

Oxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos

N. Cobos Barroso¹, C. Reverté Bover², S. Gartner¹, S. Liñán Cortés¹, Ll. Quintó Domech³

Resumen. *Objetivos:* Estudiar la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado (ONE) y nasal (ONN) en niños normales y asmáticos clínica y funcionalmente estables.

Material y métodos: Mediante un analizador de óxido nítrico por quimioluminiscencia y registros para CO₂, presión y flujo, estudiamos 73 escolares (6-17 años): 37 controles y 36 asmáticos -21 asma leve sin tratamiento antiinflamatorio y 15 asma tratado con corticoides inhalados. Utilizamos la técnica en T de exhalación lenta contra resistencia (ELCR) para determinar la ONE, y aspiración a flujo estable en una fosa nasal, manteniendo el paciente la respiración, para estudiar la (ONN).

Resultados: La ONE media fue de 3,1 ppb (1-6) en el grupo control, 8,3 ppb (1,7-29,3) en los asmáticos leves y 7,7 ppb (2-18,3) en los asmáticos con corticoides. Existen diferencias significativas ($p=0,0001$) de ONE entre controles y ambos grupos de asmáticos. La (ONN) media en controles fue de 898 ppb y no evidenciamos diferencias significativas respecto los asmáticos. La ONE y la ONN no variaron en relación con la edad o el sexo. Tampoco demostramos relación entre la ONE y la función pulmonar. Existe correlación significativa entre la ONE y la ONN en los grupos con asma leve ($p=0,021$) y asma con corticoides ($p=0,040$), pero no en el grupo control.

Conclusión: La ONE está aumentada en el grupo de niños asmáticos respecto al grupo control. La técnica de ELCR evita la contaminación del aire exhalado por parte del aire nasal y es aplicable a partir de los 6 años de edad. La ONN es similar en el grupo control y en los asmáticos.

An Esp Pediatr 1998;49:241-247.

Palabras clave: Oxido nítrico; Oxido nítrico exhalado; Oxido nítrico nasal; Función pulmonar; Quimioluminiscencia; Asma.

EXHALED AND NASAL NITRIC OXIDE IN NORMAL AND ASTHMATIC CHILDREN

Abstract. *Objective:* Our aim was to study the concentration of nitric oxide in the exhaled (ENO) and nasal (NNO) air of normal children and asthmatic children who are clinically and functionally stable.

Este trabajo ha sido realizado en parte con la ayuda de la "Beca d'investigació 1996: Antics Presidents de la Societat Catalana de Pediatria" y la "Beca per als pediatres de Comarques" patrocinadas por la Fundació Catalana de Pediatria, en la cual ha sido parcialmente presentado.

Unitat de Pneumologia Pediàtrica i Fibrosi Quística del Hospital Universitari Materno-infantil Vall d'Hebron. Institut Català de la Salut. Pg Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona¹. Pediatra². CAP Amposta. Institut Català de la Salut. Unitat d'Estadística i Epidemiologia³. Fundació Clínic. Barcelona
Correspondencia: Conrado Reverté Bover. C/ Verge del Pilar 6. 43540 Sant Carles de la Ràpita (Tarragona).

Recibido: Noviembre 1997

Aceptado: Marzo 1998

Patients and methods: Using a nitric oxide chemiluminescence analyzer and a register for CO₂, pressure and flow, we studied 73 schoolchildren (6-17 years of age). This included 37 controls and 36 asthmatic children, 21 with mild asthma without anti-inflammatory treatment and 15 treated with inhaled corticosteroids. We used the technique of slow exhalation against resistance for (ENO) determination and aspiration with stable flow in a nasal cavity while holding the breath for (NNO) determination.

Results: The mean ENO was 3.1 ppb (1-6) in the control group, 8.3 ppb (1.7-29.3) in the mild asthma group and 7.7 ppb (2-18.3) in the asthmatics treated with corticosteroids. There were significant differences ($p = 0.0001$) between the controls and both asthmatic groups. The mean NNO in the controls was 898 ppb and differences between this group and the asthmatic children were found. The ENO and NNO did not change in relation to age or sex. We did not find any relationship between ENO and lung function. There is a significant correlation between ENO and NNO in both asthmatic groups, but not in the control group.

Conclusions: The ENO was higher in asthmatics than in control children. The slow exhalation against resistance technique prevents the contamination of exhaled air with nasal air and this technique can be applied to children over 6 years of age. The NNO was similar in the asthmatic groups and the control group.

