

Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas

Nicolás Cobos Barroso^a, Eduardo G. Pérez-Yarza^b, Olaia Sardón Prado^b, Conrado Reverté Bover^c, Silvia Gartner^a y Javier Korta Murua^b

^aUnidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bUnidad de Neumología. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^cCentro de Atención Primaria. San Carlos de la Rápita. Tarragona. España.

En este artículo se presenta una revisión académica sobre la aplicabilidad de la medida de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) en niños. De acuerdo con las normas conjuntas de la American Thoracic Society/European Respiratory Society, se describen los métodos de medida *on-line* en niños colaboradores y no colaboradores, los registros *off-line* sin control de flujo de exhalación y con control de flujo de exhalación mediante restrictor de flujo dinámico, y el registro *off-line* a respiración corriente en niños no colaboradores.

Se revisan los valores de normalidad, fundamentalmente con los analizadores de la FE_{NO} por quimioluminiscencia, mediante registro *on-line* de una única respiración (media geométrica: 9,7 ppb –partes por mil millones–; límite superior del intervalo de confianza del 95%: 25,2 ppb). Los valores de la FE_{NO} superiores a 17 ppb aportan un 81% de sensibilidad y un 80% de especificidad para predecir asma de fenotipo eosinofílico. Se analiza la respuesta de la FE_{NO} al tratamiento antiinflamatorio y al seguimiento del asma.

Por último, se comparan los resultados entre los analizadores por quimioluminiscencia y los electroquímicos, portátiles. Estos últimos ofrecen la posibilidad, en niños mayores de 5 años, de un seguimiento adecuado y universal del óxido nítrico exhalado como indicador emergente de la inflamación eosinofílica en la enfermedad asmática, de modo que facilitan el diagnóstico, el control evolutivo y el seguimiento terapéutico.

Exhaled Nitric Oxide in Children: A Noninvasive Marker of Airway Inflammation

This article is an academic review of the application in children of the measurement of fractional exhaled nitric oxide (FE_{NO}).

We outline the joint American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations for online measurement of FE_{NO} in both cooperating children and children unable to cooperate, offline measurement with uncontrolled exhalation flow rate, offline measurement with controlled exhalation flow rate using a dynamic flow restrictor, and offline measurement during tidal breathing in children unable to cooperate.

This is followed by a review of the normal range of values for single-breath online measurements obtained with a chemiluminescence FE_{NO} analyzer (geometric mean, 9.7 parts per billion [ppb]; upper limit of the 95% confidence interval, 25.2 ppb). FE_{NO} values above 17 ppb have a sensitivity of 81% and a specificity of 80% for predicting asthma of an eosinophilic phenotype. We discuss the response of FE_{NO} values to anti-inflammatory treatment and the use of this marker in the management of asthma.

Results obtained with chemiluminescence and portable electrochemical analyzers are compared. The portable devices offer the possibility—in children over 5 years of age—of accurate and universal monitoring of exhaled nitric oxide concentrations, an emerging marker of eosinophilic inflammation in asthma that facilitates diagnosis, monitoring of disease progression, and assessment of response to therapy.

Palabras clave: Óxido nítrico exhalado. Metodología. Medidores portátiles. Niños. Asma.

Key words: Exhaled nitric oxide. Methodology. Portable Analyzers. Children. Asthma.

Introducción

En 1987 un grupo de investigadores de la Universidad de California (Los Ángeles) advierte de que el denominado factor relajante derivado del endotelio de las venas y las arterias en realidad tiene idénticas propieda-

des biológicas y químicas que el óxido nítrico (NO)¹. Cinco años después, en 1992, el NO recibe el apelativo de “molécula del año” por la revista *Science*². Las investigaciones sobre esta molécula conducen a Furchgott, Ignarro y Murad al Premio Nobel de Medicina en 1998³, junto con una cierta polémica por parte de otros investigadores en NO⁴. Esta molécula posee una estructura atómica muy simple, se comporta como un radical libre, tiene una vida media muy corta y actúa como mensajero de multitud de procesos, tales como la regulación de la circulación periférica, las respuestas inmunitarias, la función plaquetaria y la neurotransmisión.

Correspondencia: Dr. E. González Pérez-Yarza.
Unidad de Neumología Infantil. Hospital Donostia.
Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: eduardo.gonzalezperez-yarza@osakidetza.net
Recibido: 19-3-2007; aceptado para su publicación: 3-4-2007.

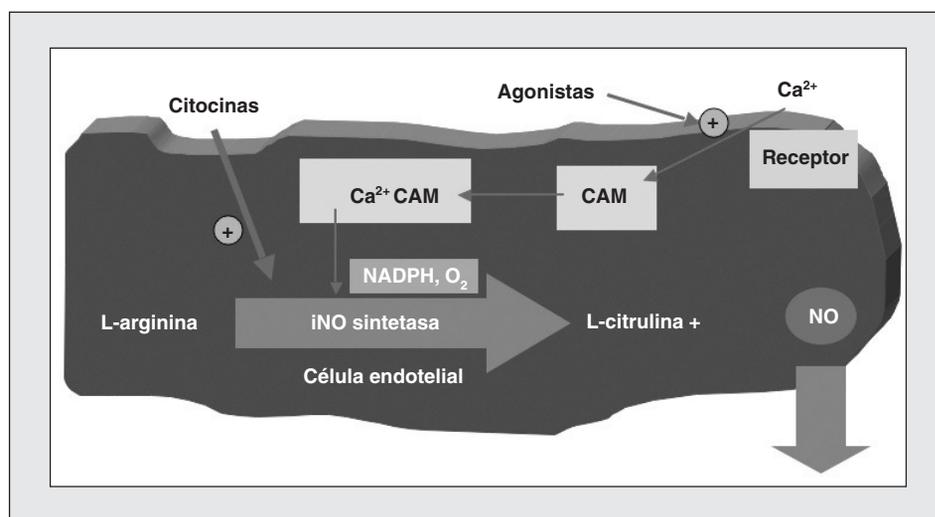


Fig. 1. Síntesis celular del óxido nítrico (NO). CAM: calmodulina, molécula fijadora de calcio; iNO sintetasa: NO sintetasa inducible; NADPH: nicotinamida adenindinucleótido fosfato reducido.

Durante los años noventa numerosos estudios señalan que la fracción espirada de NO (FE_{NO}) está aumentada en asmáticos frente a controles^{5,6}, que disminuye en asmáticos tratados con esteroides inhalados⁷ y que se asocia estrechamente con la inflamación eosinofílica en estos pacientes⁸.

Síntesis del óxido nítrico

El NO es un radical libre endógeno, simple y difusible, que genera guanosinmonofosfato cíclico (GMPc). Los mamíferos sintetizan el NO mediante la enzima NO sintetasa (NOS), que convierte el aminoácido L-arginina en L-citrulina y NO (fig. 1). Se conocen 3 isoformas de la enzima NOS, según su actividad, localización celular y clonación molecular, 2 de ellas constitutivas y la tercera inducible.

Las 2 isoformas constitutivas son la neuronal (nNOS o NOS₁) y la endotelial (eNOS o NOS₃). Siendo ambas dependientes de calcio, producen pequeñas cantidades de NO en respuesta a agonistas que aumentan el calcio intracelular. La nNOS se identifica en células nerviosas y músculo esquelético, y la eNOS en los vasos sanguíneos y en las plaquetas. Ambas formas constitutivas se localizan también en el epitelio de la vía aérea y producen NO en concentraciones de picomoles.

La isoforma inducible (iNOS o NOS₂) es independiente del calcio. Se expresa in vivo en las células epiteliales bronquiales, tanto de sujetos sanos como de asmáticos, y aumenta su actividad durante ciertos procesos inflamatorios. La iNOS también se expresa in vitro tras estimulación con citocinas, endotoxinas y lipopolisacáridos. La iNOS produce grandes cantidades de NO, del orden de nanomoles, y es bloqueada por los glucocorticoides, fármacos que no afectan a las isoformas constitutivas.

