

Original

## Óxido nítrico alveolar y bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el solapamiento de asma y EPOC (ACO)



Bernardino Alcázar-Navarrete<sup>a,b,c,\*</sup>, Francisca Castellano Miñán<sup>a</sup>, Pablo Santiago Díaz<sup>a</sup>,  
Oliveiro Ruiz Rodríguez<sup>a</sup> y Pedro J. Romero Palacios<sup>b</sup>

<sup>a</sup> AIG de Medicina, Hospital de Alta Resolución de Loja, Agencia Sanitaria Hospital de Poniente, Loja, Granada, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de septiembre de 2017

Aceptado el 1 de febrero de 2018

On-line el 5 de abril de 2018

#### Palabras clave:

EPOC

Óxido nítrico

Óxido nítrico alveolar

Óxido nítrico bronquial

### R E S U M E N

**Introducción:** La medición del óxido nítrico en el aire exhalado diferencia fenotipos de pacientes con EPOC del solapamiento de asma y EPOC (ACO). Hasta el momento no se ha estudiado si existen diferencias entre los componentes alveolar y bronquial del  $F_{ENO}$  en este grupo de pacientes.

**Métodos:** Estudio observacional transversal realizado en consultas externas de Neumología, incluyendo a pacientes con diagnóstico de EPOC a los que se les realizó una determinación del óxido nítrico en aire exhalado –  $F_{ENO}$  – diferenciando en esta medida el componente alveolar –  $C_{ANO}$  – y el de vía aérea central –  $J_{awNO}$  –, y realizando las mediciones a distintos flujos. Se compararon los valores de  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$  entre los pacientes con eosinofilia (definidos como aquellos pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  en sangre periférica, o bien  $\geq 2\%$  eosinófilos o  $\geq 3\%$  eosinófilos) y se realizó un análisis de regresión lineal para estudiar las variables clínicas y biológicas que se asociaban a estas mediciones.

**Resultados:** Participaron en el estudio 73 pacientes con EPOC. Los criterios de eosinofilia utilizados se asociaban a incrementos de los valores de  $C_{ANO}$  y de  $J_{awNO}$  (en este último caso solo los criterios  $\geq 300$  eosinófilos y  $\geq 3\%$  eosinófilos).  $C_{ANO}$  se asoció al recuento de eosinófilos y PCR, y  $J_{awNO}$  se asoció a tabaquismo y recuento de eosinófilos.

**Conclusiones:** Los pacientes diagnosticados de EPOC y que tienen características de ACO muestran mayor inflamación a nivel bronquial y de vía aérea pequeña.  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$  se relacionan con variables clínicas y biológicas.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Alveolar and Bronchial Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-COPD Overlap

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Exhaled nitric oxide ( $F_{ENO}$ ) measurements differentiate COPD phenotypes from asthma-COPD overlap (ACO). To date, no study has been conducted to determine whether alveolar and bronchial components differ in this group of patients.

**Methods:** This was an observational cross-sectional study recruiting ambulatory COPD patients.  $F_{ENO}$  was measured, differentiating alveolar ( $C_{ANO}$ ) from bronchial ( $J_{awNO}$ ) components using a multiple-flow technique.  $C_{ANO}$  and  $J_{awNO}$  values were compared between eosinophilic COPD patients (defined as  $\geq 300$  eosinophils/ $\mu\text{L}$  in peripheral blood test, or  $\geq 2\%$  eosinophils or  $\geq 3\%$  eosinophils), and a linear regression analysis was performed to determine clinical and biological variables related to these measurements.

#### Keywords:

COPD

Nitric oxide

Alveolar nitric oxide

Bronchial nitric oxide

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [balcazar@telefonica.net](mailto:balcazar@telefonica.net) (B. Alcázar-Navarrete).

**Results:** 73 COPD patients were included in the study. Eosinophil counts were associated with increased values of  $C_{ANO}$  and  $J_{awNO}$  (for the latter only the association with  $\geq 300$  or  $\geq 3\%$  eosinophils was significant).  $C_{ANO}$  was also associated with CRP, and  $J_{awNO}$  with smoking.