Key words: Nitric oxide. Exhaled nitric oxide. Nasal nitric oxide. Lung function. Chemiluminescence. Asthma.

Introducción

El óxido nítrico (ON) es una molécula simple y muy difusible, que en 1992 fue nominada como "molécula del año"⁽¹⁾. Unos años antes los equipos de Palmer⁽²⁾ e Ignarro⁽³⁾ demuestran que el ON es el "factor relajante derivado del endotelio", impulsando nuevas áreas de investigación en el estudio y tratamiento de la patología de la circulación sistémica y pulmonar desde el recién nacido al adulto⁽⁴⁻⁵⁾. En 1991, se demuestra la existencia de ON en el aire exhalado, como producto de síntesis endógena, tanto en humanos, como en animales, mediante estudios de quimioluminiscencia⁽⁶⁾. Esta técnica es muy sensible y está basada en la reacción del ON con el ozono generando NO₂, el cual al estabilizarse emite una radiación lumínica proporcional a la concentración de ON en el aire exhalado ONE⁽⁷⁾, expresada en unidades ppb (del inglés: *parts per billion*).

Las vías aéreas superiores producen gran cantidad de ON, observándose la máxima concentración en la mucosa de los senos paranasales⁽⁸⁻⁹⁾ (3.000 ppb), mientras que las determinaciones en las vías aéreas distales mediante broncoscopia o de

Tabla de abreviaturas

ON	Oxido nítrico
[ONE]	Concentración de óxido nítrico exhalado
[ONN]	Concentración de óxido nítrico nasal
ONS	Oxido nítrico sintasa
ppb	<i>Parts per billion</i>
ELCR	Exhalación lenta contra resistencia
TLC	Capacidad pulmonar total
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
PEF	Apice de flujo espiratorio
MEF50%FVC	Flujo espiratorio máximo al 50% de la FCV
FEF25-75%	Flujo espiratorio forzado entre 25-75% de la FVC

pacientes traqueotomizados han evidenciado concentraciones de ON del orden de 5 ppb⁽¹⁰⁾. Los mamíferos sintetizan el ON mediante la enzima óxido nítrico sintasa (ONS) que convierte el aminoácido L-arginina en L-citrulina y ON. Se conocen tres isoformas de ONS, según su actividad, localización celular y clonaje molecular. Así, se describen dos isoformas constitutivas (cONS), que son calcio-dependientes y producen pequeñas cantidades -fisiológicas- de ON en respuesta a agonistas que aumentan el Ca²⁺ intracelular: la neuronal (nONS o tipo 1) y la endotelial (eONS o tipo 3). La neuronal se identifica en células nerviosas y músculo esquelético, y la endotelial en vasos sanguíneos y plaquetas. Ambas formas constitutivas también se localizan en el epitelio de la vía aérea. Por otra parte, una forma inducible o calcio-independiente (iONS o tipo 2) se expresa "in vivo" en células epiteliales bronquiales y en macrófagos durante ciertos procesos inflamatorios, e "in vitro" tras estimulación con citocinas, endotoxinas y lipopolisacáridos. Esta iONS produce grandes cantidades de ON, y es bloqueada por los corticoides, mientras que estos fármacos no afectan a las isoformas constitutivas⁽¹¹⁾. Recientemente, se ha descrito una ONS presente en los senos paranasales de humanos, que se expresa constitutivamente pero es Ca²⁺ independiente y no inhibible por glucocorticoides⁽¹²⁾.

En los pulmones, el ON endógeno es un potente vasodilatador, discreto broncodilatador, regula la broncoconstricción colinérgica, es mediador del sistema inhibitorio no adrenérgico no colinérgico⁽¹¹⁾ y a altas concentraciones favorece la inhibición de la diferenciación de la células CD4+ T helper (Th) en Th-1 (producen interleucina-2 e interferón-gamma) y el aumento de Th-2 (secretoras de interleucinas 4 y 5, que favorecen la producción de IgE, adhesión y acúmulo de eosinófilos)⁽¹³⁾. Es decir, que inmunológicamente el aumento de la producción local de ON favorece y perpetúa un patrón celular y de mediadores de inflamación similar al encontrado en asmáticos, tanto atópicos, como no atópicos⁽¹⁴⁾.

