

# Determinación de óxido nítrico en aire espirado ( $FE_{NO}$ ) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO<sup>®</sup> Aerocrine) en población sana

Ana María Fortuna, Teresa Feixas y Pere Casan

Unidad de Función Pulmonar. Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

La determinación de óxido nítrico en aire espirado ( $FE_{NO}$ ) es una técnica no invasiva que se utiliza en la evaluación clínica y el tratamiento del asma. El objetivo de este estudio ha sido determinar los valores de referencia de  $FE_{NO}$  en un grupo de voluntarios sanos mediante la utilización de un nuevo equipo portátil (NIOX-MINO<sup>®</sup> Aerocrine), así como determinar el grado de relación que presenta con el equipo de determinación habitual en nuestro laboratorio de función pulmonar (sensor de quimioluminiscencia N-6008<sup>®</sup> SIR). Según los resultados obtenidos, los valores de  $FE_{NO}$  que da el equipo portátil son siempre superiores a los que ofrece el sensor habitual, con un valor de corte de 34 ppb (media + 2 desviación estándar). Existe un relación directa y significativa de la determinación de  $FE_{NO}$  entre ambos equipos ( $r = 0,92$ ;  $p = 0,001$ ) con un factor de corrección de:  $FE_{NO}$  (NIOX-MINO<sup>®</sup>) =  $10 + 1,5 FE_{NO}$  (N-6008<sup>®</sup>). La relación entre los valores de  $FE_{NO}$  y la edad, el sexo, el índice de masa corporal y los valores espirométricos no fue estadísticamente significativa.

**Palabras clave:** Óxido nítrico en aire espirado. Asma. Inflamación.

## Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, que cursa con obstrucción e hiperrespuesta bronquial<sup>1</sup>. En los últimos años se ha estudiado la posibilidad de disponer de varios métodos que permitan evaluar la cualidad y la magnitud de esta inflamación y que puedan utilizarse para el seguimiento y el diagnóstico de la enfermedad<sup>2,3</sup>. En este contexto, han aparecido marcadores de actividad inflamatoria como la cuantificación del número de eosinófilos en el esputo inducido y la determinación de la fracción espiratoria de óxido nítrico ( $FE_{NO}$ ). Sabemos que en el asma hay un aumento de la síntesis de óxido nítrico (NO) inducible por la actividad de las células inflamatorias y demostrable también en el aire espirado. Así, algunos estudios<sup>4,5</sup>

## Measurement of Fraction of Exhaled Nitric Oxide With the Portable NIOX-MINO Monitor in Healthy Adults

Measurement of the fraction of exhaled nitric oxide ( $FE_{NO}$ ) provides a noninvasive way to monitor asthma treatment in clinical practice. The aim of this study was to determine  $FE_{NO}$  reference values for measurements recorded with the portable NIOX MINO monitor in a group of healthy volunteers. We also assessed the association between values recorded by the portable monitor and the N-6008 chemiluminescence analyzer used in our pulmonary function laboratory. The  $FE_{NO}$  values obtained with the portable monitor were consistently higher than those recorded by the N-6008 analyzer; the cutoff value for the portable monitor was 34 ppb (mean + 2 SD). We detected a direct correlation ( $r=0.92$ ) between the  $FE_{NO}$  measurements recorded by the 2 monitors ( $P=0.001$ ). The following equation expresses the relationship between measurements from the 2 devices:  $FE_{NO}$ (NIOX MINO) =  $10 + [1.5 FE_{NO}$ (N-6008)]. We did not observe statistically significant correlations between  $FE_{NO}$  measurements and age, sex, body mass index, or spirometry.

**Key words:** Fraction of exhaled nitric oxide. Asthma. Inflammation.

demuestran que una determinación aumentada de  $FE_{NO}$  sería un indicador sensible de inflamación y, en el contexto adecuado, permitiría una aproximación diagnóstica del asma, monitorización clínica y la comprobación del cumplimiento farmacológico, así como el ajuste de dosis del tratamiento corticoide<sup>6-8</sup>.

