

> EDITORIAL

Fracción de óxido nítrico en el aire exhalado: preparados, listos...¿ya?

Pedro J. Marcos¹, Luis Pérez de Llano²

¹Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense. ²Servicio de Neumología. Hospital Xeral-Calde, Lugo .

A medida que el conocimiento científico avanza, parece cada vez más claro que el asma es un síndrome más que una enfermedad específica. Dentro de este síndrome existen distintos fenotipos que presentan diferencias en su historia natural, sintomatología, hallazgos patológicos y respuesta terapéutica. Clásicamente, los clínicos nos hemos basado en la aproximación al diagnóstico y al manejo del asma en la sintomatología complementada por medidas de perfil funcional como son la determinación del grado de obstrucción, la reversibilidad o la hiperrespuesta bronquial. Esto nos ha permitido definir un fenotipo “fisiológico” y sin embargo nos ha ofrecido poca o nula información con respecto a la naturaleza de la inflamación subyacente. En los últimos años se ha profundizado en el estudio de este proceso inflamatorio que subyace en las vías respiratorias del paciente asmático. De procedimientos invasivos con obtención de muestras a través de broncofibroscopia, se ha pasado a un mayor interés por el análisis del esputo o del aire exhalado derivado de la mayor simplicidad y menor invasividad de estas técnicas.

Desde que en 1991 un grupo de investigadores del Instituto Karolinska demostraran que la presencia de óxido nítrico (NO) podía ser cuantificada en el aire exhalado de humanos y que la concentración de este gas estaba significativamente más elevada en los sujetos asmáticos¹. Se pusieron en marcha múltiples trabajos diseñados para concretar el papel de NO en el asma, tanto en relación a su patogenia como a su potencial utilidad como marcador pronóstico o diagnóstico. Así, desde la publicación de este trabajo, se han producido más de 1500 publicaciones recogidas en PubMed en los últimos 19 años.

El NO, es un gas que se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina, tras la acción de una enzima sintasa. Aunque la verdadera función fisiológica de este gas

no está aún suficientemente definida, se cree que actúa como un broncodilatador endógeno debido a su capacidad como neurotransmisor de los nervios no-adrenérgicos no-colinérgicos. Es producido por las células epiteliales de la pared bronquial como parte del proceso inflamatorio. La concentración de NO en el aire exhalado será, por tanto, el resultado del balance entre la producción del NO y su capacidad de reacción con el medio. Existe un incremento en su producción cuando hay inflamación eosinofílica de la vía aérea como se ve en el asma o en la rinitis alérgica. También se eleva como respuesta a infecciones respiratorias, fundamentalmente virales. Enfermedades como la discinesia ciliar primaria o la fibrosis quística suelen cursar con valores disminuidos de NO, como también ocurre en los fumadores por la disminución de la síntesis de la NO sintetasa endotelial, una de las enzimas que interviene en las formación del NO². La determinación de la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO) en los pacientes con asma es un paradigma de la medicina traslacional, de cómo los resultados de unos experimentos nacidos en el laboratorio tienen una potencial aplicación en la práctica clínica. En el momento actual se puede decir que la determinación del FeNO está asentada y es una herramienta más de la que disponen los clínicos para manejar a los pacientes con asma. Su determinación está completamente estandarizada³ y sus valores de referencia definidos, estableciéndose unos valores de alrededor de 18 ppb en población adulta, sana y no fumadora, determinados mediante quimioluminiscencia en una población de nuestra comunidad autónoma⁴. Existen fórmulas descritas en la literatura que nos permite definir unos valores de referencia en base a la talla y la edad⁵. Estos valores pueden variar dependiendo de distintos factores como es la prevalencia o probabilidad previa de tener asma en el indi-

Correspondencia: Pedro J. Marcos Rodríguez. Servicio de Neumología
Complejo Hospitalario de Ourense
Calle Ramón Puga 54-56. 32005. Ourense

Correo electrónico: pedro.jorge.marcos.rodriguez@sergas.es

viduo a analizar, el flujo espiratorio empleado en su determinación (el estándar es el de 50 mL/seg) y el tipo de analizador empleado (de quimioluminiscencia o electroquímico).

