



Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity.

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2016	J Allergy Clin Immunol	12,485	Diagnóstico	Malinovschi A, Janson C, Borres M, Alving K	138:1301-1308

Texto en inglés

BACKGROUND: We have previously described that fraction of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) levels and blood eosinophil counts offer additive information in relation to asthma and asthma exacerbations when analyzing data from a large population study.

OBJECTIVE: We sought to investigate increased FE_{NO} levels and blood eosinophil counts in relation to lung function, bronchial hyperresponsiveness (BHR), and asthma control in a cohort of young asthmatic patients.

METHODS: Measurements of FE_{NO} levels and blood eosinophil counts were available in 406 subjects (208 women) aged 10 to 35 years. Asthma control was assessed through the Asthma Control Test. Moderate-to-severe BHR was defined as a cumulative dose of methacholine of less than 0.3 mg causing an FEV₁ decrease of 20%.

RESULTS: Subjects with simultaneously increased FE_{NO} levels (≥ 20 -25 ppb) and blood eosinophil counts ($\geq 0.3 \times 10^9/L$) had a higher prevalence of uncontrolled asthma (Asthma Control Test score, < 20) than subjects with singly increased blood eosinophil counts (40.5% vs 21.1%, $P = .01$). This difference remained significant ($P = .006$), and a significant difference was also found between subjects with both increased FE_{NO} levels and blood eosinophil counts and subjects with normal FE_{NO} levels and blood eosinophil counts ($P = .02$) after adjusting for confounders. Having increased FE_{NO} levels and blood eosinophil counts related to a higher prevalence of moderate-to-severe BHR than having normal FE_{NO} levels and blood eosinophil counts or singly increased FE_{NO} levels or blood eosinophil counts (85.7% vs 35.8% or 63.3% or 60%, $P < .05$ all comparisons).

CONCLUSION: We have shown that simultaneously increased local (FE_{NO}) and systemic (blood eosinophil) markers of type 2 inflammation related to a higher likelihood of BHR and uncontrolled asthma in a large cohort of young asthmatic patients.

La elevación simultánea de la fracción de óxido nítrico exhalado y el recuento de eosinófilos en sangre se relaciona con el

incremento en la morbilidad en el asma.

INTRODUCCIÓN: al analizar los datos de un estudio con una gran muestra poblacional, se ha descrito previamente que los niveles de fracción de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) y los recuentos de eosinófilos en sangre ofrecen información adicional en relación con el asma y las exacerbaciones del asma.

OBJETIVO: se investigó la relación entre el aumento de los niveles de FE_{NO} y los recuentos de eosinófilos en sangre con la función pulmonar, la hiperreactividad bronquial (BHR) y el control del asma, en una cohorte de pacientes asmáticos jóvenes.

MÉTODOS: se dispuso de las mediciones de los niveles de FE_{NO} y los recuentos de eosinófilos en sangre en 406 sujetos (208 mujeres) de entre 10 a 35 años. El control del asma se evaluó a través del cuestionario Asthma Control Test (ACT). La BHR moderada a grave se definió cuando se objetivaba una disminución del VEMS del 20 % con una dosis acumulativa de metacolina de menos de 0,3 mg.

RESULTADOS: los sujetos que simultáneamente presentaban niveles elevados de FE_{NO} (≥ 20 -25 ppb) y recuentos de eosinófilos en sangre ($\geq 0,3 \times 10^9/l$) tuvieron una mayor prevalencia de asma no controlada (ACT score, < 20) con respecto a los pacientes que sólo presentaban aumento de eosinófilos en sangre (40,5 % vs. 21,1 %, $p = 0,01$). Esta diferencia siguió siendo significativa ($p = 0,006$), y también se encontró una diferencia significativa entre los sujetos con niveles aumentados de FE_{NO} y recuentos de eosinófilos y los sujetos con niveles normales de FE_{NO} y recuentos de eosinófilos en sangre ($p = 0,02$) después de ajustar los factores de confusión. Presentar los niveles elevados de FE_{NO} y de recuento de eosinófilos se relacionaba con una mayor prevalencia de BHR moderada a grave que entre pacientes con niveles normales de FE_{NO} y de eosinófilos en la sangre o el aumento individual de uno de los parámetros (85,7 frente a 35,8 % o 63,3 %, $p < 0,05$ en todas las comparaciones).