La determinación de  $FE_{NO}$  se realiza a través de un detector lumínico (quimioluminiscencia) en el que el NO, al reaccionar con el ozono, produce dióxido de nitrógeno y emite, al estabilizarse, una radiación lumínica proporcional a la concentración de NO en el aire espirado. El método *on-line* es el más utilizado y el procedimiento está plenamente introducido en la literatura médica<sup>9</sup>. Hasta ahora los equipos disponibles son generalmente complejos, caros, difíciles de utilizar en niños y de uso hospitalario. Además, los valores de  $FE_{NO}$  publicados en diversos estudios presentan gran variabilidad según el laboratorio. Por estas razones, en los últimos años se ha introducido en el mercado un equipo portátil, sencillo y más económico para el control de la inflamación respiratoria: NIOX-MINO<sup>®</sup> Aerocrine.

Correspondencia: Dr. P. Casan.

Unidad de Función Pulmonar. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. St. Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: pcasan@hsp.santpau.es

Recibido: 14-3-2006; aceptado para su publicación: 21-5-2006.

El objetivo de nuestro trabajo es aportar información útil sobre el método y el procedimiento habitual del nuevo equipo NIOX-MINO®, así como presentar los valores de referencia obtenidos en nuestro centro utilizando un analizador de este tipo y su correlación con la determinación de  $FE_{NO}$  mediante el sensor de quimioluminiscencia habitualmente utilizado en nuestro hospital.

## Métodos

### Descripción de la técnica

El equipo habitual en nuestro laboratorio para la determinación de  $FE_{NO}$  es un sensor de quimioluminiscencia (N-6008® SIR, Madrid, España). La técnica *on-line*, según las recomendaciones internacionales<sup>9</sup>, consiste en que el paciente realiza una espiración desde capacidad pulmonar total a un flujo constante de 50 ml/s a través de una boquilla con una resistencia de 5-20 cmH<sub>2</sub>O (para asegurar el cierre del velo del paladar y evitar la contaminación con el NO nasal) y con un filtro que reduce la concentración de NO ambiental. El resultado se ofrece en una gráfica en la que el trazador desestima el pico inicial de espiración y mide el *plateau* (meseta  $\geq 3$  s y gradiente de variabilidad  $\leq 10\%$ ). Es necesario realizarlo en 3 ocasiones y se promedian 3 determinaciones válidas según las recomendaciones internacionales<sup>9</sup>. El equipo tiene una precisión del  $\pm 1\%$  y un margen de lectura entre 0 y 500 ppb. Requiere una calibración de NO a 0 ppb antes de cada prueba; comprobación diaria de circuitos; calibración de la bombona de NO cada 2-3 días; calibración semanal de anhídrido carbónico, flujo y volumen, y del analizador cada 3-4 meses. Se precisa asimismo la utilización de filtros y controles bacteriológicos.

El nuevo equipo (NIOX-MINO® Aerocrine, Solna, Suecia) es un aparato portátil de pequeñas dimensiones y ligero (24 × 13 × 10 cm; peso: 800 g), constituido por un sensor que analiza el NO a partir de una reacción electroquímica (a diferencia del sensor de quimioluminiscencia habitual). Las principales diferencias con la técnica habitual consisten en que el paciente realiza una inspiración profunda desde el interior del equipo a través de un filtro y hasta capacidad pulmonar total (en el sensor de quimioluminiscencia se realiza desde el aire ambiente). A continuación se realiza una espiración al interior del equipo a un flujo mantenido de 50 ml/s, controlado por un sensor lumínico y acústico para facilitar y asegurar el flujo. Este procedimiento sigue las recomendaciones del fabricante, requiere una única determinación y el resultado se expresa en la pantalla digital del equipo, con la posibilidad de guardar en una tarjeta digital los resultados de las diferentes determinaciones de cada paciente. El equipo tiene una precisión inferior al 3% en determinaciones de menos de 30 ppb e inferior al 10% en valores mayores de 30 ppb, y un margen de lectura entre 5 y 300 ppb. No necesita calibración (fig. 1).