Los asmáticos presentan un aumento de la ONE respecto a los controles^(8,15,16), en relación a la elevada presencia de iONS en el epitelio bronquial del asmático y escasez o ausencia de iONS en el bronquio sano⁽¹⁷⁾, aunque otros autores detectan ac-



Figura 1. Sistemas de biofeed-back que se activan durante la maniobra de exhalación lenta contra resistencia, para obtener flujos y presiones estables durante toda la espiración.

tividad de iONS en este último⁽¹⁸⁾. También se ha descrito aumento de la ONE en bronquiectasias y en estados sépticos; y disminución en los fumadores y en la hipertensión pulmonar y sistémica. Por otra parte, la concentración de ON nasal ONN está disminuida en el síndrome de Kartagener, en la fibrosis quística, y aumentado en la rinitis alérgica.

Todo ello ha generado un gran interés en la medición de la ONE y de la ONN como método no invasivo en la evaluación y monitorización de la inflamación y del daño tisular de las vías respiratorias⁽¹⁹⁾.

En la literatura pediátrica existen pocos estudios, y los valores normales de la ONE y la ONN varían según el analizador y el método empleado⁽²⁰⁻²⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo es el estudio de la ONE y de la ONN en niños normales y asmáticos estables, mediante técnicas que controlan el flujo espiratorio y aíslan el aire nasal del broncoalveolar.

Material y métodos

Equipo de medición

Utilizamos una unidad LR-2000 (Logan Research Ltd, Rochester, UK) que consiste en un analizador de ON por quimioluminiscencia (exactitud $\pm 0,3$ ppb, tiempo de respuesta menor de 0,5 s, límite inferior detectable 1 ppb, flujos de 50 a 1000 mL.min⁻¹, escalas de ON de 50, 500 y 5.000 ppb, y autocalibrado a cero en cada determinación), junto a un analizador de CO₂ mediante infrarrojos (exactitud 0,1%, respuesta 200 ms, rango 0-10%) y un sistema de tubuladuras con registros de ON, presión, flujo, y CO₂. Además, se completa el equipo mediante un sistema de biofeed-back, el cual mediante un panel con indicadores luminosos y un muñeco activado eléctricamente produce música y movimiento mientras se registran y mantienen estables unos valores predeterminados de presión y de flujo espiratorio (Fig. 1).

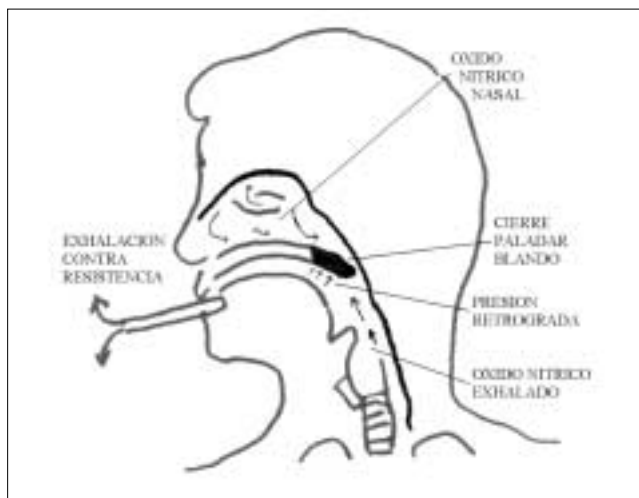


Figura 2. La presión retrógrada que se origina durante la maniobra de exhalación produce la oclusión de las fosas nasales, evitándose la contaminación de la ONE por las altas concentraciones del ON nasal.

El extremo proximal de la tubuladura se conecta al paciente y en el extremo distal existe una resistencia calculada para que al generar un flujo espiratorio de $250 \text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$, se origine una presión retrógrada de $50 \text{ mmH}_2\text{O}$ en la boca, suficiente para ocluir las fosas nasales por el velo del paladar (Fig. 2). Todos los componentes están controlados por un ordenador. Existe un retraso entre las lecturas de CO_2 y ON de 400 ms y se muestran los datos de forma gráfica y numérica en la pantalla.

Se calibró mediante gas certificado con ON estable a 116 ppb (Air Liquide). Las tubuladuras son de Teflón® en todo el recorrido del aire desde el paciente al analizador de ON. Entre el equipo y el paciente existen filtros bacterianos desechables.

Población estudiada

La muestra consta de 73 escolares, de los que 40 son chicos (54,8%) y 33 chicas (45,2%). 37 sanos (50,7%), 36 pacientes con asma bronquial estable - 21 (28,8%) catalogados como asma leve y sin tratamiento antiinflamatorio, y 15 (20,5%) con asma moderado o severo tratados con corticoides inhalados. Aceptamos como asmático estable aquel que en las últimas 3 semanas no mostró cambios clínicos ni funcionales, y tampoco varió la medicación habitual. Se realizó una revisión de las historias clínicas, una exploración física y una espirometría forzada a todos los escolares.