También se ha descrito una NOS que está presente en los senos paranasales de humanos. Se expresa constitutivamente, pero es independiente del calcio y no se inhibe por los glucocorticoides.

Las vías aéreas superiores producen gran cantidad de NO. La máxima concentración se observa en la mucosa

de los senos paranasales, 3.000 partes por mil millones (ppb, del inglés *parts per billion*), mientras que las determinaciones en las vías aéreas mediante broncoscopia o en pacientes traqueotomizados muestran concentraciones de NO del orden de 5 ppb.

Lane et al⁹ estudiaron la expresión de las distintas isoformas de la NOS en células epiteliales del árbol respiratorio y en macrófagos, en una población no preseleccionada de 41 niños de 6 a 16 años. Encontraron que el valor mediano de la FE_{NO} era de 15,5 ppb (intervalo de confianza [IC] del 95%, 10-18,1) y significativamente mayor en sujetos atópicos que en niños sanos o asmáticos controlados ($p < 0,05$). Asimismo, documentaron una correlación positiva entre la FE_{NO} y la NOS₂ ($R = 0,672$; $p < 0,001$), siendo mayor en niños asmáticos ($R = 0,828$; $p = 0,006$) que en atópicos asintomáticos ($R = 0,752$; $p = 0,02$) o en niños sanos ($R = 0,525$; $p = 0,008$). Las células del epitelio respiratorio expresarían la NOS₂ y contribuirían a la totalidad del NO producido en la vía respiratoria distal. En los niños estudiados encontraron que los valores de la FE_{NO} se correlacionaban mayoritariamente con la presencia de atopia y de hiperrespuesta bronquial, más que con el diagnóstico de asma¹⁰. Sin embargo, no parece que existe correlación entre FE_{NO} , NOS₁ y NOS₃.

Recientemente Batra et al¹¹ han estudiado, en 230 familias con 842 individuos asmáticos, la asociación de los distintos polimorfismos del gen de NOS₂, situados en la región de agregación (*cluster*) de la quimiocina CC en el cromosoma 17q11.2-q12, con la atopia, la eosinofilia en sangre periférica y la gravedad del asma. Observaron una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad del asma ($p = 0,04$) y la eosinofilia ($p < 0,001$) con el alelo 3 de M3 (repetición GT en el intrón 4), y entre las concentraciones séricas de inmunoglobulina E ($p < 0,001$) y la FE_{NO} ($p = 0,03$) con el alelo de M1 (repetición CCTTT en el alelo 4).

La edad, de acuerdo con lo comunicado por otros autores, era un predictor significativo para la FE_{NO} ($p = 0,014$) en niños sanos, pero no para la NOS₂ ($p = 0,402$)¹², quizá por la correlación de la FE_{NO} con el volumen de espacio muerto anatómico, que aumenta con la edad en niños sa-

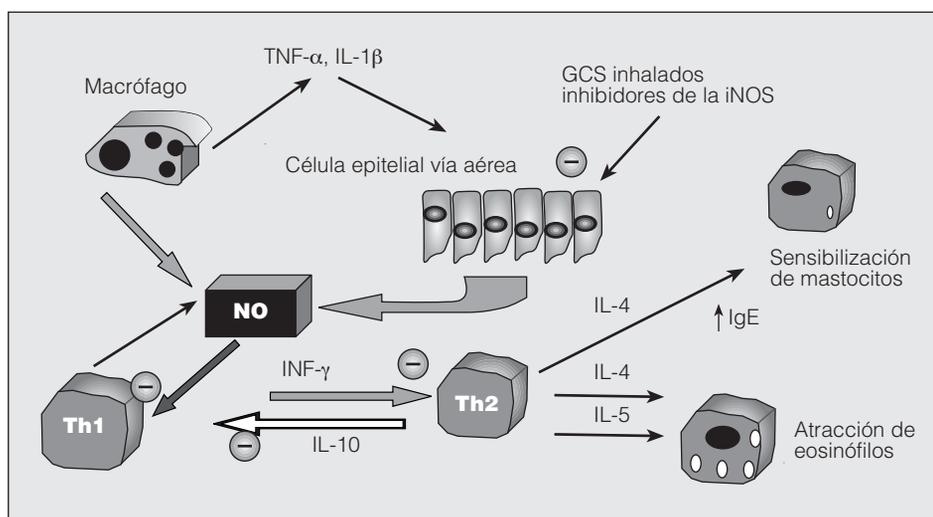


Fig. 2. El óxido nítrico (NO) y la inflamación asmática. GCS: glucocorticoides; IFN- γ : interferón gamma; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; iNOS: NO sintetasa inducible; Th: linfocito T helper; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

nos ($r = 0,68$; $p < 0,01$)^{11,12}. Por tanto, propusieron que los valores normales de la FE_{NO} debían de guardar relación con la edad y el peso en niños escolares¹³.

Malmberg et al¹⁴ estudiaron a 114 niños escolares sanos y encontraron que la FE_{NO} se asociaba de forma significativa a la edad, la altura, el peso y el índice de masa corporal ($p < 0,0001$), y que la altura era el mejor predictor independiente. No hallaron diferencias significativas en relación con el sexo del paciente ($p = 0,42$).

Asimismo, Avital et al¹⁵ y Kissoon et al¹⁶ observaron que la FE_{NO} se incrementaba de forma significativa con la edad en asmáticos ($p < 0,0001$), aunque lo hacía en menor grado en niños preescolares (entre 2 y 5 años).

Funciones del óxido nítrico endógeno

El NO actúa en el sistema respiratorio como: a) broncodilatador débil; b) vasodilatador potente; c) neurotransmisor del sistema no colinérgico y no adrenérgico; d) antimicrobiano; e) modulador de la diferenciación celular, y f) amplificador de la inflamación en la vía aérea:

1. Relaja la musculatura lisa bronquial a través del GMPc. La broncodilatación es mayor en las vías aéreas traqueobronquiales que en las pequeñas vías aéreas. Los estudios en humanos muestran que se comporta como un broncodilatador débil. En este sentido, la reversibilidad de la broncoconstricción inducida por metacolina a través de la administración de NO inhalado únicamente logra un ligero aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1).

2. La concentración de NO en la región bronquial varía con relación a la fracción inspiratoria de oxígeno, de modo que la producción de NO disminuye en la hipoxia y se mantiene en la norma e hiperoxia. El NO producido en el epitelio broncoalveolar se difunde libremente hacia el músculo liso de los vasos pulmonares, activa la enzima guanilciclase y produce GMPc, que activa los canales de Ca^{++} , con lo que se origina relajación y, en consecuencia, vasodilatación, de modo que mejora la relación ventilación-perfusión.

3. El NO es un neurotransmisor del sistema no adrenérgico y no colinérgico (NANC), siendo éste el único sistema neuronal broncodilatador. El NO induce una respuesta inhibitoria (i-NANC) y, por lo tanto, broncodilatación. La activación del sistema e-NANC (excitación de las fibras c) induce broncoconstricción, vasodilatación, edema y secreción de moco. Dicha activación se produce mediante la neurocinina A y la sustancia P, taquicinas ambas que inducen la liberación de citocinas y el aumento de acetilcolina.

4. El aumento de la producción de NO se asocia a un aumento de resistencia del huésped, mientras que el bloqueo de la síntesis de NO aumenta la replicación del agente infeccioso en los macrófagos infectados. El NO parece tener particular importancia en los sistemas de defensa contra patógenos intracelulares y puede actuar originando daño mediante la desaminación del ADN, inhibiendo enzimas, oxidando proteínas o peroxidando los lípidos de las membranas de estos microorganismos.