CONCLUSIÓN: hemos demostrado que el incremento simultáneo de marcadores de inflamación tipo Th-2, locales (FE_{NO}) y sistémicos (eosinófilos de sangre) se relaciona con una mayor probabilidad de HRB y asma no controlada en una gran cohorte de pacientes asmáticos jóvenes.

Comentario del autor (Dr. Javier Domínguez Ortega)

El objetivo principal del tratamiento del asma en *GEMA*^{4,1} es alcanzar y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, controlando los síntomas diarios y prevenir las exacerbaciones y la pérdida exagerada de función pulmonar. El asma no controlada se asocia a un claro aumento de morbimortalidad, mayor necesidad terapéutica y aumento de los costes asociados a la enfermedad. Así, buscar marcadores de riesgo de pérdida de control se ha convertido en un tema recurrente para muchos investigadores. Un porcentaje alto de los asmáticos presentan un fenotipo inflamatorio predominante que se considera eosinofílico. Por ello, el conteo de eosinófilos en sangre se ha estudiado en diferentes trabajos, relacionando un número elevado de eosinófilos con la posibilidad de sufrir una exacerbación futura en población adulta. El papel de la FE_{NO} es más controvertido, aunque algunos trabajos lo consideran útil en el diagnóstico y como una herramienta de monitorización del asma en algunos casos.

Estos autores abordan el estudio a partir de una muestra de 410 pacientes suecos de 10 a 35 años, con diagnóstico clínico de asma, tanto del ámbito de la medicina de Atención

Primaria como de consultas especializadas. Debían haber realizado tratamiento mantenido ICS, antileucotrienos o ambos, durante al menos 3 de los 12 meses anteriores al inicio del estudio. Separaron a los pacientes por niveles de eosinófilos en sangre, considerando normales valores de menos de 300 eosinófilos/ml y además hicieron un análisis adicional con los pacientes que tenían más de 500. Para la FE_{NO} hicieron también dos grupos, en este caso con un punto de corte de 25 ppb, aunque también hicieron un subanálisis con valores superiores a 50 ppb. Encontraron una clara asociación entre la coexistencia de valores elevados en eosinófilos y FE_{NO} con presencia de exacerbaciones, asma mal controlada (ACT < 20) y mayor hiperreactividad bronquial en la prueba de metacolina. Además, los resultados fueron concordantes cuando se estudiaban separadamente los casos de niveles más altos de FE_{NO} y eosinófilos.

Los autores proponen un efecto sumativo de ambas técnicas para justificar sus resultados. La FE_{NO} estaría más relacionado con el componente atópico del asma, y sería un marcador de actividad local de la IL-4 e IL-13 en la mucosa bronquial y se podría relacionar con la actividad alérgica y su respuesta IgE. Sin embargo, la activación de los eosinófilos sería mayoritariamente dependiente de IL-5. Como ocurre con otros biomarcadores, la utilización combinada de dos de ellos, aumentaría su sensibilidad frente a cada uno de ellos por separado.

Quizás, las principales limitaciones del estudio se basan en la ausencia de un diagnóstico objetivo del asma; la variabilidad en el tratamiento previo a la inclusión en el estudio; los valores aparentemente bajos utilizados para la FE_{NO}, en contra de lo que recogen las principales guías clínicas y, finalmente, que parte de la información se recoge de cuestionarios que directamente completan los pacientes, dejando a su interpretación datos fundamentales como el número de exacerbaciones. No obstante, son parámetros accesibles para un clínico y sería conveniente profundizar en esta línea, de cara a identificar pacientes susceptibles de pérdida de control e instaurar las medidas terapéuticas correctoras lo más precozmente posible.