



# ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



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 xxx

#### 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 (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  $F_{ENO}$  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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8818748>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8818748>

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