5. Las concentraciones locales altas de NO favorecen la inhibición de la diferenciación de las células $CD4^+$ T helper (Th) en Th1 (productoras de interleucina-2 e interferón gamma) y el aumento de Th2 (secretoras de interleucinas-4, 5 y 10, que favorecen la producción de inmunoglobulina E, la adherencia y acumulación de eosinófilos). Es decir, desde el punto de vista inmunológico el aumento de la producción local de NO favorece y perpetúa un patrón celular y de mediadores de inflamación similar al encontrado en asmáticos tanto atópicos como no atópicos, por lo que la inhibición de la actividad de la iNOS podría dar lugar a una inhibición de la inflamación eosinofílica en el asma. Se sabe que los glucocorticoides son efectivos a la hora de inhibir la actividad de la iNOS, así como también para controlar el asma y eliminar la inflamación de la vía aérea.

En situaciones patológicas de estrés oxidativo, el NO inhibe los linfocitos Th1 y la producción de interferón gamma, regula a la baja la apoptosis de los eosinófilos y actúa como modulador en enfermedades como el asma ampliando la respuesta inflamatoria (fig. 2). En niños

asmáticos aumenta la expresión de iNOS en células epiteliales, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos, lo que da lugar a grandes cantidades de NO y metabolitos como el peroxinitrito, que generan hiperreactividad bronquial, daño epitelial e inhibición del surfactante¹⁷.

6. El NO favorece el aumento del edema, de la exudación plasmática y del despegamiento del epitelio bronquial. Además, se ha hallado una correlación entre el aumento de la FE_{NO} y el incremento del 8-epiisoprostano-F_{2α}, que es un marcador de la peroxidación lipídica y un potente vasoconstrictor pulmonar; se ha planteado que esta sustancia sería un marcador del estrés oxidativo en el asma.

Medida del óxido nítrico

El NO se mide con exactitud mediante el principio de quimioluminiscencia. La reacción del NO con el ozono genera NO₂ en una cámara servorrefrigerada. Esta reacción fotoquímica emite una luz en el rango del infrarrojo que es detectada por un tubo fotomultiplicador con una respuesta lineal.

Técnica

Hay varias formas de medir la FE_{NO}: en pacientes colaboradores y en no colaboradores, mediante análisis *on-line* y *off-line*, respectivamente. Los fundamentos teóricos, los métodos y las características técnicas fueron publicados en la década anterior por la European Respiratory Society (ERS)¹⁸ y la American Thoracic Society (ATS)¹⁹. La principal diferencia entre ambas entidades era la tasa de flujo espirado a la que se realizaba la medición.

1. *Registro on-line en niños colaboradores.* Baraldi et al²⁰, en colaboración con la ERS y la ATS, publicaron las recomendaciones para la medición de la FE_{NO} en niños. Recientemente la ATS ha publicado los criterios unificados ATS y ERS²¹.

El registro *on-line* de una única respiración (SBOL, *single-breath on-line measurement*) es la técnica de elección en el caso de que el niño sea capaz de colaborar. El niño debe inhalar aire libre de NO (NO < 5 ppb) durante 2-3 s mediante una pieza bucal y con ayuda de una pinza nasal en el caso de no poder evitar la inhalación y exhalación por dicha vía. Realizará una inspiración profunda hasta alcanzar la capacidad pulmonar total. A continuación debe realizar una exhalación completa a un flujo constante, hasta alcanzar una meseta mayor o igual a 3 s para una espiración mayor o igual a 4 s en menores de 12 años, y superior a 6 s en mayores de 12 años. En general, un tiempo de espiración de 10 s, recomendado en adultos, daría lugar a una meseta de mayor estabilidad. Luego se procede a la medida de la concentración de la FE_{NO} directamente del trazador. Durante la exhalación contra una resistencia, se crea una presión en la cavidad bucal que cierra el velo del paladar (presión % 5-20 cmH₂O) y ayuda a disminuir la contaminación del NO procedente de las fosas nasales. Se recomienda una variabilidad inferior o igual al 10% de 3 mediciones realizadas, o del 5% de 2 realizadas.

Debido a que el asma es un síndrome inflamatorio con una obstrucción variable de la vía aérea, los flujos espiratorios menores resultarían más discriminativos y más sensibles para la determinación de la FE_{NO} ante cambios variables en el tiempo en el grado de la inflamación. La FE_{NO} es dependiente de la tasa de flujo a la que se realiza la medición y, por tanto, los métodos en los que se usen flujos más altos obtendrán tasas menores de FE_{NO}. Flujos de exhalación demasiado altos darían lugar a una rápida disminución del volumen pulmonar, y sería enormemente difícil mantener una exhalación durante el tiempo suficiente para alcanzar la meseta recomendada, sobre todo en niños pequeños. Flujos de exhalación demasiado bajos no serían posibles de mantener en pacientes afectados de asma grave²².

Kissoon et al²³ estudiaron a 32 niños sanos de entre 15 y 18 años y realizaron mediciones de la FE_{NO} a flujos de 46; 31; 23; 15; 10; 7; 5, y 4 ml/s. Encontraron que la FE_{NO} aumentaba a medida que disminuía el flujo, con una estrecha correlación para los primeros 4 valores más altos de flujo (0,85-0,93; p < 0,001). Documentaron que, en niños sanos, el flujo, la superficie corporal, la edad y el flujo mesoespiratorio forzado eran predictores significativos del valor final de FE_{NO}, y propusieron un flujo ideal para adolescentes sanos de entre 30 y 50 ml/s. La ATS, en su recomendación del año 2005, ha propuesto un flujo de exhalación constante de 50 ml/s²¹.

Kharitonov et al²⁴ estudiaron a 40 niños de entre 7 y 13 años de edad y midieron la FE_{NO} durante 5 días seguidos y en 2 ocasiones cada día. Encontraron que el coeficiente de correlación era de 0,99 y que la FE_{NO} obtenida era significativamente mayor en asmáticos (32,9 ppb) que en sujetos sanos (16,3 ppb). No observaron variaciones significativas entre los distintos días en los que se realizó la medida, ni en relación con el aprendizaje de la técnica, y concluyeron que la medida de la FE_{NO} era una técnica sencilla, reproducible e independiente de variaciones en un mismo día o entre distintos días, por lo que constituía un parámetro recomendable para la práctica clínica diaria en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil. Además, el registro *on-line* tendría la capacidad de valorar la presión y el flujo de cada medición y de seleccionar las mejores exhalaciones, descartando las que no fueran óptimas.

También se ha recomendado efectuar la medición de la FE_{NO} antes de aplicar otros métodos de valoración de la inflamación de las vías respiratorias, tales como el esputo inducido, la espirometría, la prueba de broncodilatación o la prueba de provocación bronquial, ya que varios autores han encontrado que las concentraciones obtenidas de la FE_{NO} eran significativamente menores (p < 0,05) si medían la FE_{NO} después de dichas pruebas^{25,26}.

2. *Registro on-line en niños no colaboradores.* La medición de la FE_{NO} en niños preescolares (entre 2 y 5 años) resulta enormemente difícil si se realiza sin sedación y a respiración corriente, a pesar de utilizar técnicas de imagen y animación para la motivación de los niños pequeños.

Buchvald y Bisgaard²⁷, que estudiaron a 51 preescolares de 2-5 años (14 sanos y 37 asmáticos), documen-

taron la posibilidad de realizar mediciones *on-line* válidas de la FE_{NO} a respiración corriente y a flujo constante (40-60 ml/s) mediante el ajuste continuo de las resistencias espiratorias durante la exhalación, con un tiempo de exhalación requerido para un flujo de 50 ml/s de aproximadamente 1 s. Los datos obtenidos concordaban con los descritos para las medidas de la FE_{NO} realizadas en escolares ($p < 0,05$) mediante el método SBOL, y propusieron por tanto la posibilidad de utilizar la FE_{NO} como parámetro no invasivo capaz de realizar el seguimiento de la gravedad y la actividad de la enfermedad en niños preescolares asmáticos, en quienes es difícil efectuar una espirometría forzada con garantías²⁸. Asimismo, hicieron hincapié en la necesidad de la definición y publicación de valores normales en niños preescolares sanos.

