

Fracción exhalada de óxido nítrico: validación de la medida con tiempo de espiración de 6 s con dos analizadores diferentes

O. Sardón Prado^a, E.G. Pérez-Yarza^a, A. Aldasoro Ruiz^a, J. Korta Murua^a, J. Mintegui Aranburu^a y J.I. Empananza Knörr^b

^aUnidad de Neumología. Servicio de Pediatría. ^bUnidad de Epidemiología Clínica e Investigación. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Objetivo

Validar la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) con tiempo de espiración de 6 s con un analizador de quimioluminiscencia estacionario (NIOX[®], Aerocrine) y con un analizador electroquímico portátil (NIOX-MINO[®], Aerocrine).

Material y métodos

Determinaciones de la FE_{NO} en 60 pacientes entre 5 y 17 años. Grupo 1 (n = 30, NIOX[®]): tres medidas válidas para cada tiempo de espiración (10 y 6 s) y cálculo de la media de las tres determinaciones. Grupo 2 (n = 30, NIOX-MINO[®]): una determinación válida con cada tiempo de espiración. Variables: edad, sexo, peso, talla, diagnóstico, tratamiento, FE_{NO} y número de intentos con cada tiempo de espiración en cada analizador. Análisis de concordancia y grado de acuerdo entre los valores de FE_{NO} obtenidos con cada dispositivo, con tiempos espiratorios de 10 y 6 s mediante el método Bland y Altman y la kappa de Cohen (κ).

Resultados

Grupo 1 (NIOX[®]), edad media 10,1 ± 3,07 años. Grupo 2 (NIOX-MINO[®]), edad media 10,43 ± 2,94 años. Existe una buena concordancia entre los valores obtenidos con NIOX[®] y con NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s. Hubo un acuerdo sustancial entre los valores obtenidos con NIOX[®] a 10 y 6 s ($\kappa = 1$) y con NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s ($\kappa = 0,93$).

Conclusiones

El tiempo de espiración de 6 s es válido para la determinación de la FE_{NO} con cada uno de los dispositivos de medida en niños mayores de 5 años.

Palabras clave:

Fracción exhalada de óxido nítrico. Medidores portátiles. NIOX-MINO[®]. NIOX[®]. Tiempo de espiración.

FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE: VALIDATION OF A 6 SECOND EXHALATION TIME WITH TWO DIFFERENT ANALYSERS

Objective

To validate the measurement of fractional exhaled nitric oxide concentration (FE_{NO}) using a 6-sec exhalation time in patients aged between 5 and 17 years with a stationary chemiluminescence analyser (NIOX[®], Aerocrine) and a portable electrochemical analyser (NIOX-MINO[®], Aerocrine).

Material and methods

FE_{NO} was assessed in 60 patients randomised into two groups. In Group 1 (n = 30, NIOX[®] analyser), three valid FE_{NO} measurements were obtained for two exhalation times (10 sec and 6 sec); the mean of the three measurements was recorded. In Group 2 (n = 30, NIOX-MINO[®]), a single valid measurement of FE_{NO} was obtained for each exhalation time. We analysed age, gender, weight, height, diagnosis, treatment, FE_{NO} and the number of attempts with both exhalation times in each analyser. Agreement between FE_{NO} assessed using 10-sec and 6-sec exhalations was assessed by Bland-Altman analysis and Cohen's kappa.

Results

The mean (SD) age in Group 1 was 10.1 (3.07) years. The mean age in Group 2 was 10.43 (2.94) years. Bland-Altman

Correspondencia: Dr. O. Sardón Prado.

Unidad de Neumología Infantil. Hospital Donostia.
Avda. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: osardon@euskalnet.net

Recibido en mayo de 2008.

Aceptado para su publicación en mayo de 2008.

analysis demonstrated good agreement between FE_{NO} values obtained with both exhalation times and with both devices. Cohen's kappa, also demonstrated good agreement (NIOX[®], $\kappa = 1$; NIOX-MINO[®], $\kappa = 0.93$).

Conclusions

A 6-sec exhalation time is valid for measuring FE_{NO} with both analysers in children aged over 5 years.

Key words:

Fractional exhaled nitric oxide concentration. Portable analysers. NIOX-MINO[®]. NIOX[®]. Exhalation time.

INTRODUCCIÓN

La fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) se considera un buen marcador reproducible y no invasivo de inflamación eosinófila de la vía respiratoria, que resulta de utilidad en el diagnóstico de asma, en el control de la enfermedad y en la monitorización del tratamiento en niños^{1,2}. El NO es un radical libre endógeno simple y difusible, que actúa en el sistema respiratorio como broncodilatador débil, vasodilatador potente y neurotransmisor del sistema no colinérgico y no adrenérgico. Se sintetiza a partir de L-arginina y de tres isoformas del enzima óxido nítrico-sintetasa (NOS), dos constitucionales (neuronal o NOS₁ y endotelial o NOS₃) y una inducible (iNOS o NOS₂).

Existen diferentes formas de medir el NO a nivel bronquial y distintos dispositivos de medida. Actualmente, de acuerdo con las recomendaciones publicadas por la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) en 2005³ se recomienda, en el niño colaborador, la determinación de FE_{NO} mediante registro *on-line* de respiración única (*single-breath on-line measurement*, SBOL) con un tiempo de espiración de 10 s con analizadores estacionarios de quimioluminiscencia (NIOX[®], Aerocrine, Suecia) y electroquímicos portátiles (NIOX-MINO[®], Aerocrine, Suecia).

