



## Editorial

## Óxido nítrico en el asma ¿para qué sirve?

## Nitric Oxide in Asthma: What Good Does It Do?

Alfredo de Diego Damiá

Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

El óxido nítrico (NO) es una molécula de estructura atómica simple considerada, hasta finales de los años 80, únicamente como un producto derivado de la combustión gaseosa. En 1987, gracias a los estudios de Moncada e Ignarro en cultivos de células endoteliales, sometidos a estímulos oxidativos, el NO fue reconocido como el equivalente al factor de relajación dependiente del epitelio (EDRF), debido a la similitud del comportamiento farmacológico de ambos compuestos. La posibilidad de medir el NO de forma indirecta por sus derivados biológicos o directamente por quimiluminiscencia, tras su reacción con el ozono, permitió conocer que este mediador tiene un papel elemental en la regulación de múltiples funciones biológicas. Desde entonces, se calcula que se han publicado más de 70.000 artículos, que relacionan esta molécula con funciones fisiológicas fundamentales como la relajación vascular, la agregación plaquetaria, la neurotransmisión o la oxidación mitocondrial.

La asociación del NO con la función respiratoria comienza en 1991, tras el estudio de Gustafsson, que demostró que su presencia podía ser cuantificada en el aire exhalado de sujetos humanos. Se pudo observar, además, que su concentración era mayor en los pacientes con asma bronquial<sup>1</sup>. Estos hallazgos abrieron el camino a un número cada vez más numeroso de trabajos y líneas de investigación acerca de la función del NO en el asma, tanto en lo que se refiere a relación con la patogenia de la enfermedad como a su utilidad como marcador diagnóstico o pronóstico de la enfermedad<sup>2</sup>.

El NO se sintetiza en las células endoteliales y epiteliales de las vías aéreas y en algunas células inflamatorias de la mucosa de las vías aéreas como los mastocitos o los macrófagos. Desde allí, difunde en forma gaseosa al interior de las vías aéreas. La síntesis se produce tras la acción de una enzima sintasa sobre el aminoácido L-arginina, formándose NO un radical libre altamente inestable que reacciona con derivados lipídicos, nitrogenados o acuosos de las estructuras celulares cercanas. La concentración de NO en aire exhalado resulta, por tanto, del balance entre la producción de NO y su capacidad de reacción con el medio que le rodea. Otros factores como la capacidad de difusión a través de la mucosa bronquial o el grado de ventilación alveolar y flujo

aéreo regulan finalmente los niveles medidos de NO en aire espirado (FeNO). La producción, depende de la capacidad de activación de las enzimas, del número de células inflamatorias y de los procesos que regulan el pH de las vías aéreas, y es precisamente en estos apartados donde su relación con la intensidad y características de la inflamación condicionan su posible utilidad en el asma. La función fisiológica del NO en las vías aéreas, aún no está bien definida, si bien se estima que podría ser debida a su capacidad como neurotransmisor de los nervios no-adrenérgicos no-colinérgicos actuando como broncodilatador endógeno.

Numerosos estudios han demostrado que los valores de FeNO en pacientes con asma guardan relación con otras características de la enfermedad como son la hiperreactividad bronquial inespecífica, la intensidad de los síntomas, o el número de eosinófilos en muestras procedentes de las vías aéreas<sup>3</sup>. En este sentido, el NO ha sido definido de forma genérica como un marcador biológico de la inflamación en el asma. Su utilidad, al igual que el resto de indicadores propuestos, solo debe plantearse si su determinación aporta algún valor añadido, bien sea en el diagnóstico o en el manejo terapéutico de la enfermedad, a los criterios empleados hasta el momento.

Desde el punto de vista del diagnóstico, la conveniencia de medir la FeNO en el asma está condicionada no solo por las propiedades intrínsecas de la prueba sino, fundamentalmente, por el entorno en el que se aplica; dicho de otro modo, la sensibilidad y especificidad de los valores de referencia o puntos de corte de la FeNO en el diagnóstico de asma solo nos son útiles, si tenemos en cuenta la prevalencia o probabilidad previa en el individuo o población que pretendemos analizar. Los estudios llevados a cabo en grupos muy amplios de población sana no fumadora, han demostrado que una vez estandarizada la medición es posible definir unos valores de referencia en función de la edad y altura<sup>4,5</sup>; estos datos, sin embargo, solo permitían justificar el 11% de la varianza debido a que otros factores, no siempre cuantificados, como la atopia, contaminación ambiental o condiciones naso-faciales influyen finalmente en los valores de FeNO. En el modelo de referencia antes propuesto la media geométrica de la FeNO en la población sana era de 16,6 ppb, (IC95: 5–47) siendo algo mayor en individuos atópicos y varones. Similares valores han sido descritos en otros estudios como el realizado por Dupont en Nueva Zelanda.