Otra modalidad, recientemente publicada, estriba en determinar la FE_{NO} a respiración corriente mediante mascarilla facial, tanto *on-line* como *off-line*, en niños de 2 a 7 años, con muy buenos resultados²⁹.

3. Registro *off-line* sin control de flujo de exhalación. Jöbsis et al³⁰ estudiaron la FE_{NO} en niños escolares de 8 a 13 años de edad, mediante registro *off-line*, recogiendo el aire exhalado en un reservorio de Tedlar[®] o Mylar[®] y analizando los resultados obtenidos antes de las 12 h siguientes, sin controlar el flujo y la presión exacta de exhalación. Observaron que el registro *off-line* de la FE_{NO} era un método simple y fiable, capaz de discriminar entre distintas enfermedades pulmonares en niños escolares (asma, alergia respiratoria, infecciones víricas) con un NO en aire ambiente menor de 10 ppb. La contaminación nasal se evita con el cierre del velo del paladar mediante una presión de exhalación en la cavidad bucal de 5 cmH₂O, y la pinza nasal, en principio, no estaría recomendada.

El registro *off-line* tiene ventajas sobre la técnica *on-line*, principalmente en niños que no sean capaces de mantener una tasa de flujo espiratorio constante y uniforme, por lo que puede utilizarse con garantías en niños menos colaboradores^{31,32}. Los resultados de la FE_{NO} que se obtienen con ambas técnicas (*on-line* y *off-line*) se correlacionan entre sí, pero hay diferencias significativas que no permiten la comparación de resultados, sobre todo si no se controla el flujo de exhalación en la técnica *off-line*.

4. Registro *off-line* con control de flujo de exhalación mediante restrictor de flujo dinámico. Se considera la modalidad de registro *off-line* de elección, ya que la estandarización del flujo mediante el restrictor de flujo dinámico (*dynamic flow restrictor* o *biofeedback*) permite mejorar la reproducibilidad de la técnica y así poder compararla con el registro *on-line* a flujo constante de niños escolares³³.

Jöbsis et al³⁴ estudiaron a 101 niños con una media de edad de 14 años y encontraron que, excluyendo el espacio muerto en la técnica *off-line* con control de flujo (se eliminaron los primeros 220 ml de la exhalación y se analizó el resto del volumen exhalado), los valores obtenidos mediante el registro *off-line* (FE_{NO} media \pm

desviación estándar: $17,7 \pm 1$ ppb) y *on-line* ($16 \pm 1,2$ ppb) eran similares si se realizaban a un flujo constante de 50 ml/s. Había un alto grado de acuerdo entre los 2 registros a un flujo de 50 ml/s (0,95 ppb; IC del 95%, 0,63-1,27) y, además, el registro *off-line* fue capaz de discriminar de forma significativa ($p < 0,0001$) entre individuos sanos ($13,6 \pm 1$ ppb) y afectados de asma o rinitis alérgica ($33,3 \pm 1,1$ ppb).

5. Registro *off-line* a respiración corriente en niños no colaboradores. La respiración a volumen corriente (aire inspirado con NO < 10 ppb) puede realizarse a través de una pieza bucal o mascarilla facial, unidas a un sistema de 2 válvulas que impiden respirar el aire exhalado y que lo almacenan en un reservorio para poder analizar la FE_{NO} en las horas siguientes. Permite una co-operación pasiva y puede realizarse con garantías en preescolares, recién nacidos y pacientes con enfermedades neuromusculares^{35,36}.

En 2004 Silkoff et al³⁷ proponen un sistema de seguimiento de la FE_{NO} utilizando el método SBOL (NIOX[®], Aerocrine, Solna, Suecia), con el objetivo de facilitar la estandarización de los procedimientos de medida recomendados por las distintas guías ATS/ERS^{20,21}, y con una metodología aprobada en 2003 por la Food and Drug Administration estadounidense para su aplicación en la práctica clínica diaria en niños afectados de asma. El tiempo de exhalación requerido es de al menos 6 s, el rango de flujo de exhalación oscila entre 45 y 55 ml/s, y la presión de exhalación entre 10 y 20 cmH₂O. El grado de precisión oscila entre $\pm 2,5$ ppb para valores inferiores a 50 ppb y un $\pm 5\%$ para valores iguales o superiores a 50 ppb. Las mediciones de la FE_{NO} realizadas con NIOX[®] están basadas en analizadores de quimioluminiscencia estacionarios (calibración necesaria cada 14 días) y se considera la técnica de elección para la medición de la FE_{NO} en la infancia.

Napier y Turner³⁸ estudiaron a 91 niños (edad media: 5,3 años) con el analizador NIOX[®] y encontraron que la medición obtenida de la FE_{NO} era válida y reproducible en niños de edad igual o superior a 5 años, pero no en niños de 4 años. Buchvald et al³⁹, que estudiaron a 522 niños sanos de 4 a 17 años, observaron que la media de la FE_{NO} era de 9,7 ppb y que se incrementaba de forma significativa con la edad, en mayor medida en niños con edad igual o superior a 10 años. Era una medida reproducible, con una variabilidad en 3 mediciones consecutivas de 1,6 ppb (IC del 95%, 1,49-1,64). La mayoría de los sujetos sanos tenía valores inferiores a 15-25 ppb, dependiendo de la edad y los síntomas de atopía en los días previos.

Sin embargo, el acceso de algunos centros sanitarios a dichos analizadores de quimioluminiscencia es limitado y, por tanto, se ha propuesto un nuevo analizador portátil de FE_{NO} (NIOX-MINO[®]), basado en analizadores electroquímicos, que cumpliría las recomendaciones de la ATS^{19,21} y simplificaría enormemente el manejo de la medición del FE_{NO} en la práctica clínica diaria, tanto en atención especializada como en atención primaria. El tiempo de exhalación requerido oscila entre 3 y 6 s, y la

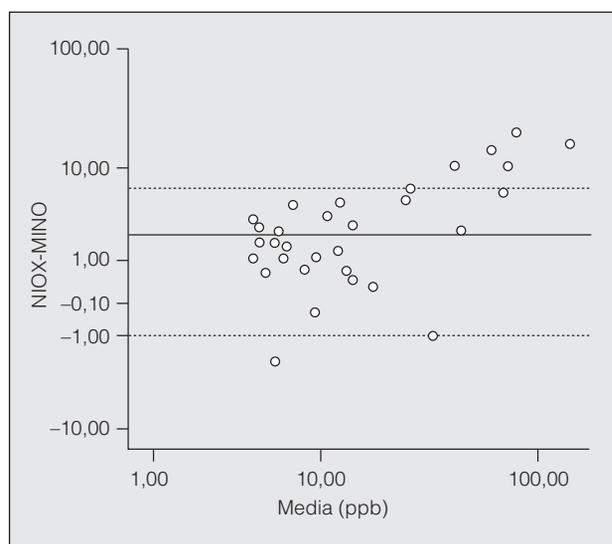


Fig. 3. Representación gráfica, mediante el método de Bland-Altman, de las medidas obtenidas con los 2 dispositivos de medida de la fracción espirada de óxido nítrico (FE_{NO}) respecto a la diferencia entre ambas. ppb: partes por mil millones. (Modificada de McGill et al⁴⁰.)

presión necesaria de exhalación, que va de 10 a 20 cmH_2O , permite establecer un flujo entre 45 y 55 ml/s, controlado por un regulador de flujo-presión que está guiado por imágenes interactivas de luz y sonido, las cuales incentivan al niño a alcanzar el flujo óptimo deseado. El tiempo total requerido para la medición es inferior a 2 min.