**Conclusions:** Patients with COPD and ACO characteristics show increased inflammation in the large and small airways.  $C_{ANO}$  and  $J_{awNO}$  are associated with clinical and biological variables.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como la presencia de limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo, que es habitualmente progresiva, asociada a una reacción inflamatoria anómala, debida principalmente al humo del tabaco<sup>1,2</sup>. Esta respuesta inflamatoria característica de la EPOC está mediada por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+), y se acompaña de cambios estructurales que pueden producir estrechamiento de la luz en las vías aéreas, cambios en las arterias, enfisema en el parénquima pulmonar, o combinaciones de estas alteraciones<sup>3</sup>. Estos cambios estructurales comienzan en las fases más tempranas de la enfermedad<sup>4</sup>, especialmente en las vías aéreas de pequeño calibre. En determinados pacientes, esta respuesta inflamatoria está protagonizada principalmente por linfocitos Th2 y eosinófilos, configurando un patrón clínico de presentación que comparte características con el asma bronquial, que, aunque no está claramente descrito en sus características, es denominado actualmente ACO (*Asthma-COPD overlap* o síndrome de solapamiento de asma y EPOC)<sup>5-7</sup>. Una de las características que diferencian biológicamente este fenotipo en los pacientes con EPOC es el recuento de eosinófilos en sangre periférica<sup>8</sup>, aunque los puntos de corte óptimos no están claramente establecidos.

La medición del óxido nítrico en aire exhalado como marcador de inflamación en la vía aérea ha observado un gran desarrollo en las últimas décadas, permitiendo en la actualidad, mediante la aplicación de diferentes ecuaciones, separar el componente alveolar o de la vía aérea distal ( $C_{ANO}$ ) del componente bronquial central<sup>9-11</sup> ( $J_{awNO}$ ). El análisis de ambos componentes ha sido más extensamente estudiado en pacientes con asma bronquial, en donde se aprecia un aumento del componente alveolar  $-C_{ANO}-$  en los pacientes con asma más grave, lo que traduce mayor inflamación a este nivel<sup>12,13</sup>. Además, la medición del  $C_{ANO}$  puede ayudar a identificar a pacientes susceptibles de mejorar con el empleo de corticoides inhalados (CI)<sup>14</sup> así como a pacientes con mayor riesgo de comorbilidad<sup>15</sup>.

En pacientes con EPOC, la medición del óxido nítrico en aire exhalado ( $F_{ENO}$ ) ha demostrado ser capaz de discriminar diferentes tipos de pacientes<sup>16,17</sup> y estar asociada a la presencia de eosinófilos en esputo<sup>18,19</sup>, un hallazgo característico del ACO. Por otra parte, los niveles de  $F_{ENO}$  son un buen predictor de respuesta al empleo de CI<sup>20,21</sup>. Los estudios realizados hasta la fecha, en los que se ha diferenciado la determinación de la fracción alveolar y bronquial del FENO en pacientes con EPOC, han demostrado la existencia de inflamación distal en algunos pacientes<sup>22</sup>, a semejanza de lo que ocurre en pacientes con asma grave.

En un estudio transversal realizado en nuestro país, los niveles de  $F_{ENO}$  se encontraban elevados en los pacientes definidos como ACO, con un punto de corte óptimo de 20 partes por billón (ppb) para el diagnóstico de ACO<sup>16</sup>.

Sin embargo, no se han estudiado suficientemente las diferencias entre ambos componentes, alveolar y bronquial, así como las variables clínicas y biológicas que se relacionan con que la inflamación asiente preferentemente en uno u otro territorio.

El objetivo de este trabajo por tanto es estudiar si existen diferencias en cuanto a la cantidad de  $F_{ENO}$  entre los compartimentos alveolar y bronquial en pacientes con criterios biológicos de ACO, así como si estas diferencias se asocian a otras variables clínicas o biológicas, que puedan indicar si la inflamación asienta preferentemente en uno u otro territorio ( $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$ ).

## Material y Métodos

### Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, enfocado a valorar las diferencias en la producción de  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$  y su relación con variables clínicas en pacientes con EPOC atendidos de forma consecutiva en una consulta externa de Neumología para la realización de una exploración funcional completa (medición de volúmenes pulmonares y difusión). El periodo de realización del estudio fue de noviembre de 2014 a mayo de 2015.

### Población de estudio

La población de estudio estaba formada por pacientes adultos, mayores de 40 años, fumadores o exfumadores con un consumo acumulado de al menos 10 años-paquete, con diagnóstico de EPOC de acuerdo a las normativas y recomendaciones nacionales e internacionales<sup>1,2</sup>. Como criterios de exclusión se encontraban la presencia de otra enfermedad respiratoria diferente a la EPOC que pueda alterar significativamente la exploración (incluyendo el antecedente de asma bronquial), el antecedente de exacerbación de la EPOC en las 4 semanas previas a la realización de la prueba, la incapacidad para realizar las mediciones de estudio o para contestar a los cuestionarios y la participación en un ensayo clínico u otro estudio de investigación.