Protocolo

Para determinar la ONE hemos empleando la técnica en T de exhalación lenta contra resistencia (ELCR). Esta técnica consiste en una espiración lenta desde la capacidad pulmonar total (TLC), manteniendo la presión y el flujo estables

El registro de la ONE consta de dos partes: una inicial o “pico” de la ONE, que corresponde al aire del espacio muerto y que presenta gran contaminación por aire nasal. La segunda fase o

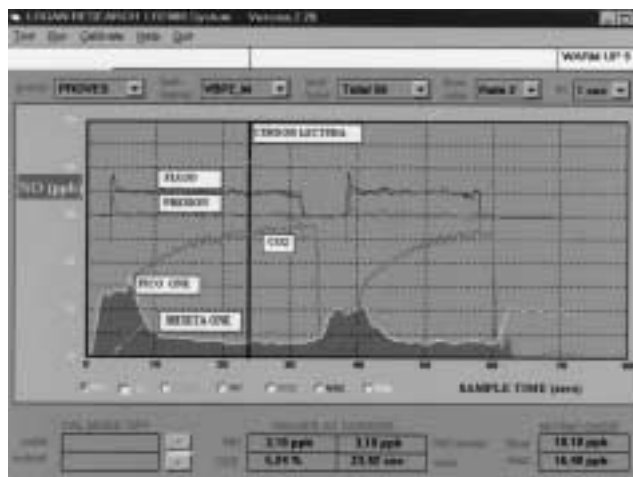


Figura 3. Pantalla del sistema informático que muestra los registros de flujo, presión, CO_2 y ONE (pico y meseta). La línea vertical es un cursor de lectura que permite observar simultáneamente los valores registrados de CO_2 (5,24%) y ONE (3,1 ppb). Observar las diferencias de valores de los “picos de ONE” y la estabilidad de las lecturas de la “meseta de ONE”, en los dos registros seguidos de un mismo paciente sano.

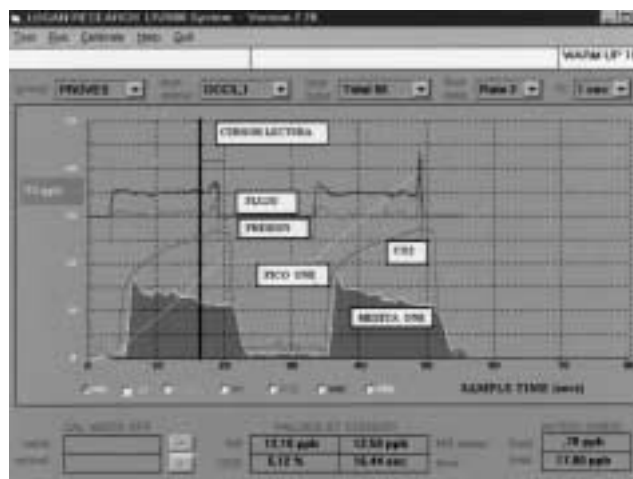


Figura 4. Pantalla de un registro correspondiente a un paciente asmático. La ONE es de $12,1 \text{ ppb}$. En este ejemplo, observamos idénticos “picos de ONE” y similares “mesetas de ONE”.

“meseta” de ONE es el registro estable de ON y que traduce la producción de ON a nivel broncoalveolar.

Mediante la monitorización simultánea del CO_2 exhalado y de la ONE, registramos esta última cuando las lecturas para CO_2 son de rango broncoalveolar (5-6 %) (Figs. 3-4). Sólo aceptamos la prueba como técnicamente correcta si el flujo y la presión permanecen estables, al menos durante 7 s. Se registraron 3 lecturas de ONE si la diferencia no era mayor de 1 ppb, y se aceptó como valor la media de las 3 lecturas.