McGill et al⁴⁰ estudiaron a 55 niños de 4 a 15 años (media de edad: 9 años), a quienes realizaron mediciones de la FE_{NO} con analizadores NIOX[®] (técnica de referencia) y con analizadores portátiles (NIOX-MINO[®]), con el objetivo de validar estos últimos (tabla I y fig. 3). El 61% de los niños fue capaz de realizar ambas técnicas con garantías y, al igual que en estudios previos efectuados en adultos⁴¹, los resultados obtenidos reflejaban una buena correlación entre ambos analizadores (coeficiente de correlación = 0,98). Los resultados obtenidos con el analizador NIOX-MINO[®] eran discretamente superiores a los obtenidos con el sistema NIOX[®] ($p < 0,01$), diferencia que resultaba más evidente para valores más elevados de la FE_{NO} , aunque no era clínicamente significativa para el diagnóstico ni para el manejo de los niños afectados de asma⁴². Los analizadores NIOX[®] serían algo más precisos ($\pm 2,5$ ppb para valores inferiores a 50 ppb, frente a ± 5 ppb del NIOX-MINO[®]

o el $\pm 10\%$ para valores iguales o superiores a 50 ppb) y alcanzarían un rango de medidas de 0 a 200 ppb frente al rango de 5 a 300 ppb del analizador NIOX-MINO[®] (tabla I). No obstante, una de las principales desventajas del sistema portátil sería la incapacidad de reproducir la gráfica de la morfología de la FE_{NO} para obtener la meseta correspondiente a la fracción bronquial exhalada de NO, ya que el sistema NIOX-MINO[®] emite únicamente el valor final de la FE_{NO} de forma digital.

Los niños con una edad igual o superior a 5 años eran capaces de realizar la medición de la FE_{NO} utilizando el sistema portátil (NIOX-MINO[®])⁴⁰. Por otro lado, el coeficiente de variación intrasujeto de los analizadores NIOX-MINO[®] (11%) era inferior al de los NIOX[®]; por lo tanto, no había diferencias entre la primera medida efectuada y las posteriores, y sería suficiente una única medición, tal como recomiendan los fabricantes. Sin embargo, las guías existentes (ATS/ERS) proponen la obtención de al menos 2 mediciones sucesivas²¹.

Los niños tienen una capacidad pulmonar total menor que los adultos, lo que podría impedirles, en ocasiones, exhalar de forma correcta durante un tiempo superior a 6 s. En este sentido, se ha validado el período de exhalación de 6 s con el analizador portátil NIOX-MINO[®], como indicaba la ATS/ERS, que señalaba la posible validez de 6 s en el tiempo espiratorio para las edades comprendidas entre 6 y 12 años²¹.

Recientemente, Menzies et al⁴³ han validado los resultados del medidor portátil MINO (Aerocrine AB, Smidsvägen, Suecia) con el NIOX en 101 niños asmáticos y 50 controles sanos, obteniendo una excelente correlación entre ambos sistemas tanto en asmáticos como en sanos ($r = 0,94$ y $0,96$, respectivamente). Del mismo modo, Fortuna et al⁴⁴ han estudiado a 28 adultos sanos, no fumadores, y han comparado los resultados obtenidos con un medidor de quimioluminiscencia tradicional (N-6008[®], SIR, Madrid, España) y el medidor portátil NIOX-MINO[®], siguiendo en ambos casos las recomendaciones internacionales²¹. Han encontrado una correlación directa y estadísticamente significativa entre la determinación de FE_{NO} efectuada en ambos equipos ($r = 0,92$; $p = 0,001$). Sin embargo, al igual que lo publicado por otros autores^{40,45}, los valores obtenidos con el sistema portátil NIOX-MINO[®] han sido significativamente superiores a los obtenidos con el N-6008[®], y dichos autores han propuesto un factor de corrección entre los valores de los 2 equipos ($\times 1,5 + 10$) para cada valor de FE_{NO} obtenido con el equipo N-6008[®]. Asimismo, han descrito valores de referencia de normalidad concordantes

TABLA I
Comparación entre 2 dispositivos de medida del óxido nítrico exhalado: NIOX[®] y NIOX-MINO[®]

	NIOX [®]	NIOX-MINO [®]
Dimensiones: altura, anchura, profundidad (cm)	50 × 30 × 40	24 × 13 × 10
Peso del analizador (kg)	40	0,8
Precisión de la medida		
En medidas < 50 ppb	$\pm 2,5$	± 5
En medidas > 50 ppb	$\pm 5\%$	$\pm 10\%$
Rango de medida (ppb)	0-200	5-300
Valor inferior de la medida (ppb)	1,5	5

ppb: partes por mil millones.

TABLA II
Enfermedades y factores que modifican la fracción espirada de óxido nítrico (FE_{NO})

Aumentan FE _{NO}	Disminuyen FE _{NO}	FE _{NO} variable
Asma	Fibrosis quística	EPOC
Exposición a neuroalérgenos	Discinesia ciliar primaria	Bronquiectasias
Polución	Hipertensión arterial pulmonar	Alveolitis fibrosante
Apnea	Neumonía	Sarcoidosis
Broncodilatadores (transitorio)	Reflujo gastroesofágico	Esclerosis sistémica
Infección vírica respiratoria	Laringotraqueomalacia	
Tuberculosis pulmonar	Inducción de esputo	
Rinconjuntivitis alérgica. Poliposis nasal	Broncoconstricción	
Bronquiolitis postrasplante	Espirometría forzada (transitorio)	
Enfermedad intestinal inflamatoria crónica	Infección por el VIH	
Síndrome hepatopulmonar	Tabaquismo	
Cirrosis hepática	Alcohol	
	Cafeína	
	Menstruación	
	Nebulización de agua destilada	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

con la literatura médica –media geométrica de la FE_{NO} para el sistema N-6008® de 7 ± 5 ppb (rango: 1-19 ppb), y de 20 ± 7 ppb (rango: 8-41) para NIOX-MINO®– y han propuesto como punto de corte 20 ppb para el medidor de quimioluminiscencia y 35 ppb para el sistema portátil.

En conclusión, los resultados obtenidos por ambos métodos de medición son comparables y, además, los 2 son válidos y reproducibles. Asimismo, mientras que los niños escolares eran capaces de realizar ambas técnicas con garantías, los preescolares obtenían mejores resultados con el NIOX®.

Valores de referencia

Con analizadores de quimioluminiscencia, registro SBOL y flujo espiratorio de 45-55 ml/s, los valores de la FE_{NO} en adultos sanos se sitúan en un rango de 5-15 ppb⁴⁴. Los mismos valores de referencia se encuentran en niños de más de 5 años de edad, como se observa en las siguientes publicaciones:

- Jöbsis et al³⁴, en 73 niños, FE_{NO} de 10,5 ± 1,1 ppb.
- Kharitonov et al²⁴, en 20 niños, FE_{NO} de 15,6 ± 9,2 ppb.
- Pedroletti et al⁴⁶, en 15 niños, FE_{NO} de 12,5 ± 3,2 ppb.
- Scollo et al⁴⁷, en 23 niños, FE_{NO} de 10,1 ± 4,1 ppb.
- Malmberg et al⁴⁸, en 62 niños, FE_{NO} de 5,3 ± 0,4 ppb

Buchvald et al³⁹ han establecido, en un estudio multicéntrico con 405 niños sanos de 4 a 7 años, los valores de normalidad de la FE_{NO}. La media geométrica es 9,7 ppb (aumenta con la edad) y el límite superior del IC del 95% es de 25,2 ppb.

En 2007 Daniel et al⁴⁹ han publicado valores de referencia con niños de 2-7 años midiendo la FE_{NO} a respiración corriente con mascarilla facial *on-line* (concentración media geométrica: 3,9 ppb; IC del 95%, 3,5-4,2) y *off-line* (concentración media geométrica: 3,0 ppb; IC del 95% 2,7-3,3).

Si se mide el NO mediante analizadores electroquímicos siguiendo las recomendaciones ATS-ERS^{12,14}, los

valores de la FE_{NO} son discretamente superiores (rango: 20-30 ppb) a los obtenidos con analizadores de quimioluminiscencia.