### Variables de estudio

**Variables clínicas:** para cada paciente, se recogieron datos acerca de su enfermedad respiratoria, como tiempo de evolución, hábitos tóxicos, comorbilidades asociadas, disnea basal medida mediante la escala modificada de disnea del Medical Research Council (mMRC), cuestionario de síntomas COPD Assessment Test (CAT<sup>®</sup>), y el historial de exacerbaciones en el año anterior (clasificándolas como moderadas en el caso de tratamiento ambulatorio con corticoides sistémicos y/o antibióticos y como graves en el caso de ingreso hospitalario o estancia en un servicio de urgencias >24 h).

**Análisis sanguíneo:** previo a la realización de las pruebas de función respiratoria, a los pacientes se les realizó una extracción de sangre periférica para la determinación del recuento de eosinófilos y porcentaje de eosinófilos así como para la medición de la proteína C reactiva (PCR).

**Medición del componente alveolar ( $C_{ANO}$ ) y bronquial ( $J_{awNO}$ ) del óxido nítrico en aire exhalado:** previa a la determinación de la función pulmonar, los pacientes realizaron tres maniobras de determinación del  $F_{ENO}$  a 50 mL/s ( $F_{ENO50}$ ) y posteriormente se realizaron al menos dos determinaciones adicionales para cada flujo

de 100 mL/s, 200 mL/s y 350 mL/s, con el fin de poder obtener los datos de  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$ , de acuerdo con las recomendaciones internacionales<sup>23,24</sup>, mediante un medidor de quimioluminiscencia de NO (HypAir F<sub>ENO</sub><sup>®</sup>, Medisoft, Bélgica).

**Variables de función pulmonar:** los pacientes realizaron una espirometría basal y después de inhalar 400 µg de salbutamol de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales<sup>25,26</sup>. Además se realizó una medición de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono de acuerdo con las normativas vigentes<sup>27,28</sup>. Todas las mediciones se realizaron en la misma estación de función pulmonar (MasterLab, Jaeger GmbH, Alemania).

### Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Los pacientes invitados a participar firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el mismo. El estudio fue aprobado por el CEIC de referencia. Todos los registros de la base de datos de pacientes que se generaron eran confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

### Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio, usando frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas según sigan o no una distribución normal (aplicando los test de normalidad adecuados al tamaño muestral) son resumidas mediante media, desviación estandar (Md ± SD) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

La comparación de las variables cuantitativas según los grupos de estudio, se efectuó mediante t de Student para muestras independientes o H de Kruskal Wallis (con el test apropiado dependiendo de los resultados anteriores obtenidos). Se realizaron pruebas post hoc en el caso de la Anova y la U-Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni, en el otro caso. Para conocer la relación entre  $C_{ANO}$ ,  $J_{awNO}$  y las variables clínicas se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$  como variables dependientes, respectivamente, mediante el método de introducción hacia delante. El nivel de significación estadística, se estableció en  $p = 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) versión 24.0.

## Resultados

### Características de la población de estudio

Noventa y cinco pacientes fueron invitados a participar, siendo finalmente 73 los pacientes en los que se pudieron completar todos los procedimientos. La figura 1 muestra el diagrama STROBE de los participantes en el estudio.

Las características basales de los pacientes se exponen en la tabla 1. En resumen, se trata de una muestra de pacientes con EPOC predominantemente graves, con un FEV<sub>1</sub> medio inferior al 50%, fumadores activos cerca de un cuarto de la población de estudio y con una elevada carga de síntomas y de exacerbaciones en el año previo.

La tabla 2 muestra las características de los pacientes dependiendo del criterio de recuento de eosinófilos para definir ACO ( $\geq 2\%$  eosinófilos,  $\geq 3\%$  eosinófilos o  $\geq 300$  células/µL). No se apreciaron diferencias en los parámetros clínicos entre los grupos dependiendo del criterio para definir ACO, salvo en las mediciones de óxido nítrico (tanto F<sub>ENO50</sub> como  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$ ). Las figuras 2 y 3

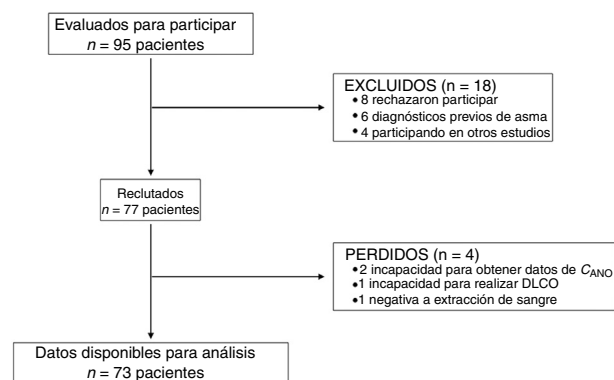


Figura 1. Diagrama STROBE de los participantes en el estudio.