### Voluntarios

Se seleccionó a 28 voluntarios sanos (7 varones y 21 mujeres) no fumadores, con valores espirométricos dentro del margen de referencia, que no presentaban enfermedades intercurrentes ni seguían tratamiento habitual. Las características antropométricas del grupo se describen en la tabla I.

A cada voluntario se le realizaron en orden aleatorio la determinación de  $FE_{NO}$  con el sensor de quimioluminiscencia habitual N-6008® SIR, efectuando 3 determinaciones según método *on-line*<sup>9</sup>, y una sola determinación con el equipo NIOX-MINO®, según las instrucciones del fabricante. Todas las determinaciones se llevaron siempre a cabo en la misma franja horaria y 2 h después de la última ingesta alimentaria. Finalmente se realizó a todos los individuos una espirometría.



Fig. 1. Equipo de determinación de óxido nítrico en aire espirado NIOX-MINO® Aerocrine.

### Análisis estadístico

Para la descripción de los valores de  $FE_{NO}$  se facilitan valores medios  $\pm$  desviación estándar. La comparación entre valores medios se llevó a cabo mediante un test de Mann-Whitney. La comparación de los resultados individuales se analizó mediante la correlación de Pearson. En todos los casos la aproximación ha sido bilateral y el nivel de significación el habitual del 5% ( $\alpha = 0,05$ ). El programa informático empleado en el análisis fue el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

## Resultados

El valor medio ( $\pm$  desviación estándar) de  $FE_{NO}$  con el equipo NIOX-MINO® fue de  $20 \pm 7$  ppb (rango: 8-41 ppb), y con el sensor N-6008, de  $7 \pm 5$  ppb (rango: 1-19 ppb). Como valores de referencia de NO para el sensor de quimioluminiscencia se emplearon los previamente publicados, que consideran un valor patológico cuando el  $FE_{NO}$  es mayor o igual a 20 ppb<sup>10</sup> (fig. 2).

Se observó una correlación directa y estadísticamente significativa de la determinación de  $FE_{NO}$  entre ambos

TABLA I  
Características antropométricas de la población (n = 28)

Edad (años)	35,29 $\pm$ 11,8
Sexo	
Varones	7
Mujeres	21
Talla (cm)	163,85 $\pm$ 7,8
Peso (kg)	67,43 $\pm$ 16,46
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	30,32 $\pm$ 14,07
FEV <sub>1</sub> (% v. ref.)	103,57 $\pm$ 10,02
FVC (% v. ref.)	137,36 $\pm$ 20,63
FEV <sub>1</sub> /FVC (% v. ref.)	83,32 $\pm$ 7,6

Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o número de individuos. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

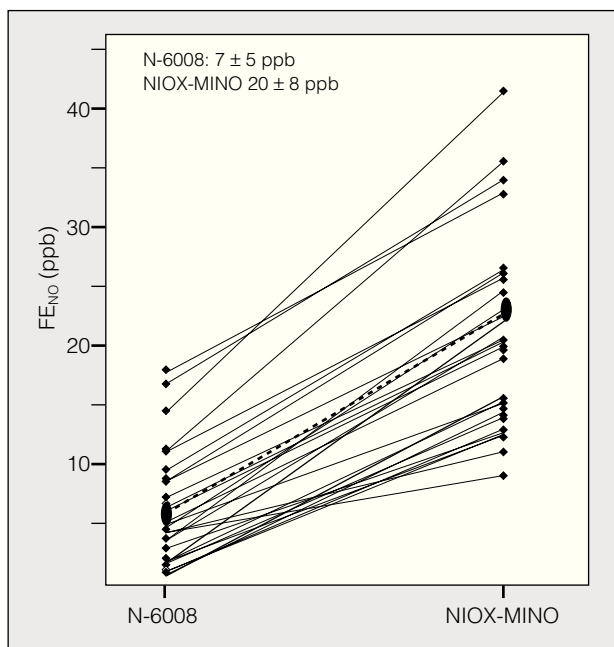


Fig. 2. Comparación de los valores de óxido nítrico en aire espirado ( $FE_{NO}$ ) obtenidos con el equipo N-6008® SIR (sensor de quimioluminiscencia) y el equipo portátil NIOX-MINO®. Se observan valores de  $FE_{NO}$  superiores en cada individuo al utilizar el equipo NIOX-MINO®. La línea intermitente indica las medias de los valores obtenidos con cada aparato.