Correo electrónico: dediego\_alf@gva.es

El rendimiento diagnóstico de la medición del FeNO en el asma está, hoy en día, aún condicionado por los amplios intervalos de confianza observados en los diferentes trabajos. Este hecho no puede ser atribuido a la técnica, hoy debidamente estandarizada, sino a la propia variabilidad del asma. En este sentido, más que utilizar un punto de corte único, la mayoría de autores han propuesto el empleo de distintos valores, si lo que se busca es la exclusión o el diagnóstico del asma. En la literatura, se han propuesto diversos valores, Taylor<sup>6</sup> propone en base a los resultados en población sana utilizar un punto de corte diagnóstico alto de 33 ppb, si bien la utilización de valores por encima de 50 ppb, presentan una mayor especificidad.

La utilidad como herramienta diagnóstica de la medición del FeNO, si tenemos en consideración la estadística bayesiana, debe considerar siempre la probabilidad previa a la prueba. En situaciones de alta probabilidad, como son los estudios en pacientes hospitalizados por asma, es lógico que algunos autores encuentren un rendimiento mayor con puntos de corte bajos (13 ppb) en los cuales la sensibilidad (85-87%) y especificidad (85-99%) eran muy altas; por el contrario, en una población atendida en consultas de Atención Primaria<sup>7</sup>, son necesarios valores superiores a 46 ppb para confirmar el diagnóstico de asma (valor predictivo positivo del 80%) mientras que el mayor rendimiento de exclusión se observa cuando los valores son inferiores a 12 ppb (valor predictivo negativo: 81%). Lo que nos viene a decir finalmente estos estudios es que la aplicación del test viene dada fundamentalmente por la utilidad que queramos obtener, si queremos excluir un asma, utilizaremos puntos de corte bajos (< 12-25 ppb) y si queremos estar seguros del diagnóstico es mejor utilizar puntos de corte por encima de 45 ppb. La probabilidad pretest de asma, como en cualquier prueba diagnóstica, debe ser evaluada previamente e incorporada en el algoritmo, sólo de esta forma puede decirse que la medición del FeNO sirve para el diagnóstico de asma.

El siguiente interés de medir la FeNO es conocer su valor como criterio de control de la enfermedad, bien sea por su capacidad de predicción de exacerbaciones o en el propio manejo terapéutico. Las propiedades que debe reunir, se apoyan en el hecho de ser sensible al cambio en las condiciones clínicas y de hacerlo de forma precoz al resto de marcadores. En referencia al valor del FeNO como predictor de exacerbaciones, no existen muchos trabajos al respecto. Es conocido que el NO aumenta en el aire espirado de los pacientes asmáticos durante las exacerbaciones; no obstante, el análisis comparativo con otros marcadores, como el porcentaje de eosinófilos en esputo, ha demostrado que los cambios en los eosinófilos son más sensibles para predecir el deterioro en el control de la enfermedad. En estudios realizados en pacientes con asma en los que se retiran los esteroides, la probabilidad de que un aumento en valores absolutos del FeNO de 10 ppb o del 60% en porcentaje sobre su valor basal se asocie a una exacerbación es alta, (80-90%)<sup>8</sup>; sin embargo, otros criterios como un incremento del 4% en el número de eosinófilos en esputo o de al menos una dosis doblada de histamina mostraron mejor capacidad predictiva.

En estudios longitudinales de pacientes que sufrieron exacerbaciones Gelb et al<sup>9</sup> observaron que la mayoría de ellas (76%) ocurrieron en pacientes con valores de FeNO por encima de 28 ppb al inicio del estudio (VPP: 0,77), mientras que las crisis sólo ocurrían en el 33% de los casos si los valores iniciales estaban por debajo de este punto de corte (VPN: 0,87).