Tabla 1

Características de la población de estudio

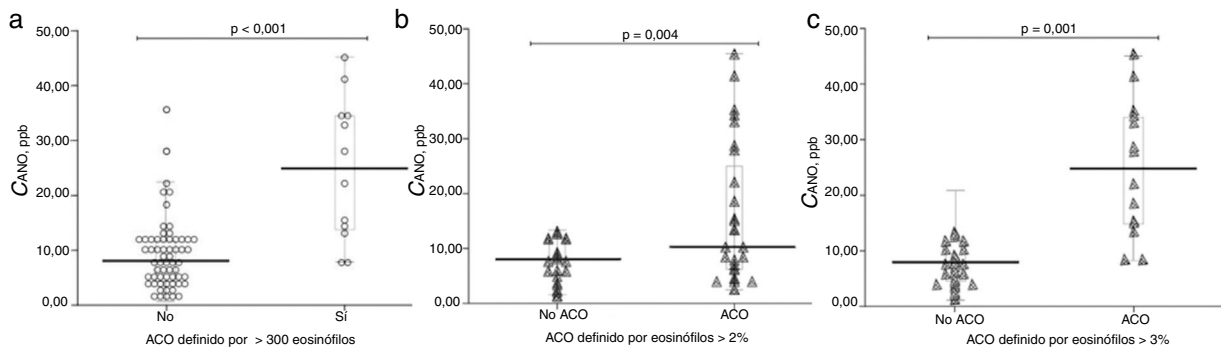
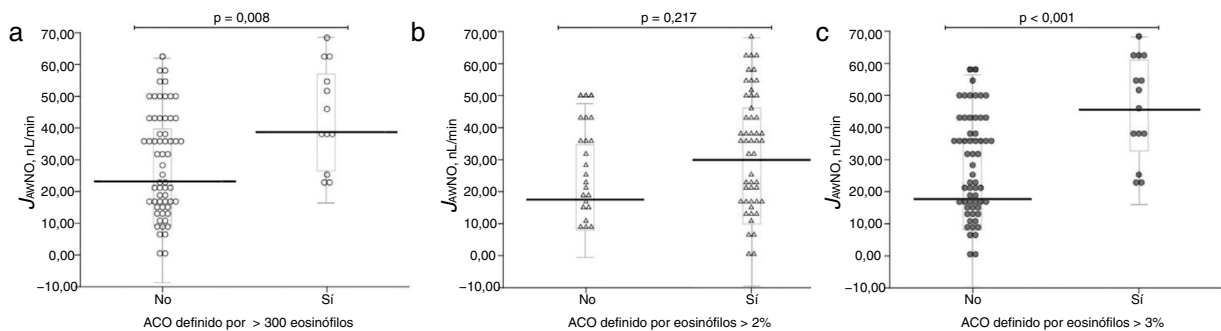
Variable	Valor (n = 73)
Edad, años	68,0 ± 10,6
Sexo (H/M) n (%)	63/10 (86,3%/13,7%)
Tabaquismo activo, n (%)	21 (28,8%)
<b>Función pulmonar</b>	
FEV <sub>1</sub> % teórico	47,5 ± 15,8
FVC% teórico	77,2 ± 17,2
FEV <sub>1</sub> /FVC	47,7 ± 10,5
TLC, % teórico	128,4 ± 19,1
RV, % teórico	228,6 ± 58,1
IC/TLC	16,07 ± 5,8
DLCO, % teórico	42,1 ± 16,3
<b>Gravedad (BODE)</b>	
Mediana (RIQ)	4 (2-5)
BODE >2, n (%)	53 (72,6%)
<b>Grado GOLD 2017</b>	
GOLD A, n (%)	4 (5,5%)
GOLD B, n (%)	25 (34,2%)
GOLD C, n (%)	4 (5,5%)
GOLD D, n (%)	40 (54,8%)
Reversibilidad media, %	9,01 ± 7,84
<b>Exacerbaciones, año anterior</b>	
Exacerbaciones moderadas/año	1,82 ± 1,37
Exacerbaciones graves /año	0,17 ± 0,38
<b>Tratamiento habitual</b>	
LAMA, n (%)	68 (93,1%)
LABA, n (%)	72 (98,6%)
CI, n (%)	55 (75,3%)
<b>Comorbilidades</b>	
Cardiopatía isquémica, n (%)	13 (17,8%)
Síndrome depresivo, n (%)	7 (9,6%)
Insuficiencia cardiaca, n (%)	8 (11,0%)
DM tipo 2, n (%)	6 (8,2%)
Índice COTE, mediana (RIQ)	1 (0-6)
Puntuación CAT	22 (15-27)
<b>Análisis sanguínea</b>	
Eosinófilos totales, 10 <sup>-3</sup> /µL	0,215 ± 0,095
Eosinófilos, %	2,51 ± 1,17
PCR, mg/l	0,70 ± 0,94
Fibrinógeno, mg/dL	435,9 ± 133,6

