Variable

como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Su prevalencia en adultos se estima en un 10-20%. Se caracteriza por afectar más a mujeres jóvenes con baja prevalencia de atopia, con eosinofilia, rinosinusitis, pólipos nasales y asma de difícil control. El mecanismo desencadenante se ha relacionado con el metabolismo de los eicosanoides debido a una sobreexpresión a los cisteinil-leucotrienos. Otros fármacos desencadenantes pueden ser los inhibidores de la enzima

conversora de la angiotensina y los beta-bloqueantes.

- *Otros desencadenantes:* menstruación, ejercicio físico (asma inducida por esfuerzo) e infecciones.

Fenotipos basados en características clínicas y funcionales

- *Edad de comienzo:* el inicio *precoz* (antes de los 12 años) presenta más antecedentes familiares, atopia, eccema y mejor función pulmonar que el de inicio *tardío*, que ade-

TABLA 6. Fenotipos en asma

criterio de clasificación	Fenotipos
1. Fenotipos según el tipo de inflamación	- Eosinofílico - Neutrofílico - Paucigranulocítico
2. Fenotipos relacionados con el tipo de desencadenantes	- Alérgico - Ocupacional - Tabaco - Fármacos - Menstruación - Ejercicio - Infecciones
3. Fenotipos basados en características clínicas y funcionales	- Edad de comienzo: precoz o tardía - Estadio de gravedad y de control - Con frecuentes exacerbaciones - Asma casi fatal - Resistente a esteroides. Asma refractaria - Con obstrucción crónica al flujo aéreo (remodelado) - Respuesta broncodilatadora: positiva o negativa - Fenotipo asma-obesidad
4. Fenotipos radiológicos	- Bronquiectasias - Engrosamiento de las paredes bronquiales - Atrapamiento aéreo

Modificado de Nair y cols.

más se exacerba más, desarrolla remodelado y puede asociar rinosinusitis y pólipos nasales.

- *Asma definida por la gravedad* (intermitente, persistente leve, moderada o grave) y el *control* (bien, parcial o mal controlada). El asma grave se relaciona con menos atopia, peor función pulmonar y antecedentes de neumonías.
- *Asma con predisposición a las exacerbaciones*: asociada con tabaquismo, obstrucción crónica al flujo aéreo, mal control del asma, mala adherencia al tratamiento y comorbilidades (obesidad, sinusitis, intolerancia a los AINEs, reflujo gastroesofágico y patología psiquiátrica). Se reconoce otro

fenotipo con asma grave que precisa ingreso en cuidados intensivos (*asma casi fatal*).

- *Asma resistente a esteroides. Asma refractaria*: hasta un 10% de los asmáticos muestran escasa respuesta a esteroides, desarrollando repetidas exacerbaciones. Se han sugerido varios mecanismos fisiopatológicos (vía metabólica, alteraciones del receptor). Es característico el predominio neutrofílico en el esputo y el aumento de la concentración de óxido nítrico alveolar⁽⁴⁷⁾.
- *Asma con obstrucción crónica al flujo aéreo-remodelado*: en el curso de la enfermedad se puede desarrollar una obstrucción crónica fija o irreversible atribuida al remodelado bronquial (hiperplasia de la mucosa

bronquial, proliferación de los miofibroblastos y engrosamiento del músculo liso). Es más frecuente en la edad adulta, sexo masculino, etnia negra, tabaquismo actual o pasado, sensibilidad al ácido acetilsalicílico y larga duración de la enfermedad⁽⁴⁸⁾.

- *Respuesta broncodilatadora*: la respuesta positiva tras la inhalación de un beta adrenérgico parece que podría asociarse con un menor descenso del FEV₁ y una mejor evolución clínica.
- *Fenotipo asma-obesidad*: en general tiene más síntomas, más comorbilidades y peor control.

Fenotipos radiológicos

Mediante tomografía computarizada multi-detector con *software* específico se han identificado tres fenotipos radiológicos: *bronquiectasias*, *engrosamiento de las paredes bronquiales* y *atrapamiento aéreo*. Estos hallazgos radiológicos se asocian con una mayor duración del asma, antecedentes de infecciones, elevación de neutrófilos en la vía aérea, descenso de la función pulmonar, atopia y enfermedad de vía aérea pequeña.

Análisis de grupos (*clusters*)

Finalmente, se han publicado trabajos interesantes que, empleando la metodología de los *clusters*, diferencian los grupos de pacientes en función de la presencia o no de atopia, gravedad de los síntomas, sexo, edad de comienzo de la enfermedad, tipo de inflamación predominante, pruebas funcionales y grado de reversibilidad^(49,50).

En definitiva, el interés por clasificar en fenotipos se basa en diferenciar subtipos más homogéneos que tengan implicaciones en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Se necesita investigar biomarcadores característicos de cada grupo. En ocasiones los pacientes muestran características que se solapan y son comunes entre varios fenotipos.