El paciente inicia el aprendizaje de la maniobra de ELCR con el sistema mediante biofeed-back, y en unos minutos se

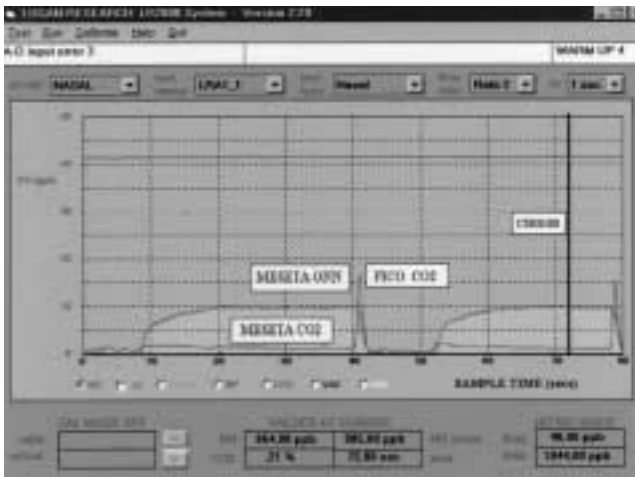


Figura 5. Pantalla que muestra un registro de ONN. En 80 segundos se han practicado dos determinaciones de ONN. La “meseta de ONN” se interrumpe al iniciar el paciente una espiración detectada por el pico de CO₂. El registro de ONN (964 ppb) se realiza cuando el CO₂ es 0,21% (aire ambiental nasal). Observar la similitud de los dos registros y la llegada a la meseta transcurridos unos 12 s.

logra la colaboración de escolares desde los 6 años de edad. Durante el período de estudio el ON ambiental fue menor de 10 ppb.

Para el estudio de la ONN empleamos la siguiente técnica: tras una inspiración a TLC, el paciente mantiene la respiración a máxima tolerancia, y se coloca una tubuladura de Teflón® que obstruye un orificio nasal y dejamos permeable el otro. El analizador de ON aspira aire de la fosa nasal ocluida. Durante la maniobra se controla el CO₂ para detectar el mínimo flujo espiratorio. Se aceptó la media de 3 lecturas registradas en la meseta de ON, si la diferencia entre ellas era menor del 10% (Fig. 5).

Solicitamos la autorización familiar y del escolar, previa información detallada del estudio. También se solicitó la aprobación del Comité de Ética del HUMI Vall d’Hebron y de la Dirección de Atención Primaria del Centro de Salud de Amposta.

Análisis de los datos

Se realizaron análisis descriptivos de las variables. Se compararon los grupos mediante ANOVA con la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples y t-Student para grupos independientes. Coeficientes de correlación de Pearson fueron utilizados para comparar la correlación entre variables. La relación ONE-ONN se cuantificó mediante modelos de regresión lineal. Todas las pruebas se realizaron a un nivel de significación del 5%, con los softwares estadísticos Spss-Windows⁽²⁶⁾ i STATA⁽²⁷⁾.

Resultados

Los grupos de pacientes control, asma leve y asma con corticoides no difieren con relación a edad, sexo, peso y talla.

Tabla I Valores de la concentración de óxido nítrico exhalado y nasal en relación al diagnóstico

Grupo	ONE Media	ONE Mínimo	ONE Máximo	ONN Media	ONN Mínimo	ONN Máximo
Control	3,1	1	6	898	512	2.010
Asma leve	8,3	1,7	29,3	1.040	503	1.754
Asma y corticoides	7,7	2	18,3	1.011	322	1.400

Existen diferencias significativas entre los valores medios de la ONE de los controles y los grupos de pacientes con asma. No existen diferencias de ONE entre los dos grupos de asmáticos. No observamos diferencias significativas entre grupos, con relación a la ONN.

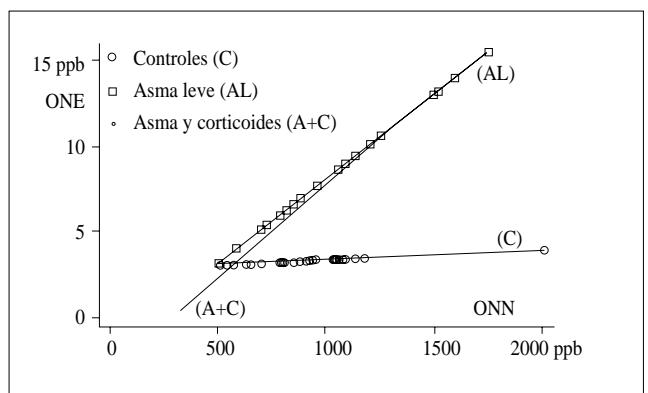


Figura 6. Correlación significativa entre la ONE y la ONN en asma leve ($p=0,021$) y asma con corticoides ($p=0,040$), pero no en los controles.

El valor medio de la ONE en los controles fue de 3,1 ppb (rango:1-6), de 8,3 ppb (1,7-29,3) en asma leve y de 7,7 ppb (2-18,3) en asma con corticoides inhalados, siendo las diferencias significativas entre los controles y los dos grupos de asmáticos ($p=0,0001$) (Tabla I). En ningún grupo existió correlación significativa entre edad y valor medio de la ONE, ni diferencias entre sexos.