Aplicación clínica de la determinación del óxido nítrico exhalado en enfermedades respiratorias en niños

Asma

En el diagnóstico. Se han descrito valores elevados de la FE_{NO} en niños asmáticos y en otras enfermedades inflamatorias pulmonares (tabla II), y se ha considerado que su determinación es una técnica no invasiva válida y reproducible para el seguimiento y manejo de la inflamación de la vía aérea, y que posee capacidad discriminativa para diagnosticar el asma. En este sentido, Cobos Barroso et al⁵⁰ comunicaron en 1998 los resultados del primer estudio europeo pediátrico de la FE_{NO} y del NO nasal sobre 73 niños escolares, distribuidos en 36 asmáticos y 37 controles, bajo flujo espirado de 250 ml/s. Observaron diferencias entre el grupo control y el de afectados de asma (p < 0,0001), tanto en el subgrupo de asma leve intermitente (sin tratamiento) como en el subgrupo que seguía tratamiento con esteroides inhalados. Cuatro años después, Balboa de Paz et al⁵¹ comunicaron resultados similares (estudio de 79 niños asmáticos frente a 105 controles; flujo espirado de 250 ml/s) y concluyeron que la FE_{NO} puede ser útil para el seguimiento de la inflamación bronquial y la valoración de la respuesta antiinflamatoria de los tratamientos instaurados.

Avanzando en la investigación de la FE_{NO} y el asma en niños, Warke et al⁵² compararon los valores de la FE_{NO} en niños sanos y asmáticos con los datos obtenidos por lavado broncoalveolar. Encontraron que la FE_{NO} en niños asmáticos se correlacionaba positivamente con la cantidad de eosinófilos (r = 0,78; p < 0,001) y la proteína catiónica del eosinófilo (r = 0,53; p < 0,01), pero no con otras células inflamatorias recogidas en el lavado broncoalveolar. La FE_{NO} superior a 17 ppb tenía una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para

predecir inflamación asmática. Por tanto, la FE_{NO} sería un marcador no invasivo válido y reproducible para medir la inflamación eosinofílica en las vías aéreas⁵³.

Asimismo, Malmberg et al⁵⁴ observaron que valores elevados de la FE_{NO} (≥ 3 desviaciones estándar) se correlacionaban con asma clínica (*odds ratio* = 16,3; IC del 95%, 5,4-49,7; $p < 0,0001$) y con la eosinofilia en esputo (*odds ratio* = 12; IC del 95%, 4,1-35; $p < 0,0001$), siendo el asma clínica y la eosinofilia en esputo los mejores predictores de la elevación de la FE_{NO} , seguidas de la atopía y de la hiperrespuesta bronquial. Estos autores concluyen que la FE_{NO} es un marcador primario de la eosinofilia de la vía aérea y que su elevación significativa tendría utilidad en la identificación de pacientes con posible asma, independientemente de la atopía.

Al comparar distintas pruebas de función pulmonar (espirometría forzada, resistencias por oscilación y prueba de broncodilatación) y el esputo inducido con la FE_{NO} en niños con sospecha de asma, concluyeron que la sensibilidad diagnóstica de la espirometría forzada era menor (del 47%) que la de la FE_{NO} (88%) y la del esputo inducido (86%)⁵⁴. Asimismo, la FE_{NO} ofrecía una especificidad del 92%, lo cual reflejaba su mayor capacidad discriminativa entre los niños preescolares afectados de asma y los sanos, y la capacidad de detectar la presencia de inflamación en estadios tempranos de la enfermedad. La combinación de un incremento de la FE_{NO} igual o superior a 33 ppb y una espirometría anormal ($FEV_1 < 80\%$ del teórico) refleja una sensibilidad del 94% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de asma^{48,55}.

Sin embargo, hay que recordar que existen distintos fenotipos de asma y que, por tanto, una FE_{NO} normal no excluye el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en el asma de fenotipo no eosinófilo⁵⁶. Además, en la infancia, a diferencia de lo que ocurre en adultos, los distintos fenotipos de asma no están claramente definidos, sobre todo en aquellos fenotipos de asma grave en los cuales persisten los síntomas y el deterioro de la función pulmonar, a pesar del tratamiento. Se considera que en el asma grave de la infancia, a pesar de ser un grupo heterogéneo, predomina el patrón de inflamación crónica de la vía aérea mediada por Th2. Sin embargo, quedaría sin responder la pregunta de si es posible la evolución hacia distintos fenotipos de asma en un mismo individuo a lo largo de la vida^{57,58}.

En el seguimiento del tratamiento. La FE_{NO} se ha utilizado satisfactoriamente para el seguimiento del tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados en niños asmáticos, debido a su gran sensibilidad y rapidez para detectar cambios en respuesta a las dosis de corticoides inhalados o deterioro de la función pulmonar. Jones et al⁵⁹ estudiaron a 78 sujetos con asma moderada-grave en tratamiento con corticoides inhalados y compararon la FE_{NO} , el esputo inducido y la hiperrespuesta bronquial como método para diagnosticar y predecir el deterioro de la función pulmonar o la pérdida de control del asma. Encontraron que la FE_{NO} guardaba una mayor correlación con los síntomas respiratorios indicativos de la pérdida de control de la enfermedad ($p < 0,0001$) que el FEV_1 obtenido por espirometría forza-

da ($p < 0,002$) y el esputo inducido ($p < 0,0002$). El incremento de la FE_{NO} superior al 60% de la cifra basal tenía un valor predictivo positivo entre el 80 y el 90% para predecir la pérdida de control de la enfermedad. Además, la FE_{NO} ofrece la posibilidad de ajustar el tratamiento a la mínima dosis eficaz, manteniendo el control del proceso inflamatorio, y posee la capacidad de identificar a los pacientes con buena respuesta a los corticoides inhalados que se encuentran todavía asintomáticos⁶⁰. El valor predictivo positivo de la respuesta a los corticoides que tiene la FE_{NO} para un valor igual o superior a 47 ppb en pacientes asintomáticos era superior al obtenido por la espirometría forzada, la prueba broncodilatadora o la hiperrespuesta bronquial, lo cual ofrece garantías para el correcto manejo del asma en la práctica clínica diaria^{61,62}.

También se ha estudiado la función pulmonar y la FE_{NO} en niños de 2-5 años de edad diagnosticados de asma⁶³. En este sentido, la intervención con montelukast (4 mg/día) disminuye la FE_{NO} de 33,1 a 11,6 ppb de media geométrica, mejorando la resistencia de la vía aérea por interrupción con obturador único, sin cambios en la prueba broncodilatadora.

Del mismo modo, Pijnenburg et al⁶⁴ estudiaron la FE_{NO} como marcador de la inflamación eosinofílica de la vía aérea en 40 niños de 12 años de edad media, en tratamiento con budesonida inhalada o corticoide equivalente (dosis media de 400 μ g; rango: 100-400). La determinación de la FE_{NO} después de interrumpir el tratamiento con corticoides inhalados es un indicador eficaz de agudización o de estabilidad del asma a las 2 semanas (35,3 frente a 15,7 ppb; ratio: 2,6; IC del 95%, 1,2-4,1; $p = 0,01$) y a las 4 semanas (40,8 frente a 15,9 ppb; ratio: 2,6; IC del 95%, 1,3-5,1). Estos resultados muestran que una FE_{NO} de 49 ppb, a las 4 semanas de retirar los corticoides inhalados, muestra una sensibilidad del 71% y especificidad del 93% para estimar que el asma está en remisión.