Como conclusión: para el diagnóstico del asma no existe una prueba única, *gold estándar* y por ello necesitamos fundamentarlo en

tres pilares. El primero es la sospecha clínica inicial, seguido de la demostración de la existencia de obstrucción reversible o variable, hiperrespuesta bronquial e inflamación de la vía aérea y, finalmente, comprobar que se produce una buena respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 1749-65.
2. Cisneros Serrano C, López Viña A, Ramírez Prieto MT, Almonacid Sánchez C. Asma. En: De Miguel J, Álvarez- Sala R (eds.). *Manual de Neumología Clínica*, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 117-32.
3. Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults.* *Eur Respir J.* 2001; 17 (2): 214-9.
4. Cobos Barroso N, Reverté Bover C, Liñán Cortés S. Assessment of 2 portable peak expiratory flow meters and reference values for students 6 to 16 years of age. *An Esp Pediatr.* 1996; 45 (6): 619-25.
5. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ.* 1989; 298: 1068-70.
6. Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140 (2): 350-7.
7. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1043-51.
8. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152 (1): 53-8.
9. Meijer RJ, Postma DS, Kauffman HF, Arends LR, Koëter GH, Kerstjens HAM. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32 (7): 1096-103.

10. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9347): 1715-21.
11. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006; 27 (3): 483-94.
12. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (9): 1175-9.
13. Jörres R. Modeling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J*. 2000; 16: 555-60.
14. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the online and off line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 912-30.
15. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153 (1): 454-7.
16. Calaf N, De Lerna JB, Feixas T, et al. Exhaled nitric oxide: reference values in healthy adults. *Arch Bronconeumol*. 2004; 40 (Suppl 2): 66.
17. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (4): 453-9.
18. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol*. 1998; 85 (2): 653-66.
19. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J*. 2002; 20 (4): 841-5.
20. Accordino R, Visentin A, Bordin A, Ferrazzoni S, Marian E, Rizzato F, et al. Long-term repeatability of exhaled breath condensate pH in asthma. *Respir Med*. 2008; 102: 377-81.
21. Liu L, Teague WG, Erzurum S, Fitzpatrick A, Mantri S, Dweik RA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP). Determinants of exhaled breath condensate pH in a large population with asthma. *Chest*. 2011; 139 (2): 328-36.
22. Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2011; 4: 77-86.
23. Erzurum SC, Gaston BM. Biomarkers in asthma: a real hope to better manage asthma. *Clin Chest Med*. 2012; 33 (3): 459-71.
24. Zhou M, Liu Y, Duan Y. Breath biomarkers in diagnosis of pulmonary diseases. *Clin Chim Acta*. 2012; 413 (21-22): 1770-80.
25. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. *Allergy*. 2005; 60 (10): 1287-300.
26. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. 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*. 2005; 42: 197-202.
27. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72 (3): 1016-23.
28. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157 (2): 447-52.
29. Tulic MK, Hamid Q. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Clin Chest Med*. 2006; 27 (1): 41-52.
30. Ramos-Barbón D, Parra-Arrondo A. Inflammation and remodeling of the distal airways: studies in humans and experimental models. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (Suppl 2): 2-9.
30. Tulic MK, Hamid Q. The role of the distal lung in asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002; 23 (4): 347-59.
31. Álvarez Puebla MJ, García Río F. Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (Supl 2): 10-6.
32. Sutherland ER, Martin RJ, Bowler RP, Zhang Y, Rex MD, Kraft M. Physiologic correlates of distal lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2004; 113 (6): 1046-50.
33. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 148 (1-2): 179-94.
34. Bourdin A, Paganin F, Préfaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy*. 2006; 61 (1): 85-9.
35. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory

- aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 340-6.
36. Ibrahim B, Basanta M, Cadden P, et al. Non-invasive phenotyping using exhaled volatile organic compounds in asthma. *Thorax.* 2011; 66 (9): 804-9.
 37. Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180 (11): 1076-82.
 38. Montuschi P, Santonico M, Mondino C, et al. Diagnostic performance of an electronic nose, fractional exhaled nitric oxide, and lung function testing in asthma. *Chest.* 2010; 137 (4): 790-6.
 39. Plaza V. Guía española para el manejo del asma GEMA. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Suppl 7): 2-35.
 40. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron SD. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. *Eur Respir J.* 2010; 36 (2): 255-60.
 41. Marklund B, Tunsäter A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? *Family practice.* 1999; 16 (2): 112-6.
 42. Löwhagen O. Diagnosis of asthma - a new approach. *Allergy.* 2012; 67 (6): 713-7.
 43. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006; 368 (9537): 804-13.
 44. Nair P, Dasgupta A, Brightling CE, Chung KF. How to diagnose and phenotype asthma. *Clin Chest Med.* 2012; 33 (3): 445-57.
 45. Kiley J, Smith R, Noel P. Asthma phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13 (1): 19-23.
 46. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11 (1): 54-61.
 47. Álvarez Gutiérrez FJ. Fenotipos asmáticos. Identificación y manejo. En: Soto Campos J. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 379-94.
 48. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from de TENOR study. *Chest.* 2007; 132: 1882-9.
 49. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178 (3): 218-24.
 50. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (4): 315-23.