BODE: índice de masa corporal, obstrucción, disnea y tolerancia al ejercicio; CAT: test de evaluación de la EPOC; CI: corticoides inhalados; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono (expresado como porcentaje sobre el teórico); DM: diabetes mellitus; FEV<sub>1</sub>% teórico: flujo espiratorio máximo en el primer segundo (expresado como porcentaje sobre el teórico); FVC: capacidad vital forzada (expresado como porcentaje sobre el teórico); IC: capacidad inspiratoria; LABA: agonistas β-adrenérgicos de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; RV: volumen residual (expresado como porcentaje sobre el teórico); TLC: capacidad pulmonar total (expresado como porcentaje sobre el teórico).

**Tabla 2**

Características de los pacientes incluidos en el estudio dependiendo del criterio para definir ACO utilizado

	ACO por eosinófilos > 300/ $\mu$ L			ACO por eosinófilos $\geq$ 2%			ACO por eosinófilos $\geq$ 3%		
	No (n = 61)	Sí (n = 12)	p-valor	No (n = 23)	Sí (n = 50)	p-valor	No (n = 59)	Sí (n = 14)	p-valor
Edad, años	67,1 $\pm$ 10,9	72,5 $\pm$ 8,5	0,113	68,8 $\pm$ 8,4	67,6 $\pm$ 11,6	0,651	67,9 $\pm$ 10,1	68,2 $\pm$ 13,2	0,921
Sexo, M/F	51/10	12/0	0,131	18/5	45/5	0,175	49/10	14/0	0,097
Tabaquismo activo, n (%)	19 (31,1%)	2 (16,7%)	0,311	7 (30,4%)	14 (28,0%)	0,831	17 (28,8%)	4 (28,6%)	0,986
CI, n (%)	45 (73,8%)	10 (83,3%)	0,482	15 (65,2%)	40 (80,0%)	0,173	45 (76,3%)	10 (71,4%)	0,705
FEV1, % teórico	45,9 $\pm$ 16,2	55,5 $\pm$ 10,7	0,055	46,7 $\pm$ 11,1	47,8 $\pm$ 17,6	0,772	46,4 $\pm$ 16,3	52,2 $\pm$ 12,9	0,217
Respuesta BD, %	8,5 $\pm$ 7,3	11,3 $\pm$ 9,9	0,262	9,1 $\pm$ 9,0	8,9 $\pm$ 7,3	0,903	8,7 $\pm$ 7,4	10,3 $\pm$ 9,5	0,494
Exacerbaciones, moderadas	2,0 $\pm$ 1,3	1,5 $\pm$ 1,4	0,170	1,6 $\pm$ 1,3	2,1 $\pm$ 1,3	0,099	2,1 $\pm$ 1,3	1,4 $\pm$ 1,3	0,084
Exacerbaciones, graves	0,2 $\pm$ 0,4	0,0 $\pm$ 0,0	0,080	0,2 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,3	,215	0,2 $\pm$ 0,4	0,0 $\pm$ 0,0	0,054
F <sub>ENO50</sub> , ppb	13,7 $\pm$ 5,5	24,3 $\pm$ 8,5	0,000	11,3 $\pm$ 3,5	17,7 $\pm$ 7,7	0,001	13,3 $\pm$ 5,1	24,2 $\pm$ 12,0	0,000
C <sub>ANO</sub> ppb	9,2 $\pm$ 6,4	24,8 $\pm$ 12,9	0,000	8,0 $\pm$ 4,7	13,5 $\pm$ 10,8	0,024	8,7 $\pm$ 5,9	24,5 $\pm$ 12,0	0,000
J <sub>awNO</sub> nL/min	29,0 $\pm$ 16,2	44,2 $\pm$ 15,8	0,004	27,9 $\pm$ 14,3	33,2 $\pm$ 18,0	0,217	28,0 $\pm$ 15,5	46,3 $\pm$ 15,5	0,000