Lactante con sibilancias recurrentes

También la FE_{NO} resulta útil en el diagnóstico diferencial de los niños preescolares con sibilancias recurrentes, edad donde la espirometría forzada y el esputo inducido son más complejos de realizar. Moeller et al⁶⁵ estudiaron a 31 niños con sibilancias recurrentes e historia familiar de atopía, a quienes realizaron espirometría forzada y determinación de la FE_{NO} antes y después de que recibieran tratamiento con corticoides inhalados o placebo durante 4 semanas. Encontraron que el tratamiento con dosis moderadas de corticoides inhalados disminuía significativamente los valores de la FE_{NO} (de 35 a 16,5 ppb, en comparación con de 35,2 a 30,2 ppb; $p < 0,05$), lo cual refleja el potencial de la FE_{NO} como marcador de la inflamación bronquial indicativa de tratamiento, aun en ausencia de clínica respiratoria y sin cambios significativos en la función pulmonar. Así, un valor de FE_{NO} inferior a 20 ppb, en un paciente con síntomas indicativos de asma, deberá hacer pensar en asma de fenotipo neutrófilo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, rinosinusitis con goteo nasal posterior, disfun-

ción ventricular izquierda, discinesia ciliar primaria, disfunción de cuerdas vocales, etc., como muestran Gabriele et al⁶⁶ tras estudiar a 118 lactantes de entre 4 y 25 meses de edad: la media geométrica de la FE_{NO} es distinta en sanos (10,4 ppb; IC del 95%, 9,1-12,0), afectados de sibilantes recurrentes (18,6 ppb; IC del 95%, 15,6-22,2), de displasia broncopulmonar (11,7 ppb; IC del 95%, 8,2-16,8) y de fibrosis quística (6,9 ppb; IC del 95%, 3,4-10,1). Aquellos con sibilancias recurrentes presentan valores más altos de FE_{NO} que los controles (p = 0,009), los afectados de displasia broncopulmonar (p = 0,038) y de fibrosis quística (p < 0,001). Además, los lactantes atópicos con episodios recurrentes de sibilancias tienen valores más elevados de FE_{NO} que aquellos con sibilancias no atópicos (p = 0,04).

Straub et al⁶⁷, en un estudio prospectivo, doble ciego y controlado con 24 casos asignados aleatoriamente a recibir montelukast (4 mg/día) o placebo, en lactantes de 10-26 meses de edad con sibilancias recurrentes, no encuentran que la FE_{NO} discrimine quiénes van a presentar episodios recurrentes de sibilancias.

En este sentido, hay investigadores que estudian la FE_{NO} en recién nacidos sanos para observar si puede ser un marcador de desarrollo de enfermedades respiratorias recurrentes. Latzin et al⁶⁸, tras observar una cohorte de 164 recién nacidos sanos, concluyen que los neonatos de madres atópicas con valores elevados de FE_{NO} tienen riesgo de desarrollar síntomas respiratorios (riesgo relativo = 7,5; IC del 95%, 1,7-32,4; p = 0,007). Asimismo, la FE_{NO} elevada y los síntomas respiratorios están asociados con el tabaquismo materno (riesgo relativo = 6,6; IC del 95%, 2,3-19,3; p < 0,001). Por tanto, la detección de un estado "preasmático" en recién nacidos hijos de madres fumadoras o atópicas inicia el desarrollo de una hipótesis muy sugerente para intervenciones farmacológicas dirigidas a modificar la historia natural del asma en alguno de sus fenotipos⁶⁹.

Atopia

En la rinitis alérgica se describe un aumento del NO nasal, que disminuye tras el tratamiento con glucocorticoides orales o tópicos, lo cual parece explicarse por la sobreexpresión o inhibición de la iNOS del epitelio de la vía aérea superior, que se relaciona estrechamente con la inflamación eosinofílica. Jouaville et al⁷⁰ estudiaron a 149 niños (53 asmáticos sin tratamiento y 96 sanos), a quienes realizaron la determinación de la FE_{NO} y la prueba de punción. Encontraron que aquellos con asma atópica tenían valores superiores a los afectados de asma no atópica (28,9 ± 9,1 frente a 17,1 ± 13,1 ppb; p < 0,0004). Los no asmáticos pero atópicos (2 positivos por prick test) con rinitis alérgica presentaban valores mayores que los no atópicos (20,7 ± 13 frente a 11,7 ± 6,7 ppb; p < 0,003) y que los atópicos sin rinitis alérgica ni asma (12,5 ± 6,4 ppb), mientras que en los niños asmáticos la FE_{NO} se incrementaba en atópicos independientemente de la rinitis alérgica. Concluyeron que, además del asma y la atopia, la rinitis alérgica era un parámetro que debía tenerse en cuenta a la hora de interpretar la FE_{NO} en la práctica clínica diaria.

En el prematuro

Un grupo de recién nacidos muy prematuros requiere oxígeno suplementario más allá de las 36 semanas posmenstruales. Una vez dados de alta, presentan enfermedades respiratorias, atención en urgencias y reingresos por enfermedades respiratorias diversas durante los 2 primeros años de edad. Agrupada esta enfermedad como displasia broncopulmonar o como enfermedad pulmonar crónica del lactante relacionada con la prematuridad, se conoce como un proceso inflamatorio, donde el seguimiento de la FE_{NO} podría resultar de interés.

Cuando se han investigado la función pulmonar y los valores de la FE_{NO} de forma prospectiva y con medidas repetidas⁷¹, la FE_{NO} no aparece como una variable predictiva del desarrollo de enfermedad pulmonar crónica asociada a prematuridad. En cambio, el peso neonatal y la función pulmonar son las variables que se asocian más estrechamente con dicha enfermedad.

Fibrosis quística

También en la fibrosis quística se obtienen valores bajos de la FE_{NO}, a pesar de existir inflamación crónica en estos pacientes. En parte se debe a la disminución de la expresión de la NOS₂ en las vías aéreas de los niños afectados y a la elevada cantidad de nitratos encontrados en las secreciones de los pacientes con fibrosis quística, indicativos del metabolismo del NO que se produce en dicho lugar⁷².

Un trabajo novedoso llevado a cabo por Mahut et al⁷³ estudia un modelo bicompartimental que permite analizar por separado la producción de NO en el área alveolar y en las vías de conducción, para poder diferenciar las zonas de inflamación y conocer mejor su distribución. La FE_{NO} alveolar era mayor en la alveolitis (por hipersensibilidad y fibrosis pulmonar idiopática) que en el asma y se correlacionaba inversamente con la capacidad de difusión pulmonar y con el grado de restricción.

Discinesia ciliar primaria

En la discinesia ciliar primaria se detectan cifras bajas de la FE_{NO}. Corbelli et al⁷⁴ publicaron que la medición del NO nasal según las recomendaciones de la ATS/ERS ayudaría a diferenciarla. Los valores obtenidos de NO nasal en la discinesia ciliar primaria son extremadamente bajos en pacientes de cualquier edad (13,7 ppb) comparados con los sujetos sanos (223,7 ppb). Asimismo documentaron que el valor predictivo positivo del diagnóstico de discinesia ciliar primaria para un valor de NO nasal inferior a 105 ppb era del 89% y la especificidad del 88%. Por tanto, constituye una de las técnicas de cribado de elección para la discinesia ciliar primaria.

Otros procesos respiratorios

La FE_{NO} no aumenta en enfermedades obstructivas crónicas estables, pero en ocasiones puede elevarse si se inestabilizan⁷⁵. La mayoría de las publicaciones refieren que la FE_{NO} es menor en los sujetos con bronquiectasias que en la población normal, mientras que la FE_{NO} alveolar es similar en ambos grupos⁷⁶.

