



## Editorial

## El óxido nítrico (NO) en el manejo del asma

## Nitric oxide (NO) in managing asthma

Luis Alejandro Pérez de Llano

Doctor en Medicina, Especialista en Neumología, Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

Si de algo soy dueño es de perplejidades

y no de certidumbres.

J.L. Borges.

La ciencia (y la medicina es una ciencia) no pretende otra cosa que explicar aspectos de la realidad física. Sin embargo, y a pesar de sus indudables éxitos y avances, sabemos que superar un límite nos lleva necesariamente a otro. Sentimos, como Aquiles en su persecución de la tortuga que, aunque la meta está cada vez más cerca, siempre permanecerá inalcanzable. No nos queda más remedio que acostumbrarnos a vivir con un cierto grado de incertidumbre, asumir riesgos y tomar decisiones sobre fundamentos poco sólidos, con la esperanza de que mañana nos equivocaremos menos que hoy.

Si hay una enfermedad en la patología respiratoria que se muestra esquiva, cambiante y multiforme, ésa es seguramente el asma. Ninguna de las herramientas disponibles (cuestionarios, pruebas funcionales, estudios histológicos, etc.) nos permite un conocimiento pleno de la situación clínica del paciente asmático, pero eso no significa ni mucho menos que debamos despreciarlas como inútiles. No existe en la práctica clínica una prueba que sea perfecta, y la medición de la fracción de óxido nítrico (NO) en el aire exhalado (FeNO) no es una excepción, pero su utilidad está refrendada por un creciente caudal de estudios clínicos, y en este breve espacio, trataré de argumentar cómo nos puede ayudar a diagnosticar el asma y a decidir el tratamiento mejor para cada paciente.

En medicina, toda prueba debe tener un sustrato biológico que le sirva de fundamento. El NO es una molécula reactiva sintetizada por enzimas, las sintasas, que se expresan en células estructurales de la vía aérea y que se presentan en dos isoformas: la constitutiva y la inducible. En asmáticos, la isoforma inducible está sobreexpresada, lo que provoca un aumento en la producción de NO, gas que difunde a la luz alveolar o bronquial y podrá ser detectado en el aire exhalado. Su utilidad en el asma descansa sobre la relación que los niveles de FeNO guardan con la inflamación eosinofílica característica de la enfermedad<sup>1,2</sup>. En una publicación reciente<sup>3</sup>, se cuantificó la capacidad de la FeNO para predecir eosinofilia en esputo ( $\geq 3\%$  de la celularidad total) mediante una curva ROC, obteniéndose una

sensibilidad del 65% y una especificidad del 79% para valores  $\geq 41$  ppb (área bajo la curva: 0,77). Estos valores podrían considerarse modestos, y de hecho, algunos reputados autores<sup>4</sup> cuestionan que la FeNO sea un marcador válido de eosinofilia. Quizás podría explicarse esta disparidad de opiniones si tenemos en mente que la relación entre ambos parámetros puede verse afectada por el humo del tabaco, por el tratamiento con esteroides o por la presencia o ausencia de atopia, habiéndose observado que la FeNO podría ser más sensible a la acción de estos factores que la inflamación eosinofílica subyacente<sup>3</sup>. De esta forma, un asmático que fume o que esté empleando un corticoide inhalado podría haber normalizado sus valores de FeNO pero, al mismo tiempo, seguir manteniendo un porcentaje elevado de eosinófilos en el esputo.