BD: respuesta broncodilatadora; C<sub>ANO</sub>: óxido nítrico alveolar; F<sub>ENO50</sub>: óxido nítrico en aire exhalado a 50 ml/s; J<sub>awNO</sub>: óxido nítrico bronquial.**Figura 2.** Valores de C<sub>ANO</sub> dependiendo del criterio para definir ACO. a) ACO definido por  $\geq$  300 eosinófilos/ $\mu$ L. b) ACO definido por  $\geq$  eosinófilos. c) ACO definido por  $\geq$  3% eosinófilos. Las líneas horizontales muestran el valor medio, las figuras los valores individuales observados, la caja el rango IQ y los bigotes el error estándar de la media.**Figura 3.** Valores de J<sub>awNO</sub> dependiendo del criterio para definir ACO. a) ACO definido por  $\geq$  300 eosinófilos/ $\mu$ L. b) ACO definido por  $\geq$  eosinófilos. c) ACO definido por  $\geq$  3% eosinófilos.

muestran los niveles de C<sub>ANO</sub> y J<sub>awNO</sub> respectivamente utilizando diferentes puntos de corte del recuento de eosinófilos para la definición del ACO (2%, 3% y > 300 eosinófilos, respectivamente). En todos los casos, los niveles de C<sub>ANO</sub> eran superiores para los pacientes definidos como ACO según el recuento de eosinófilos (siendo las diferencias mayores cuando se utilizaban los criterios de >3% o > 300 eosinófilos). Los niveles de J<sub>awNO</sub> fueron superiores solo en aquellos pacientes con ACO definido por >3% o >300 eosinófilos. Utilizando criterios más restrictivos (>300 eosinófilos y >3%) no mejoraba la detección de diferencias entre los pacientes catalogados como ACO y el resto.

Los análisis de regresión lineal múltiple con el objetivo de valorar las asociaciones de C<sub>ANO</sub> y J<sub>awNO</sub> con diferentes variables clínicas, biológicas y de función pulmonar están detallados en las tablas 3 y 4, respectivamente. Las variables que se relacionaban con la inflamación del territorio alveolar –C<sub>ANO</sub>– y que predecían su valor fueron los niveles de PCR y el recuento total de eosinófilos

en sangre periférica, con una R<sup>2</sup> de 0,412. Las variables que mayor relación mostraban con la inflamación territorio bronquial –J<sub>awNO</sub>–, y que predecían su valor fueron el consumo de tabaco, número de exacerbaciones moderadas en el año previo, y el recuento de eosinófilos en sangre periférica, con una R<sup>2</sup> del modelo de 0,477. En el Anexo (material adicional) se presentan gráficamente los valores de C<sub>ANO</sub> y J<sub>awNO</sub> comparados contra los valores predichos mediante estos modelos (expresado como regresiones del valor predicho estandarizado).

## Discusión

Los resultados de este trabajo muestran que los pacientes con EPOC que cumplen uno de los criterios propuesto de ACO (recuento de eosinófilos en sangre periférica elevado) presentan diferencias en la producción de óxido nítrico en el territorio alveolar (C<sub>ANO</sub>) así como a nivel bronquial (J<sub>awNO</sub>) dependiendo del dintel para

**Tabla 3**  
Análisis de regresión lineal múltiple con el CANO como variable dependiente

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	p-valor	95,0% intervalo de confianza para B		Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar			Beta	Límite inferior	Límite superior	Tolerancia
(Constante)	-0,923	7,059		0,897	-15,191	13,344		
Tabaco	-2,573	2,895	-0,113	0,379	-8,424	3,277	0,755	1,324
ICS	2,255	3,145	0,097	0,478	-4,101	8,611	0,670	1,494
FEV1,%	-0,050	0,103	-0,072	0,630	-0,257	0,158	0,552	1,813
DLCO,%	0,158	0,087	0,237	0,076	-0,017	0,333	0,720	1,389
PCR	1,525	1,114	0,166	0,043	0,727	3,776	0,821	1,217
Eosinófilos x10-3, $\mu$ L	57,573	11,299	0,602	0,000	34,736	80,410	0,869	1,151
Ex. moderadas y graves, año previo	-1,487	0,999	-0,228	0,144	-3,506	0,531	0,519	1,926

Ex.: exacerbaciones; VIF: factor de inflación de la varianza.