Utilidad en el diagnóstico de asma

Existen distintos estudios que han intentado analizar la utilidad de la medición del FeNO como test diagnóstico en el asma y su papel no está del todo claro⁶⁻¹¹. Las poblaciones que analizan estos estudios son heterogéneas (adultos seleccionados, adultos con tos crónica, adultos no seleccionados con síntomas respiratorios...), el número de participantes en los estudios es variable y los resultados muy heterogéneos: se encuentran unas sensibilidades que van desde el 72.2%⁶ hasta el 88%¹¹, unas especificidades que fluctúan entre el 64%⁸ y el 88%⁹, con unas áreas bajo la curva (AUC) que oscilan entre el 0.79 de Deykin⁶ y el 0.89 de Berkman⁹. El empleo de distintos puntos de corte en los trabajos (desde 7 ppb hasta 40 ppb) no hace más que complicar la interpretación de estos resultados.

A pesar de estas cuestiones, la última GEMA¹² ya contempla el diagnóstico de asma en pacientes con sospecha clínica y espirometría con el test broncodilatador negativo si el valor del FeNO es ≥ 30 ppb. Lo que no se sabe es cuántos pacientes pueden ser diagnosticados de esta forma, sin necesidad de una prueba broncoconstrictora y tampoco la capacidad que tiene el test para descartar asma si el resultado es negativo (especificidad). Dicho de otra forma, interesa saber su utilidad clínica, traducida en la capacidad de confirmar o excluir asma con certeza. Es probable que para llegar a responder a estas cuestiones no podamos tomar como referencia un único y fijo punto de corte. Así, en una situación con alta probabilidad pretest de asma como podría ser una planta de hospitalización de Neumología, se obtendría un mayor rendimiento con puntos de corte bajos, mientras que en una consulta de un Centro de Salud el rendimiento mejoraría al emplear puntos de corte altos. En definitiva, para excluir el diagnóstico de asma se necesitaría hallar valores por debajo de 25ppb y, para confirmarlo, mayores de 45 ppb¹³. Todo ello, unido a los posibles falsos positivos que pueden obtenerse en determinadas situaciones (ej: tras una infección viral de las vías respiratorias) y al carácter limitado del FeNO a la hora de diagnosticar asma en pacientes fumadores y exfumadores¹⁴, hace que las recomendaciones de estas guías deban ser tomadas con cautela.

En definitiva, parece existir un amplio consenso en la utilidad diagnóstica del FeNO en pacientes con sospecha de asma no tratados con corticoides inhalados. Esta utilidad se ha comprobado incluso en los casos más desfavorables (paucisintomáticos y pacientes con asma no alérgico, aunque no en fumadores), lo cual hace pensar que la prueba es clínicamente útil (que no sirve para diagnosticar únicamente a los que ya sabe-

mos que tendrán asma).

Capacidad del FeNO como herramienta para decidir el manejo de los asmáticos

El FeNO se correlaciona de forma significativa con el grado de hiperreactividad bronquial¹⁵, con la inflamación eosinofílica de la vía aérea¹⁶, con la existencia de atopia¹⁷ y disminuye ante el inicio de un tratamiento antiinflamatorio¹⁸.

Ya que existe una gran correlación entre los niveles de FeNO y la inflamación eosinofílica subyacente, este método se antoja interesante desde el punto de vista clínico como potencial herramienta que ayude a la hora de guiar el tratamiento de los pacientes con asma. Existen distintos estudios que han comparado la eficacia del FeNO para decidir ajustes terapéuticos con los ajustes que prevén las guías internacionalmente difundidas. Sin embargo, algunas posibles situaciones clínicas no tienen una respuesta clara: ¿Se debe cambiar el tratamiento a un paciente con un test de control de asma (ACT) mayor de 20 y un FeNO elevado? ¿Y ante un ACT menor de 20 y un FeNO bajo, carece de sentido aumentar la medicación?

A este respecto, el artículo más importante es el de Szefer et al¹⁹. En este estudio se incluyeron 546 asmáticos de 12-20 años para ser tratados, durante 46 semanas, bien con tratamiento ajustado a los valores de FeNO o bien de acuerdo con las recomendaciones de una guía. Los resultados fueron similares, pero el FeNO llevó a una mayor utilización de fluticasona. Estos hallazgos concuerdan con los de Shaw et al.²⁰, aunque en este caso, la actuación según el FeNO permitió una menor dosis de esteroides. Smith et al. habían encontrado que la estrategia basada en la determinación de FeNO conseguía disminuir el número de exacerbaciones utilizando para ello una menor dosis de esteroides²¹. En definitiva, dados los resultados de los principales estudios, y tal como reflejan las guías españolas del manejo del asma [GEMA 2009], a día de hoy no se puede mantener que los pacientes asmáticos deban ser tratados mediante una estrategia basada en la medición del FeNO.

Capacidad del FeNO para identificar pacientes que responderán al tratamiento esteroideo o a un incremento de éste.