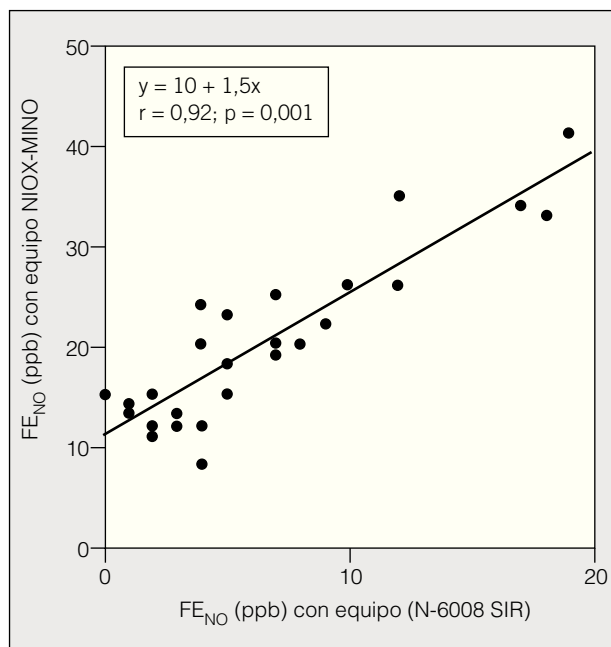


Fig. 3. Correlación de óxido nítrico en aire espirado ( $FE_{NO}$ ) entre la determinación con los equipos N-6008® SIR (sensor de quimioluminiscencia) y NIOX-MINO® (método de electroquímica) en voluntarios sanos. La correlación de Pearson muestra la curva de regresión lineal entre ambos equipos ( $y = FE_{NO}$  [ppb] con equipo NIOX-MINO®;  $x = FE_{NO}$  [ppb] con el equipo N-6008® SIR).

equipos ( $r = 0,92$ ;  $p = 0,001$ ). Los valores de  $FE_{NO}$  con el equipo NIOX-MINO® siempre fueron superiores a los obtenidos con el equipo N-6008®. Además, la curva de regresión lineal demostró un factor de corrección de:  $FE_{NO}$  (NIOX-MINO®) =  $10 + 1,5 FE_{NO}$  (N-6008®) (fig. 3). La relación entre los valores de  $FE_{NO}$  y la edad, el sexo, el índice de masa corporal y los valores espirométricos no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

## Discusión

A la vista de los resultados, los valores obtenidos en nuestro medio con el equipo NIOX-MINO® son moderadamente superiores a los habitualmente utilizados con el equipo N-6008®, y puede apreciarse un sesgo en el primer aparato al comparar la distribución de las diferencias entre ambas determinaciones según el valor de referencia (lectura media superior en 14 ppb) (fig. 2).

Al comparar los 2 equipos y métodos se constata que existe una muy buena correlación de cada determinación de  $FE_{NO}$  para ambos equipos, con un factor de corrección entre los valores de los 2 equipos de  $\times 1,5 + 10$  para cada valor de  $FE_{NO}$  obtenido con el equipo N-6008 (figs. 2 y 3), lo que coincide con los valores obtenidos por otros autores<sup>11-13</sup>.

El valor de corte de  $FE_{NO}$  de 17 ppb (media + 2 desviación estándar) para el equipo N-6008 se encuentra dentro de los valores de referencia obtenidos por otros laboratorios y recomendados en las guías internacionales<sup>9,11</sup>, al igual que ocurre con el equipo NIOX-MINO®, cuyo valor de corte de 34 ppb (media + 2 desviación es-

tándar) se halla dentro de los valores de referencia establecidos por otros autores<sup>12,13</sup>. La determinación de  $FE_{NO}$  mediante el nuevo equipo NIOX-MINO® no se modifica según las características antropométricas de la población ni con la espirometría (no se halló una relación estadísticamente significativa con la edad, el sexo, el índice de masa corporal ni con los valores espirométricos), al igual que lo descrito en otros estudios<sup>11-13</sup>.