**Tabla 4**  
Análisis de regresión lineal múltiple con el  $J_{awNO}$  como variable dependiente

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	Sig.	95,0% intervalo de confianza para B		Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar			Beta	Límite inferior	Límite superior	Tolerancia
(Constante)	-5,466	14,676		0,712	-35,324	24,392		
Tabaco	15,757	6,190	0,376	0,016	3,163	28,351	0,695	1,439
ICS	10,496	7,127	0,228	0,150	-4,003	24,995	0,634	1,578
FEV1,%	-0,312	0,258	-0,212	0,235	-0,837	0,213	0,494	2,026
DLCO,%	0,257	0,186	0,206	0,176	-0,121	0,636	0,681	1,469
PCR	-1,815	2,195	-0,114	0,414	-6,281	2,650	0,795	1,258
Eosinófilos x10-3, $\mu$ L	92,513	23,697	0,551	0,000	44,301	140,724	0,763	1,311
Ex. moderadas y graves, año previo	-3,742	2,049	-0,316	0,077	-7,912	0,428	0,506	1,978

Ex.: exacerbaciones; VIF: factor de inflación de la varianza.

considerar el recuento de eosinófilos, siendo similares los valores si el criterio que se aplica es el recuento de eosinófilos  $\geq 300$  células/ $\mu$ L o el porcentaje  $\geq 3\%$ .

Los hallazgos comentados están en línea con la experiencia publicada previamente por nuestro grupo, demostrando que el  $F_{ENO50}$  puede ser un marcador accesible para la detección del ACO<sup>16</sup>, añadiendo información relevante con valor clínico, que matiza la aportada por la cifra de eosinófilos en sangre periférica.

La medición del  $F_{ENO}$  y la determinación diferenciada de sus componentes alveolar y bronquial ha sido desarrollada principalmente en el campo del asma bronquial, en donde se ha comprobado previamente que puede ser de utilidad a la hora de valorar el control de la enfermedad, así como para la predicción del riesgo futuro o para el ajuste de tratamiento inhalado<sup>29-31</sup>.

En los pacientes con EPOC, las experiencias publicadas hasta la fecha sobre las mediciones de  $C_{ANO}$  y de  $J_{awNO}$  han sido escasas y con resultados poco convincentes<sup>32-34</sup>, si bien hasta este momento no se hicieron análisis en función de los criterios para definir ACO, como la presencia de eosinófilos en sangre periférica, o la respuesta broncodilatadora. Los valores obtenidos en nuestro estudio son superponibles a la población estudiada por otros autores<sup>32,33</sup> en el grupo de pacientes sin características biológicas de ACO. De igual modo, en nuestro estudio existe una relación entre tabaquismo y valores bajos de  $J_{awNO}$  al igual que en otro estudio, sugiriendo que el tabaco influye en la producción del óxido nítrico bronquial y no del alveolar. Es necesario destacar que en el grupo de pacientes con EPOC que hemos estudiado, no existen diferencias en cuanto a la inflamación del territorio alveolar y bronquial ( $C_{ANO}$  y de  $J_{awNO}$ ) en el grupo de pacientes que no presentan datos de ACO.

Nuestro estudio presenta debilidades como son su naturaleza transversal, el ser realizado en un único centro y el bajo número de pacientes incluidos, todo ello relacionado con la dificultad técnica de realizar la determinación. No obstante, el número de pacientes está cercano al de otros estudios<sup>32</sup>. Igualmente, y en aras de eliminar posibles factores de confusión, en nuestro estudio se han excluido los pacientes previamente diagnosticados de asma

bronquial, por lo que los resultados obtenidos no son aplicables a la totalidad de los pacientes ACO. De igual forma, cabe recordar que no todos los pacientes son clasificados como ACO por el rasgo del recuento de eosinófilos. Otra debilidad de nuestro trabajo es la presencia de tabaquismo activo y tratamiento con CI, que podrían alterar los niveles de  $C_{ANO}$  y  $J_{awNO}$ .

Desde un punto de vista de la utilidad clínica, la utilización de las variables incluidas en los modelos de regresión lineal de este estudio puede ayudar al clínico a identificar los pacientes o grupos de pacientes que pueden presentar una mayor inflamación Th2 a nivel bronquial o alveolar<sup>35</sup>, y por tanto orientar el tratamiento mediante la elección del sistema de inhalación o molécula cuyo depósito predominantemente a nivel bronquial o a nivel alveolar permita tratar más específicamente a cada paciente, disminuyendo la posibilidad de efectos secundarios<sup>36</sup>.

En resumen, presentamos la evidencia que muestra que la producción de  $F_{ENO}$  en pacientes con EPOC es diferente dependiendo de la cifra de eosinófilos en sangre periférica, especialmente en lo referente a la producción del óxido nítrico de las vías aéreas periféricas, así como las variables clínicas que se asocian a dicha producción para su identificación sencilla por el clínico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.006).