En ocasiones, los pacientes asmáticos no están óptimamente controlados de su enfermedad incluso recibiendo un tratamiento adecuado²². En estos pacientes se acepta el pautar dosis más altas de corticoides inhalados e introducir, si ello fuese necesario, esteroides orales con el fin de intentar alcanzar el control²³. Sin embargo, la heterogeneidad que existe a la hora de responder a los esteroides provoca que en ocasiones se administre un tratamiento que no sólo puede ser inefectivo, sino que puede, además, tener importantes efectos secundarios. En este contexto, se han diseñado algunos estudios que examinanla

capacidad del FeNO para identificar qué asmáticos responderán al tratamiento en una situación clínica concreta.

Cowan et al. estudiaron a 94 pacientes con asma después de retirarles el tratamiento durante 28 días o hasta que perdían el control²⁴. Analizaron las células inflamatorias en el esputo de estos pacientes para clasificarlos en asma eosinofílico (67%) y no eosinofílico (33%). Posteriormente, pautaban tratamiento con 1000 microgramos de fluticasona y trataban de saber qué parámetro predecía con más precisión la respuesta terapéutica. Encontraron que mejoraban más los que tenían un fenotipo eosinofílico y que el mejor predictor de respuesta terapéutica en el asma no eosinofílico fue el FeNO, con un punto de corte de 33 ppb y un AUC de 0.81. Pérez de Llano et al. intentaron predecir, en una serie de asmáticos con difícil control, cuáles se podrían beneficiar de un incremento en el tratamiento antiinflamatorio²⁵. En este estudio se evaluó el papel pronóstico de una única medición basal del FeNO y se encontró que un valor de FeNO mayor a 30 ppb tenía un alto poder predictivo sobre qué pacientes podrían ser controlados con aumento de la medicación (AUC 0.925; sensibilidad 87.5%, especificidad 90%). Estos hallazgos tienen implicaciones en la práctica clínica habitual, puesto que con una sencilla determinación de FeNO se podría determinar un potencial beneficio de la escalada terapéutica esteroidea y se minimizarían los potenciales riesgos o los costes de un tratamiento ineficaz.

En resumen, en el momento actual y a pesar de los múltiples estudios realizados, el papel de la determinación del FeNO en el asma está aún por definir. Se necesitan nuevas investigaciones y trabajos que ayuden a aclarar el papel clínico de esta emergente y prometedora técnica que, en todo caso, puede ser complementaria a otras ya bien establecidas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;161:852-7.
- 2.-Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:709-13.
- 3.-American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:912-930.
- 4.-Marcos PJ, Rodríguez-Trigo G, Vidal I, et al. Óxido nítrico en aire exhalado: valores de referencia en población sana. *Pneuma* 2009;5:5-9.
- 5.- Olin AC, Bake B, Torén K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest* 2007; 131:1852-1856.
- 6.- Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1597-601.
- 7.- Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest.* 2003;123:751-6.
- 8.- Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med* 2007;101:2416-21.
- 9.- Berkman N, Avital A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005;60:383-8.
- 10.- Smith AD, Cowan JO, Filsell S et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2004; 169, 473-478.
- 11.- Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma.* 2009;46:692-8.

- 12.- Guía española para el manejo del asma (GEMA2009). Arch-Bronconeumol 2010; 46 (Supl 1) en prensa. Accesible (01 Junio 2010) en:www.gemasma.com.
- 13.- Taylor DR. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax 2006;61:817-827.
- 14.- Malinovschi A, Janson C, Högman M, et al. Both allergic and nonallergic asthma are associated with increased FE(NO) levels, but only in never-smokers. Allergy. 2009 ;64:55-6.
- 15.- Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:894-898.
- 16.- Berry MA , Shawn DE, Green RH, et al. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. Clin Exp Allergy. 2005;35:1175-1179.
- 17.- Olin AC, Alving K, Torén K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms.Clin&Exper Aller 2004.
- 18.- Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, et al. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. Thorax. 2002 ;57:889-96
- 19.- Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomized controlled trial. Lancet. 2008 20;372:1065-72.
- 20.- Shaw DE, Berry MA, Thomas M,et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007 1;176:231-7.
- 21.- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. N Engl J Med. 2005;352:2163-73.
- 22.- Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, et al. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. Eur Resp J 2008; 31:320-325.
- 23.- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global Strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Resp J 2008; 31: 143-178.
- 24.- Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. Thorax. 2010 ;65:384-90.
- 25.- Pérez de Llano LA, Carballada F, Castro Añón O, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. Eur Resp J 2010; 35: 1221-1227.