El equipo NIOX-MINO® ofrece las siguientes ventajas con respecto al sensor de quimioluminiscencia: disminuye el riesgo de contaminación ambiental con NO, dado que el paciente realiza la inspiración desde el interior del equipo, y garantiza así la inspiración de aire sin NO, a diferencia del sensor de quimioluminiscencia N-6008, con el que el paciente inspira del aire ambiente.

La determinación de valores de referencia de  $FE_{NO}$  para cada laboratorio permite la utilización de este marcador de inflamación en pacientes con enfermedades inflamatorias respiratorias como el asma, lo que facilita de forma sencilla, rápida y reproducible la cuantificación de la inflamación y la posibilidad de tratar mejor al paciente. Resulta muy útil en el seguimiento clínico, del tratamiento y del cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con la incorporación de estos aparatos se permitirá en un futuro inmediato la posible utilización de la determinación de  $FE_{NO}$  para el control domiciliario del asma.

En cuanto a las limitaciones del equipo NIOX-MINO®, cabe señalar que no reproduce la gráfica de la morfología del  $FE_{NO}$  para hallar la meseta correspondiente a la fracción bronquial de NO (a diferencia del sensor de quimioluminiscencia), sino que emite el valor de  $FE_{NO}$  de forma

digital; esto hace que el observador no tenga control sobre el resultado final de FE<sub>NO</sub>, sino que es el equipo el que lo determina, lo que puede influir sobre la reproducibilidad de la técnica, aunque se recomiende una sola determinación. Otras limitaciones serían las derivadas de las maniobras respiratorias y de la falta de colaboración. No se han descrito contraindicaciones.

El equipo NIOX-MINO® se presenta con una capacidad para realizar 1.500 determinaciones, cada una de las cuales se estima costaría 12 €; para el uso de este equipo sea rentable y equiparable al del sensor de quimioluminiscencia el fabricante recomienda la realización de unas 3.000 determinaciones al año.

En conclusión, la determinación de FE<sub>NO</sub> es un método no invasivo, rápido e inócuo, que permite disponer de un marcador inflamatorio en enfermedades respiratorias como el asma. En el ámbito clínico permite la cuantificación de la inflamación subyacente, el seguimiento clínico del paciente, del ajuste de las dosis y del cumplimiento del tratamiento, así como una aproximación inflamatoria al diagnóstico del asma. Es necesario disponer de valores de referencia para cada laboratorio y con sus propios equipos a fin de ajustar mejor los datos de este tipo de determinaciones biológicas. Es de esperar que en los próximos años puedan utilizarse los equipos portátiles como el descrito (NIOX-MINO®) en ámbitos no sólo hospitalarios, sino también ambulatorios, en el propio domicilio del paciente o en estudios epidemiológicos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2002. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
2. Jatakanon A, Sim L, Kharitonov S, Chung K, Barnes P. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53:91-5.
3. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips B, Zeiger R, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;112:883-92.
4. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, MacLachlan C, Monti-Sheedan G, Jackson P, et al. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:473-8.
5. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnosis test for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1597-601.
6. 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;21:443-8.
7. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison P, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:2163-73.
8. De Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur Respir J*. 2005;26:379-81.
9. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912-30.
10. Calaf N, De Lerma JB, Feixas T, González M, Codina E, Casan P. Concentración de NO en el aire espirado: valores de referencia en población sana. *Arch Bronconeumol*. 2004;40 Supl 2:66.
11. Silkoff Philip E, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ögren E, Szeffler SJ. Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by de US Food and Drug Administration for monitoring therapy is asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1241-56.
12. Kharitonov S. NIOX-MINO®, a new handheld exhaled NO device. *Actas de European Respiratory Society 15<sup>th</sup> Annual Congress*; 2005, septiembre 17-21; Copenhagen. Copenhagen: European Respiratory Society; 2005.
13. Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R. Novel hand-held device for exhaled nitric oxide analysis in research and clinical applications. *Actas de Breath Gas Analysis for Medical Diagnosis*; 2004, septiembre 23-26; Dornbirn.