



# ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original

## Valor pronóstico del pH en el condensado de aire exhalado y de la fracción exhalada de óxido nítrico en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Alfredo Guillen-del Castillo<sup>a,\*</sup>, Sara Sánchez-Vidaurre<sup>b,c</sup>, Carmen P. Simeón-Aznar<sup>a</sup>, María J. Cruz<sup>b,c</sup>, Vicente Fonollosa-Pla<sup>a</sup> y Xavier Muñoz<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Unitat de Malalties Autoimmunes Sistèmiques, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Ciber de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

<sup>d</sup> Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2016  
Aceptado el 6 de septiembre de 2016  
On-line el xxx

#### Palabras clave:

Aire exhalado  
Enfermedad pulmonar intersticial  
Óxido nítrico  
pH  
Esclerosis sistémica

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las principales causas de muerte en los pacientes con esclerosis sistémica (ES). En este estudio se investigaron biomarcadores en el aire exhalado (AE) y en el condensado de aire exhalado (CAE) y se analizó su posible papel como factores pronóstico de la EPI en pacientes con ES.

**Métodos:** Se analizó prospectivamente la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y el monóxido de carbono exhalado (COe) en AE, y se determinaron los valores de pH, nitritos, nitratos e interleucina-6 en CAE, en 35 pacientes con ES. La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) torácica mostró signos de EPI en 12 pacientes, no estando presentes en los 23 restantes. En el momento de la inclusión se determinaron los biomarcadores en el AE y en el CAE, y durante los 4 años de seguimiento se efectuaron anualmente pruebas de función respiratoria.

**Resultados:** No se observaron diferencias entre grupos en los valores iniciales de los diferentes biomarcadores. En todos los pacientes examinados los valores disminuidos de pH en CAE se asociaron con una reducción en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) durante el seguimiento. Valores disminuidos de FeNO se correlacionaron con una menor capacidad vital forzada (FVC) inicial y a los 4 años, así como con una reducción de FVC y DLCO durante el seguimiento. En los pacientes con EPI los valores más altos de COe se correlacionaron con FVC más disminuidas al inicio. En el conjunto de la cohorte se identificó una menor supervivencia libre de progresión en los pacientes con un pH en CAE inferior a 7,88 y en los que presentaban un FeNO inferior a 10,75 ppb (Log Rank:  $p=0,03$  y  $p<0,01$ , respectivamente).

**Conclusiones:** Los biomarcadores en el AE y en el CAE son útiles para detectar pacientes con una mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función pulmonar durante el seguimiento de la enfermedad.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Prognostic Role of Exhaled Breath Condensate pH and Fraction Exhaled Nitric Oxide in Systemic Sclerosis Related Interstitial Lung Disease

### ABSTRACT

#### Keywords:

Exhaled breath  
Interstitial lung disease  
Nitric oxide  
pH  
Systemic sclerosis

**Introduction:** Interstitial lung disease (ILD) is one of the major causes of death in systemic sclerosis (SSc). This study investigated exhaled breath (EB) and exhaled breath condensate (EBC) biomarkers in patients with SSc and analyzed their role as a prognostic tool in SSc-related ILD.

**Methods:** Fraction exhaled nitric oxide (FeNO) and exhaled carbon monoxide (eCO) measured in EB, together with pH, nitrite, nitrate and interleukin-6 levels measured in EBC were prospectively analyzed in 35 patients with SSc. Twelve patients had established ILD by chest high-resolution computed tomography (HRCT), and 23 patients showed no evidence of ILD. EB and EBC biomarkers were determined at inclusion, and pulmonary function tests were annually performed during 4 years of follow-up.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alguille@vhebron.net](mailto:alguille@vhebron.net) (A. Guillen-del Castillo).

**Results:** No differences at baseline biomarkers levels were found between groups. In all patients studied, low EBC pH levels were associated with a decreased diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) during follow-up. Low FeNO levels were correlated with lower forced vital capacity (FVC) at baseline, 4 years of follow-up and with a decrease in FVC and DLCO during monitoring. Among ILD patients, high eCO levels were correlated with lower baseline FVC. In the global cohort, a worse progression-free survival was identified in patients with EBC pH values lower than 7.88 and FeNO levels lower than 10.75 ppb (Log Rank  $P = .03$  and  $P < .01$ , respectively).

**Conclusions:** EB and EBC could help to detect patients likely to present a deterioration on lung function during follow up.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conjuntivo caracterizada por una disfunción endotelial que condiciona una vasculopatía de pequeño vaso, disfunción fibroblástica con una producción excesiva de colágeno y alteraciones inmunológicas<sup>1</sup>. En la actualidad, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las primeras causas de muerte en la ES<sup>2,3</sup>. La prevalencia de EPI en la ES varía dependiendo de la población estudiada, la definición y la sensibilidad de los métodos utilizados para su diagnóstico de comprobación. Goh et al.<sup>4</sup> propusieron un sencillo esquema de estratificación basado en la extensión de la enfermedad en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) y su repercusión en las pruebas de función respiratoria (PFR), con el que se obtenía la mejor predicción de progresión de la enfermedad y de mortalidad a largo plazo. Recientemente se ha descrito que la interleucina-6 (IL-6) sérica es un factor de predicción de progresión de la EPI-ES, en concreto en pacientes con enfermedad leve en estadios iniciales<sup>5</sup>.