La media de la ONN en los controles fue de 898 ppb (512-2010), 1040 ppb (503-1754) en asma leve y 1011 ppb (322-1400) en asma con corticoides inhalados (Tabla I). No existió relación de la ONN con la edad, ni con el sexo ni diferencias significativas entre grupos.

Observamos una correlación significativa entre la ONE y la ONN en el grupo de asmáticos leves ($p=0,021$) y en el de asmáticos con corticoides ($p=0,040$), pero no el grupo control (Fig. 6).

En relación a la función pulmonar, existieron diferencias significativas ($p=0,0001$) para MEF_{50FVC} y FEF_{25-75%} entre el grupo control y ambos grupos de asmáticos, pero no entre estos dos últimos (Tabla II). No se registró correlación entre los parámetros de función pulmonar y la ONE en ningún grupo.

Tabla II Parámetros de función pulmonar en relación al diagnóstico

Grupo	FEV1	PEF	MEF _{50%FVC}	FEF _{25-75%}
Control	102	89	105	113
Asma leve	100	88	91	99
Asma y corticoides	100	90	80	85

Diferencias significativas entre controles y ambos grupos de asma (p=0,0001) en relación a FEF_{25-75%} y MEF_{50%FVC}. Los valores están expresados en relación al porcentaje respecto a la normalidad, a fin de facilitar el cálculo.

Discusión

Los valores de la ONE y la ONN varían dependiendo de los analizadores y los métodos de recogida del aire exhalado o nasal⁽¹⁰⁾.

Los analizadores disponibles son instrumentos adaptados para estudios médicos. Algunos modelos precisan utilizar flujos y volúmenes considerables de aire para obtener resultados precisos.

Los dos métodos empleados para el estudio de la ONE son: la recogida de un volumen determinado de aire exhalado en un reservorio especial de Teflón[®](6,22) y la técnica de exhalación simple⁽²⁸⁾.

El método del reservorio tiene muchas variaciones: emplear una a varias exhalaciones, inspirando aire ambiente o sintético sin ON, exhalando por la boca o por la nariz, o simultáneamente, etc. La exhalación simple consiste en una espiración lenta desde TLC, a través de un tubo de Teflón[®] cuyo extremo distal está conectado al analizador. Una variante de la exhalación simple es la ELCR.

De las distintas técnicas de medición, se pueden obtener 3 valores según la técnica utilizada: la ONE en la mezcla de todo el volumen exhalado⁽⁶⁾, cuando se utiliza la técnica del reservorio, el valor del “ápice o pico” de la ONE que corresponde a la concentración del ON del aire de la primera parte de la exhalación y que presenta la mayor contaminación por aire nasal⁽²⁸⁾ al utilizar la exhalación simple, y finalmente, el valor de la ONE en la meseta o zona estable de lectura de ON, que representa el aire de origen bronquial, puesto que la lectura se realiza en la parte final de la exhalación y que no presenta contaminación por aire nasal al utilizar la técnica de ELCR⁽²⁹⁻³¹⁾.

Las variables técnicas motivan que los valores publicados de la ONE en adultos normales oscilen desde 8 ppb en aire recogido en bolsa⁽⁶⁾, hasta 80 ppb del valor ápice de ONE con la técnica de exhalación simple⁽¹⁶⁾. Además, con esta última los valores varían desde 4 a 35 ppb al variar el tiempo de apnea previo a la exhalación, debido a la menor o mayor contaminación por aire nasal⁽³²⁾.

La ONN se puede determinar de dos maneras, ya sea con aspiración a flujo constante en un orificio nasal, estando permea-

ble el otro, manteniendo la respiración o con respiración normal por boca, o bien, aspirando en un orificio e introduciendo un flujo de aire sin ON en el otro. Así, debido al empleo de distintas técnicas, la ONN reportada en adultos normales oscila desde 21 ppb⁽²³⁾ hasta valores superiores a 1.000 ppb⁽³¹⁾.

Las principales variables de la ONE a nivel broncoalveolar son la ventilación alveolar y la diferencia entre las concentraciones de ON ambiental y pulmonar, pues la producción y la difusión son estables⁽³³⁾. Como que la ONE no varía con el volumen exhalado⁽³⁴⁾, la única variable a controlar es el flujo espiratorio. Así, la ONE puede llegar a aumentar 35 veces al disminuir el flujo desde 1.550 a 4,2 mL.s⁻¹ ⁽³⁰⁾. Por otra parte, el ON inspirado no influye en el registro de la ONE si utilizamos la ELCR; ni siquiera al inhalar aire ambiente o aire con 1.000 ppb de ON⁽³⁰⁾.