### Bibliografía

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Informe 2017 de la iniciativa global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Resumen ejecutivo de GOLD. Arch Bronconeumol. 2017;53:128–49.

2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Arch Bronconeumol. 2017;53:324–35.
3. Cosío MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009;360:2445–54.
4. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:2645–53.
5. Miravittles M. Diagnosis of asthma–COPD overlap: the five commandments. Eur Respir J. 2017;49.
6. Miravittles M, Alcázar B, Alvarez FJ, Bazús T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma–COPD overlap syndrome. Int J COPD. 2015;10.
7. Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma? COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. Eur Respir J. 2016;48:664–73.
8. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma–COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2017;53:443–9.
9. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. J Appl Physiol. 1998;85:653–66.
10. Paredi P, Kharitonov SA, Meah S, Barnes PJ, Usmani OS. A novel approach to partition central and peripheral airway nitric oxide. Chest. 2014;145:113–9.
11. Condorelli P, Shin H-W, Aledia AS, Silkoff PE, George SC. A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model. J Appl Physiol. 2007;102:417–25.
12. van Veen IH, Sterk PJ, Schot R, Gauw SA, Rabe KF, Bel EH. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. Eur Respir J. 2006;27:951–6.
13. Tulic MK, Christodouloupoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. Respir Res. 2001;2:333–9.
14. Thornadsson A, Neerincx AH, Högmán M, Hugén C, Sintnicolaas C, Harren FJM, et al. Extended nitric oxide analysis may improve personalized anti-inflammatory treatment in asthmatic children with intermediate F<sub>E</sub>NO<sub>50</sub>. J Breath Res. 2015;9:47114.
15. Corcuera-Elosegui P, Sardón-Prado O, Aldasoro-Ruiz A, Korta-Murua J, Mintegui-Aramburu J, Emparanza-Knorr JI, et al. Patrones inflamatorios en niños asmáticos basados en la determinación de óxido nítrico alveolar. Arch Bronconeumol. 2015;51:279–84.
16. Alcázar-Navarrete B, Romero-Palacios PJ, Ruiz-Sancho A, Ruiz-Rodríguez O. Diagnostic performance of the measurement of nitric oxide in exhaled air in the diagnosis of COPD phenotypes. Nitric Oxide - Biol Chem. 2016;54:67–72.
17. Donohue JF, Herje N, Crater G, Rickard K. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:745–51.
18. Chou K, Su K, Huang S, YH H, Tseng C, Su V, et al. Exhaled nitric oxide predicts eosinophilic airway inflammation in COPD. Lung. 2014;192:499–504.
19. Soter S, Barta I, Antus B. Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. Inflammation. 2013;36:1178–85.
20. Antus B, Barta I, Horvath I, Csiszer E. Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations. Respirology. 2010;15:472–7.
21. Feng J, Lin Y, Lin J, He S, Chen M, Wu X, et al. Relationship between fractional exhaled nitric oxide level and efficacy of inhaled corticosteroid in asthma-COPD overlap syndrome patients with different disease severity. J Korean Med Sci. 2017;32:439.
22. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. Eur Respir J. 2005;26:52–9.
23. 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;171:912–30.
24. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Högmán M, Olin A-C, et al. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. Eur Respir J. 2017;49:1600965.
25. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. Arch Bronconeumol. 2013;49:388–401.
26. Miller MR. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319–38.
27. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J. 2005;26:511–22.
28. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2017;49:1600016.
29. Saito J, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Chung KF. Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma control. Eur Respir J. 2014;43:474–84.
30. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD011440.
31. Puckett JL, Taylor RW, Leu S-Y, Guijón OL, Aledia AS, Galant SP, et al. Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories. Respir Res. 2010;11:47.
32. Bazeghi N, Gerds TA, Budtz-Jørgensen E, Hove J, Vestbo J. Exhaled nitric oxide measure using multiple flows in clinically relevant subgroups of COPD. Respir Med. 2011;105:1338–44.
33. Gelb AF, Flynn Taylor C, Krishnan A, Fraser C, Shinar CM, Schein MJ, et al. Central and peripheral airway sites of nitric oxide gas exchange in COPD. Chest. 2010;137:575–84.
34. Amer M, Cowan J, Gray A, Brockway B, Dummer J. Effect of inhaled  $\beta_2$ -agonist on exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2016;11:e0157019.
35. Stockley J, Cooper B, Stockley R, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2343–53.
36. Sonnappa S, Martin R, Israel E, Postma D, van Alderen W, Burden A, et al. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. PLoS One. 2017;12:e0178112.