Del fundamento biológico se deben extraer aplicaciones prácticas, y así, diferentes estudios han evaluado la utilidad de la medición de la FeNO como test diagnóstico en el asma<sup>5-11</sup>. Las poblaciones que analizan estos estudios son heterogéneas (adultos seleccionados por sospecha clínica de asma, adultos con tos crónica, adultos no seleccionados con síntomas respiratorios, etc.), el número de participantes es variable y los resultados muy dispares: se encuentran unas sensibilidades que van desde el 72,2% hasta el 88%, unas especificidades que fluctúan entre el 64% y el 88% y áreas bajo la curva ROC que oscilan entre el 0,79 y el 0,89. El empleo de distintos puntos de corte (desde 7 ppb hasta 40 ppb) y de diferentes analizadores, no hace más que complicar la interpretación de estos resultados. A pesar de ello, nuestra sociedad científica considera que un valor de FeNO  $\geq 30$  ppb (medido por quimioluminiscencia, este valor debería ser corregido según el dispositivo empleado) es diagnóstico en casos de sospecha clínica de asma y un resultado negativo del test broncodilatador<sup>12</sup>, evitando pruebas más dificultosas y menos accesibles como la demostración de hiperreactividad bronquial. En cualquier caso, en mi opinión resulta más interesante la capacidad de la FeNO para predecir una respuesta al tratamiento esteroideo, especialmente en aquellos casos en los que el control de la enfermedad resulta difícil. Esta utilidad está avalada por los resultados de recientes investigaciones<sup>13-15</sup>. De acuerdo con ello, en un asmático con baja puntuación en el ACT o ACQ y valores de FeNO elevados, deberíamos sospechar una insuficiencia terapéutica (por incumplimiento o por una dosis demasiado baja de corticoides). Por el contrario, si el resultado de la medición fuese bajo, tendríamos

Correo electrónico: eremos26@hotmail.com

que considerar diagnósticos alternativos (EPOC, bronquiectasias, etc.), la influencia de comorbilidades (hábito de fumar, obesidad, depresión, etc.), resistencia a la acción del fármaco o fenotipos no eosinofílicos.

Por último, se ha examinado si asociar la medición de FeNO a otros métodos de manejo del asma –extraídos de las guías clínicas– puede mejorar su control. Los resultados han sido equívocos, y a menudo, decepcionantes<sup>16-18</sup>, pero como ya se ha puesto de manifiesto<sup>19</sup>, el diseño de los estudios adolece de numerosos defectos: se han escogido poblaciones inadecuadas, con baja probabilidad de sufrir pérdida de control y exacerbaciones, y por lo tanto, con escasa perspectiva de mejorar su evolución con métodos más sofisticados; además, el contexto de un ensayo clínico, que favorece el cumplimiento terapéutico, elimina una de las posibles ventajas de medir FeNO (detectar la falta de adherencia); por otra parte, es absurdo establecer estrategias terapéuticas basadas en las mismas herramientas (p. ej: cuestionarios) que se usarán posteriormente como variables de eficacia (p. ej: control definido por los resultados de esos mismos cuestionarios); finalmente, es muy posible que predeterminar un valor para cada individuo y estimar los cambios durante el período de seguimiento (aumento o disminución respecto al basal) sea más eficaz que establecer un valor fijo de FeNO para toda la muestra.

Como conclusión, creo que la medición de la FeNO puede resultar útil para diagnosticar asma en algún caso, pero fundamentalmente servirá, en consonancia con otras herramientas, para optimizar el tratamiento de los pacientes, especialmente en los casos de control difícil, identificando aquellos capaces de responder a esteroides. Se deberían diseñar estudios que nos informasen acerca de su eficacia en la predicción del riesgo futuro, ya que resulta de gran interés clínico anticipar qué asmáticos tienen riesgo de sufrir exacerbaciones, para adecuar la estrategia terapéutica a cada caso particular.

## Bibliografía

1. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1249–55.
2. 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;35:1175–9.
3. Schleich FN, Seidel L, Sele J, Manise M, Quaedvlieg V, Michils A, et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count  $\geq 3\%$  in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax.* 2010;65:1039–44.
4. Nair P, Kjarsgaard M, Armstrong S, Efthimiadis A, O'Byrne PM, Hargreave FE. Nitric oxide in exhaled breath is poorly correlated to sputum eosinophils in patients with prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:404–6.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax.* 2005;60:383–8.
9. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:473–8.
10. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma.* 2009;46:692–8.
11. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco F, López-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *J Asthma.* 2010;47:817–21.
12. <http://www.separ.es/doc/publicaciones/consensos/GEMA-2009.pdf>.
13. 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.
14. Pérez de Llano LA, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Baloiira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Resp J.* 2010;35:1221–7.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:831–6.
19. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for ASThma Treatment ALgorithm studies. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:478–90.