Los niños afectados de asma bronquial también exhalan cantidades de ON mayores que los no asmáticos. Aunque existen pocas publicaciones pediátricas, el número de técnicas descritas es igual al número de autores. Así, observamos lecturas de ápice desde 49,6 ppb (rango 1-197 ppb) con la técnica de exhalación simple, hasta 29 ppb (rango 5-141) mediante un método en T, estudiando un mismo grupo de escolares normales⁽²⁰⁾. Otros autores⁽²¹⁾, tras respiración a volumen corriente y mediante recogida de aire en bolsa, aceptan el valor del ON cuando se estabiliza la lectura después de 3 minutos, y comunican valores de 13,4 en asmáticos y de 7,2 ppb en sanos (p=0,0017). La exhalación simple también es utilizada⁽²³⁾, pero dada la respuesta lenta y el alto volumen de aire que precisa algún analizador, algunos autores, varían el método y precisan de 3 exhalaciones seguidas para concluir una lectura; refiriendo este grupo una marcada influencia del ON ambiental en la (ONE)⁽²⁴⁾. Sólo conocemos un grupo que utilice en pediatría la ELCR y sus resultados en niños normales son similares a los nuestros, con una media de 4,8 ppb (1-23)⁽²⁵⁾.

Recientemente, se han publicado las recomendaciones europeas para la medición de la ONE y la ONN mediante un “Task Force Report”⁽³⁵⁾ que aboga por la metodología que hemos utilizado en este trabajo: utilizar un flujo estable, evitar la contaminación nasal y registrar la lectura de ONE en la meseta cuando el CO₂ esté entre 5-6%, etc.

En nuestro estudio se observa un aumento de la media de la ONE en los asmáticos leves e incluso en algunos de los asmáticos tratados con corticoides inhalados, respecto de los controles sanos, lo que probablemente refleja la persistente inflamación en la vía aérea en algunos de estos pacientes. La ONE máxima detectada en nuestros controles mediante la técnica de ELCR es de 6 ppb.

Observamos una correlación significativa entre la ONE y la ONN en los dos grupos de asmáticos posiblemente traduciendo la expresión de la iONS en toda la vía aérea. Pero no existe correlación entre ONE y ONN en niños sanos, lo que también sucede en adultos sanos incluso en las fases agudas de infección de vías respiratorias altas, a pesar de que durante estas infecciones aumenta la ONE pero no la ONN, probablemente porque

durante las infecciones sólo existe expresión de la iONS a nivel de las vías aéreas bajas. (Ferguson E A: comunicación personal y Acta Oto-Laryngologica -en prensa-). Este hecho podría estar relacionado con la hiperreactividad bronquial y las exacerbaciones en asmáticos que ocurren durante las infecciones.

La ONE es un marcador de la inflamación bronquial ya que disminuye en los asmáticos tras el tratamiento corticoideo sistémico o inhalado^(16,21,36). También disminuye la ONN tras la administración tópica de corticoides en la rinitis alérgica⁽³⁷⁾. Además, el valor de la ONE aumenta en la fase tardía de la provocación con alérgeno, en la cual sabemos que existe inflamación⁽³⁸⁾, pero no se relaciona con el grado de obstrucción bronquial, puesto que ni aumenta tras la provocación con histamina ni varía tras administrar broncodilatadores⁽³⁹⁾.

Aunque el diagnóstico de asma es clínico, existe una serie de tests de confirmación como las pruebas de provocación con metacolina/histamina/ejercicio, test broncodilatador, monitorización del flujo espiratorio máximo, etc. Sin embargo, precisamos un test de valoración de la inflamación bronquial, que sea de fácil realización, económico, de resultado inmediato, no agresivo y válido⁽³⁵⁾. Además, debería servir, tanto de screening, como para monitorizar la evolución de la enfermedad y/o la respuesta a la terapéutica antiinflamatoria.

¿Puede ser el estudio de la ONE en el asmático este test o incluso un criterio más en la clasificación de los estadios de gravedad?

Conclusiones

Las determinaciones de la ONE y la ONN mediante las técnicas descritas traducen la producción de ON endógeno a nivel bronquial y nasal respectivamente, en el rango de edad de los pacientes estudiados.