Conclusiones

La FE_{NO} es un marcador no invasivo de inflamación eosinofílica de la vía aérea, válido, reproducible y estable, por lo que resulta de utilidad en el diagnóstico diferencial de las distintas enfermedades pulmonares en la práctica clínica diaria⁷⁷ y como complemento a la función pulmonar en el diagnóstico de asma y en el control del tratamiento en niños⁷⁸. Un valor superior a 20 ppb en un equipo analizador por quimioluminiscencia, o superior a 35 ppb si se trata de un método electroquímico, con monitores portátiles, indica un incremento de la actividad inflamatoria en las vías aéreas. De esta forma se puede ajustar mejor la dosis de fármacos antiinflamatorios, avisar de un teórico incumplimiento del tratamiento o incluso plantear la retirada de éste⁷⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Ignarro LJ, Buga GM, Word KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84:9265-9.
- Koshland DE Jr. The molecule of the year. Science. 1992; 258:1861.
- Smith O. Nobel Prize for NO research. Nat Med. 1998;4:1215.
- Guillén JB, Fiallos EA, Castillo AB, Vallejo GA. Protest at Nobel of Moncada. Nature. 1998;396:614.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur Respir J. 1993;6:1368-70.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Longar-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Lancet. 1994;343:133-5.
- Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:454-7.
- Van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwiderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. Thorax. 1999;54:403-8.
- Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. Thorax. 2004;59:757-60.
- Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. Thorax. 2003;58:1048-52.
- Batra J, Singh TP, Mabalirajan U, Sinha A, Prasad R, Ghosh B, et al. Association of inducible nitric oxide synthase with asthma severity, total serum immunoglobulin E and blood eosinophil levels. Thorax. 2007;62:16-22.
- Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:69-73.
- Pedroletti C, Hogman M, Merilainen P, Nordavall LS, Hedlin G, Alving K. Nitric oxide airway diffusing capacity and mucosal concentration in asthmatic school children. Pediatr Res. 2003;54:496-501.
- Malmberg LP, Petays T, Haahela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children. Pediatr Pulmonol. 2006;41:635-42.
- Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Bar-Yishay E, Godfrey S, Springer C. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. Pediatr Pulmonol. 2003;36:433-8.
- Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, DeNicola LR, et al. Exhaled nitric oxide concentrations: online versus offline values in healthy children. Pediatr Pulmonol. 2002; 33:283-92.
- Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. Physiol Rev. 2004;84:731-65.
- Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J. 1997;10:1683-93.
- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:2104-17.
- Baraldi E, Jongste JC, Gaston B, Alving K, Barnes PJ, Bisgaard H, et al. Measurement of exhaled nitric oxide in children. Eur Respir J. 2002;20:223-37.
- 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.
- Kissoon N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. Pediatr Pulmonol. 1999;28:282-96.
- Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, Silkoff PE. FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:539-45.
- Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. Eur Respir J. 2003;21:433-8.
- Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Suzuki Y, Boner AL. Exhaled nitric oxide is reduced after sputum induction in asthmatic children. Pediatr Pulmonol. 2002;29:430-3.
- Ho LP, Wood FT, Robson A, Innes JA, Greening AP. The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by air calibre. Eur Respir J. 2000;15:1009-13.
- Buchvald F, Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:699-704.
- Silkoff PE, Bates CA, Meiser JB, Bratton DL. Single-breath exhaled nitric oxide in preschool children facilitated by a servo-controlled device maintaining constant flow. Pediatr Pulmonol. 2004; 37:554-8.
- Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Measurement of exhaled nitric oxide in young children during tidal breathing through a facemask. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16:248-53.
- Jöbsis Q, Schellekens SL, Kroesbergen A, Hop WC, De Jongste JC. Off-line sampling of exhaled air for nitric oxide measurement in children: methodological aspects. Eur Respir J. 2001;17:898-903.
- Baraldi E, Scollo M, Zaramella C, Zanconato S, Zacchello F. A simple flow-driven method for online measurement of exhaled NO starting at the age of 4 to 5 years. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1828-32.
- Djupesland PG, Qian W, Haight JS. A new method for the remote collection of nasal and exhaled nitric oxide. Chest. 2001;120: 1645-50.
- Pijnenburg MW, Lissenberg ET, Hofhuis W, Ghio L, Ho WC, Holland WP, et al. Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 years. Eur Respir J. 2002;20:919-24.
- Jöbsis Q, Raatgeep HC, Hop WC, De Jongste JC. Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. Thorax. 2001;56:285-9.
- Baraldi E, Dario C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N, et al. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1284-8.
- Meyts I, Proesmans M, Van Gerven V, Hoppenbrouwers K, De Boeck K. Tidal off-line exhaled nitric oxide measurements in a pre-school population. Eur J Pediatr. 2003;162:506-10.
- Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ogren E, Szeffler SJ. The AeroCrone exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:1241-56.
- Napier E, Turner SW. Methodological issues related to exhaled nitric oxide measurement in children aged four to six years. Pediatr Pulmonol. 2005;40:97-104.
- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. J Allergy Clin Immunol. 2005;115: 1130-6.
- McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. Pediatr Pulmonol. 2006;41:1053-7.

41. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res.* 2006;7:67.
42. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;17:1272-6.
43. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurements. Comparison with the "gold standard" technique. *Chest.* 2007;131:410-4.
44. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado (FE_{NO}) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO® Aerocrine) en población sana. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:176-9.
45. Kharitonov S. NIOX-MINO®; a new handheld exhaled NO device. *Actas de European Respiratory Society 15th Annual Congress; 2005, septiembre 17-21; Copenhagen.* Copenhagen: European Respiratory Society; 2005.
46. Pedroletti Z, Zetterquist W, Nordval SL, Alving K. Evaluation of different exhalation flow rates in exhaled nitric oxide (ENO) measurements in school children. *Eur Respir J.* 2000;16 Suppl 31:22.
47. Scollo M, Zaramella C, Zanconato S, Baraldi E. Exhaled carbon monoxide (eCO) and exhaled nitric oxide (eNO) in children with acute asthma. *Eur Respir J.* 2000;16 Suppl 31:23.
48. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax.* 2003;58:494-9.
49. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:42-6.
50. Cobos Barroso N, Reverté Bober C, Gartner S, Liñán Cortés S, Quintó Domech L. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr.* 1998;49:241-7.
51. Balboa de Paz F, Rueda Esteban S, Aleo Luján E, Rodríguez Tauriz G. Óxido nítrico exhalado en niños sanos y asmáticos. *An Esp Pediatr.* 2002;57:12-7.
52. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax.* 2002;57:383-7.
53. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:831-6.
54. Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttilä P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy.* 2005;60:464-8.
55. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:473-8.
56. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006;61:817-27.
57. Fitzpatrick AM, Benjamin MG, Erzurum SC, Teague WG. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1218-25.
58. ENFUMOSA. The ENFUMOSA cross-sectional European multi-centre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
59. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:738-43.
60. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005;352:2163-73.
61. Smith AD, Cowan JO, Brassett JP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:453-9.
62. Szeffler SJ, Phillips BR, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:233-42.
63. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest.* 2005;127: 509-14.
64. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax.* 2005;60:215-8.
65. Moeller A, Franklin P, Hall GL, Turner S, Straub D, Wildhaber JH. Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezy infants. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38: 250-5.
66. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van der Wiel EC, Hofhuis W, Moll HA, Merkus PJ, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res.* 2006;60: 461-5.
67. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GJ, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:289-94.
68. Latzin P, Kuehni CE, Baldwin DN, Roiha HL, Casaulta C, Frey U. Elevated exhaled nitric oxide in newborns of atopic mothers precedes respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1292-8.
69. De Jongste JC. To wheeze or not to wheeze. Prospective FE_{NO}-typing in early infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1281-5.
70. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1506-11.
71. Williams O, Dimitriou G, Hannam S, Rafferty GF, Greenough A. Lung function and exhaled nitric oxide levels in infants developing chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:107-13.
72. Elphick HE, Demoncheaux EA, Ritson S, Higenbottam TW, Everard ML. Exhaled nitric oxide is reduced in infants with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56:151-2.
73. Mahut B, Delacourt C, Zerah-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux C. Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest.* 2004;125:1012-8.
74. Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A, Sasse B, Spycher M, Hammer J. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2004;126:1054-9.
75. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J.* 2000;16:781-92.
76. Foley SC, Hopkins NO, Fitzgerald MX, Donnelly SC, McLoughlin P. Airway nitric oxide output is reduced in bronchiectasis. *Respir Med.* 2007;101:1549-55.
77. Cobos Barroso N. Óxido nítrico exhalado: aplicaciones en pediatría. *Arch Bronconeumol.* 1998;34:371-3.
78. Steerenberg PA, Janssen NA, De Meer G, Fischer PH, Nierkens S, Van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax.* 2003;58:242-5.
79. Casan P. Novedades en el diagnóstico del asma. *Rev Patol Respir.* 2006;9 Supl 2:108-9.