Una característica frecuente de la EPI-ES es el aumento de células inflamatorias en el lavado broncoalveolar<sup>6,7</sup>. Sin embargo, este hallazgo no se correlaciona con la supervivencia ni con la progresión a largo plazo<sup>8</sup>, por lo que únicamente se utiliza para excluir la presencia de una infección y con fines de investigación<sup>3</sup>. Aunque se ha descrito que el análisis de diversos biomarcadores tanto en el esputo inducido como en el aire exhalado (AE) y en el condensado de aire exhalado (CAE) en la afectación pulmonar de la esclerodermia pueden ser útiles<sup>9-13</sup>, su posible valor sigue siendo motivo de controversia y es necesario disponer de otros biomarcadores obtenidos por métodos no invasivos capaces de pronosticar la progresión de la enfermedad.

El propósito de nuestro estudio fue determinar mediante métodos no invasivos (AE y/o CAE) el proceso inflamatorio autoinmune que provoca la EPI-ES. En este contexto, se plantearon 2 objetivos principales. El primero fue analizar biomarcadores en AE y CAE de pacientes con ES en función de la presencia o ausencia de EPI, y estudiar su asociación con las PFR iniciales. El segundo fue determinar si dichos biomarcadores se correlacionaban con la progresión de la enfermedad al cabo de 4 años y si tenían un posible valor pronóstico.

## Métodos

### Pacientes

Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el que se incluyó a 35 pacientes de raza blanca (32 mujeres) con diagnóstico de ES que cumplían los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013<sup>14</sup>, que disponían de una TACAR inicial y en los que se realizó un seguimiento durante 4 años. Los pacientes fueron evaluados consecutivamente en la Unidad de Esclerodermia de nuestro hospital y controlados por el mismo médico especialista cada 4 meses en los casos que presentaban EPI moderada-grave o cada 6 meses en aquellos sin afectación pulmonar o con EPI leve, de acuerdo con las

recomendaciones de las guías internacionales<sup>15</sup>. El Comité ético del hospital aprobó el estudio y, en cumplimiento con la Declaración de Helsinki, todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado para participar. Los criterios de exclusión comprendieron la presencia de otras enfermedades respiratorias inflamatorias (tales como asma, EPOC u otras), atopia o una infección respiratoria durante el mes anterior a la inclusión en el estudio.

### Grupos del estudio

La población de estudio se dividió en 2 grupos: el grupo de EPI, formado por 12 pacientes con EPI, definida como evidencia radiológica de enfermedad intersticial en la TACAR, y que incluyó un paciente con hipertensión pulmonar asociada a EPI (HP-EPI), y el grupo de control, formado por 23 pacientes con ES que no presentaban signos de EPI, entre los cuales se incluyeron 2 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) aislada. La HP se definió como presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD). La presencia de HP-EPI se consideró si el diagnóstico de HP se realizaba ante un paciente con EPI y capacidad vital forzada (FVC) inferior al 60% del valor teórico o enfermedad intersticial moderada o grave en la TACAR<sup>16</sup>. La HAP aislada se diagnosticó mediante CCD, de acuerdo con las guías internacionales<sup>16,17</sup>. También se registraron otras comorbilidades de la ES, como se ha descrito anteriormente<sup>18</sup>. Al inicio del estudio, a todos los pacientes se les realizó PFR completas y se les recogió la fracción exhalada de NO (FeNO), monóxido de carbono (CO) exhalado (COe) y el CAE. Se indicó a los pacientes que no consumieran alimentos ni fumarán durante las 2 y 24 h previas a la extracción de las muestras, respectivamente. Todas las muestras se analizaron en el mismo laboratorio.

### Pruebas de función respiratoria

Las espirometrías, volúmenes pulmonares estáticos y estudios de difusión pulmonar anuales se efectuaron mediante un equipo MasterLab (MasterLab, Jaegger, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ERS-ATS<sup>19</sup>. Se analizaron las PFR en la evolución según el cambio en el porcentaje teórico de FVC o en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), en comparación con la visita de inicio.

### Determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico

Las determinaciones de FeNO se realizaron mediante el dispositivo NIOX MINO<sup>®</sup> (Aerocrine AB, Solna, Suecia) de acuerdo con las guías vigentes<sup>20</sup>. Durante el proceso los pacientes permanecieron en sedestación y con una pinza nasal, inhalando aire libre de NO a través del dispositivo y a continuación exhalaban a un flujo fijo de 50 ml/s durante aproximadamente 10 s. Para el análisis se utilizó la primera medición técnicamente aceptable de la FeNO<sup>21</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5723908>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5723908>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)