La correlación existente entre la ONE y la ONN en los dos grupos de asmáticos evidencia la expresión de la iNOS en toda la vía aérea.

Existe un aumento significativo de la ONE en los asmáticos respecto de los controles, y en algunos casos a pesar de recibir tratamiento corticoideo inhalado, lo cual posiblemente traduce la persistente inflamación asmática y plantea interrogantes sobre si la dosis de corticoide que reciben estos pacientes es suficiente a pesar de su estabilidad clínica y funcional.

Son necesarios estudios longitudinales de seguimiento de la ONE junto a parámetros clínicos, funcionales y otros marcadores de la inflamación bronquial para valorar el justo papel del uso de la ONE en el manejo de los pacientes asmáticos. Además, debería de estudiarse su relación con los test de provocación bronquiales directos e indirectos a fin de conocer el papel protector o lesivo del ON en el asma bronquial.

Bibliografía

- Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science* 1992; **258**:1861.
- Palmer RMJ Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; **327**:524-526.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrnes RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**:9265-9269.
- Fina A, Delgado LI, Gili T et al. Tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente con óxido nítrico inhalado en el recién nacido sin cardiopatía. En: Libro de Abstracts y Ponencias del XVI Congreso Nacional de Medicina Perinatal. 1997: 357.
- Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; **328**:399-405.
- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pig and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; **181**:852-857.
- Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993; **7**:349-360.
- Lundberg JON, Weitzberg E, Nordall SL, Kuylentierna R, Lundberg JM, Alving K. Primary nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994; **7**:1501-1504.
- Lundberg JON, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature Med* 1995; **1**:370-373.
- Lundberg JON, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J* 1996; **9**:2671-2680.
- Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; **329**:2002-2012.
- Lundberg JON, Weitzberg E, Rinder J, et al. Calcium-independent and steroid-resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa. *Eur Respir J* 1996; **9**:1344-1347.
- Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunology Today* 1995; **16**:128-130.
- Humber M, Durham SR, Sun Ying, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and Protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: Evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**:1497-1504.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; **6**:1368-1370.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; **343**:133-135.
- Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; **342**:1510-1513.
- Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, Stuehr DJ, Thunnissen FB, Erzurum SC. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**:7809-7813.
- Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996; **51**:233-237.
- Dinarevic S, Byrnes CA, Bush A, Shinebourne EA. Measurement of expired nitric oxide levels in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; **22**:396-401.
- Artlich A, Hagenah JU, Jonas S, Arhens P, Gortner L. Exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1996; **155**:698-701.
- Nelson BV, Sears S, Woods J, et al. Expired nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatrics* 1997; **130**:423-427.

- 23 Lundberg JON, Norvall SL, Weitzberg E, Kollberg H, Alving K. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; **75**:323-326.
- 24 Dötsch J, Demirakça S, Terbrack HG, Hüls G, Rascher W, Kühl PG. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1996; **9**:2537-2540.
- 25 Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; **75**:319-322.
- 26 SPSS/PC v6.1.3. 444 N. Michigan Avenue, Chicago, IL 60611.
- 27 StataCorp. 1997. Stata Statistical Software: Release 5.0 College Station, TX:Stata Corporation.
- 28 Persson MG, Zetterström O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994; **343**:146-147.
- 29 Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? *Current opinion in anaesthesiology* 1996; **9**:542-548.
- 30 Silkoff PE, McLean PA, Slutsky AR, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**:260-267.
- 31 Kharitonov SA, Barnes PJ. Nasal contribution to exhaled nitric oxide during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax* 1997; **52**:540-544.
- 32 Persson MG, Cederqvist B, Wiklund CU, Gustafsson LE. Ethanol causes decrements in airway excretion of endogenous nitric oxide in humans. *Eur J Pharmacol* 1994; **270**:273-278.
- 33 Hyde RW, Geigel EJ, Olszowka AJ, et al. Determination of production of nitric oxide by lower airways of humans- theory. *J Appl Physiol* 1997; **82**:1290-1296.
- 34 Kharitonov SA, Chung FK, Evans DJ, O'Connor BJ, Barnes PJ. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**:1773-1780.
- 35 Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. "ERS Task Force Report": Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; **10**:1683-1693.
- 36 Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:892-896.
- 37 Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor BJ, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**:58-64.
- 38 Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevations of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**:1894-1899.
- 39 Garnier P, Fajac I, Dessanges JF, Dall'ava-Santucci J, Lockhart A, Dinh-Xuan AT. Exhaled nitric oxide during acute changes of airways calibre in asthma. *Eur Respir J* 1996; **9**:1134-1138.