El beneficio del empleo del FeNO como medida de control del asma frente a cuestionarios simples como es el AQT es un motivo cada vez de mayor interés dada la simplicidad de estos últimos. Se ha demostrado que valores de FeNO superiores a 45 ppb se correlacionan con un mal control del asma pero sólo en los pacientes no tratados o con dosis bajas de esteroides inhalados y

no así en enfermos que utilizan con dosis moderadas o altas. El análisis pormenorizado de resultados demuestra que un aumento en la FeNO inferior al 30% con respecto a su valor inicial o una disminución del FeNO que no superase el 40% servían para asegurar que no se producirían cambios en el control del asma.

Dentro de este apartado, una de las aplicaciones más interesantes es conocer si los cambios en el FeNO nos sirven para guiar la reducción o el aumento del tratamiento del asma, fundamentalmente los esteroides inhalados, ya que aunque existen algunos estudios con antileucotrienos o con el omalizumab los resultados aún son muy escasos. La eficacia de aumentar o reducir esteroides según los valores de FeNO ha sido motivo de una revisión reciente por la colaboración Cochrane<sup>10</sup>. Las conclusiones finales fueron que no se observaron diferencias finales en el número de exacerbaciones, frecuencia de los síntomas o función respiratoria según el tratamiento fuese ajustado por valores de FeNO o por otros criterios

En población adulta, el primer ensayo randomizado publicado<sup>11</sup> compara dos estrategias de reducción o aumento de esteroides en pacientes con asma estable según un algoritmo convencional o según la FeNO utilizando como punto de corte para aumentar o reducir el tratamiento un valor de NO de 30 ppb. En este estudio, se alcanzo una reducción en el 40% de la dosis de corticoides inhalados sin un compromiso en el control del asma. Resultados totalmente diferentes fueron obtenidos por Shaw<sup>12</sup> en un protocolo similar en el que la utilización del FeNO no supuso una disminución en el número de exacerbaciones o una menor dosis de esteroides frente al tratamiento convencional. El hecho de utilizar un mismo punto de corte de FeNO tanto para aumentar como para disminuir la dosis sea probablemente la causa de los bajos resultados. Otra alternativa a los estudios antes planteados fue realizada por el grupo de Szefer<sup>13</sup>; en su trabajo, los autores no comparan dos estrategias diferentes sino que analizan si la adición de FeNO al control habitual supone un mejor control de la enfermedad. Desgraciadamente, los resultados no fueron satisfactorios y, al menos, en su grupo de 780 adolescentes o jóvenes con asma la utilización de la FeNO suponía una mayor utilización de esteroides sin una mejoría significativa en los síntomas o el número de exacerbaciones.

Recientemente, Malerba et al<sup>14</sup> realizaron un ensayo en 14 pacientes con asma ligero-moderado en situación clínica inestable en los que compararon una estrategia de ajuste de tratamiento y control de la enfermedad según la FeNO o los eosinófilos en esputo frente al tratamiento convencional. Según este criterio, en los pacientes con valores por encima de 20 ppb se aumentaba la dosis de esteroides y si estaba por debajo de 10 ppb se reducía. Al cabo de un año, los pacientes tratados según este protocolo tuvieron menos síntomas y exacerbaciones que el grupo de pacientes tratados de forma convencional.

Si tuviese que resumir en una sola frase diría que a pesar de los múltiples trabajos realizados y del progresivo interés que ha despertado, dada su sencillez y facilidad, la medición del NO en el aire espirado en pacientes asmáticos no existen aún conclusiones definitivas sobre el valor del FeNO tanto en el diagnóstico como en el control del asma. Es necesario profundizar más, al igual que se ha hecho con otras pruebas, en las características del entorno en el que se va a medir y definir su papel en cada uno de los fenotipos del asma.

## Bibliografía

1. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*. 1993;6:1368-70.
2. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994;343:133-5.

3. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53:91–5.
4. Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 ml/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*. 2007;131:1852–6.
5. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:238–42.
6. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817–27.
7. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement—results of a prospective diagnostic study: FENO < or =16 ppb better than FENO < or =12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. *Respir Res*. 2009;10:15.
8. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:738–43.
9. Gelb AF, Flynn TC, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*. 2006;129:1492–9.
10. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD006340.
11. 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.
12. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:231–7.
13. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1065–72.
14. Malerba M, Ragnoli B, Radaeli A, Tantucci C. Usefulness of exhaled nitric oxide and sputum eosinophils in the long-term control of eosinophilic asthma. *Chest*. 2008;134:733–9.