El objetivo de nuestro estudio ha sido validar la determinación de la FE_{NO} con tiempo de espiración de 6 s frente a 10 s, en niños mayores de 5 años, con un analizador de quimioluminiscencia estacionario NIOX[®] y con un analizador electroquímico portátil NIOX-MINO[®].

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y transversal de una muestra obtenida al azar en consultas externas de neumología infantil, de niños entre 5 y 17 años desde marzo de 2006 hasta julio de 2007. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos para la determinación de la FE_{NO} con cada uno de los dispositivos de medida, sistema estacionario y sistema portátil. Se ha cuantificado la FE_{NO} mediante SBOL y recomendaciones actuales, inhalando aire libre de NO (< 5 partes por billón [ppb]) a través de la boquilla de ambos aparatos durante 2-3 s hasta la capacidad pulmonar

total, en posición de sedestación sin pinza nasal, con flujo espiratorio constante de 50 ml/s, meseta alcanzada durante la exhalación de un tiempo mínimo de 3 s y presión durante la exhalación entre 5 y 20 cmH₂O. Medición de la FE_{NO} directamente del trazador con una variabilidad de 3 medidas $\leq 10\%$.

En el grupo 1, NIOX[®], con tiempo de espiración de 10 s, se han obtenido tres medidas válidas de FE_{NO} con un máximo de seis intentos, y se ha calculado la media de las tres (valor NIOX[®] medio); se ha repetido la misma metodología con tiempo de espiración de 6 s. En el grupo 2, NIOX-MINO[®], se ha establecido la FE_{NO} con una única medición válida y con un máximo de seis intentos, con tiempo de espiración de 10 y 6 s. A la hora de realizar las mediciones, se fueron alternando las técnicas a 6 y 10 s, para evitar el sesgo por aprendizaje de la misma.

Se han analizado las variables cualitativas de sexo, diagnóstico y tratamiento. Las variables cuantitativas han sido la edad, talla, peso, número de intentos con el sistema NIOX[®] a 10 s, FE_{NO} con NIOX[®] a 10 s, número de intentos con el sistema NIOX[®] a 6 s, FE_{NO} con NIOX[®] a 6 s, número de intentos con el sistema NIOX-MINO[®] a 10 s, FE_{NO} con NIOX-MINO[®] a 10 s, número de intentos con NIOX-MINO[®] a 6 s y FE_{NO} con NIOX-MINO[®] a 6 s.

Se han considerado puntos de corte de normalidad 20 ppb para el analizador NIOX[®] y 30 ppb para el analizador NIOX-MINO[®]^{4,5}.

Los datos obtenidos se han descrito mediante los estadísticos más apropiados a la naturaleza y escala de medición de cada variable. Se ha analizado la concordancia entre los dos procedimientos de medida (tiempos espiratorios de 10 y 6 s) para cada uno de los dispositivos de medida, mediante el método gráfico de Bland y Altman^{6,7}. Los resultados de la FE_{NO} obtenidos a 10 y a 6 s con ambos dispositivos de medida se han categorizado en valores normales o anormales en relación con los valores de normalidad publicados en la bibliografía, y se ha analizado el grado de acuerdo entre ambos, mediante el estadístico kappa de Cohen (κ).

Además, se ha estudiado la relación de edad, talla y peso con el valor de FE_{NO} obtenida con ambos dispositivos de medida a 10 y 6 s mediante análisis de regresión lineal múltiple.

Para conocer si el número de intentos para conseguir mediciones óptimas de FE_{NO} con el sistema NIOX[®] y con el sistema NIOX-MINO[®] difiere entre los dos procedimientos de medición (10 y 6 s) se comparó el número de intentos mediante la prueba de t de Student pareada.

En todos los casos se ha establecido un nivel alfa del 5%. Se ha empleado el paquete estadístico SYSTAT 9.0.

El protocolo del estudio realizado fue aprobado por el Comité de Ética del hospital y los padres o tutores de los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS

Se han estudiado 60 niños distribuidos en dos grupos, grupo 1 (n = 30) y grupo 2 (n = 30) (tabla 1).

Las diferencias observadas entre los valores de FE_{NO} obtenidos con el sistema NIOX[®] y con el sistema NIOX-MINO[®] a 10 y a 6 s, tanto en valores absolutos como relativos, fueron de escasa magnitud en todo el rango de valores y, por lo tanto, de escasa relevancia clínica (figs. 1 y 2).

Hubo un acuerdo sustancial entre los valores obtenidos con el analizador NIOX[®] a 10 y 6 s ($\kappa = 1$) y con el analizador NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s ($\kappa = 0,93$) (figs. 3 y 4). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre edad, peso, talla y FE_{NO} con NIOX[®] a 10 y 6 s, ni con NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s ($p < 0,05$). Tampoco se encontraron diferencias en el número de intentos necesarios para obtener mediciones válidas de la FE_{NO} con sistema NIOX[®] a 10 y 6 s ($p = 0,51$), ni con el sistema NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s ($p = 0,30$).

DISCUSIÓN

El NO es un marcador subrogado de inflamación eosinofílica de la vía respiratoria. En diversos estudios se describe un incremento en la FE_{NO} en adultos y niños asmáticos, y una correlación positiva con la inflamación eosinofílica medida en la mucosa de la vía respiratoria de dichos pacientes⁸. Dada su alta capacidad discrimina-

TABLA 1. Comparación entre dos grupos de individuos en los que se han realizado mediciones de FE_{NO} con NIOX[®] y con NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s

	NIOX [®] (grupo 1)	NIOX-MINO [®] (grupo 2)
N	30	30
Edad media (años) (DE)	10,1 (3,07)	10,4 (2,9)
Sexo		
Varones	17 (56,7%)	18 (60%)
Mujeres	13 (43,3%)	12 (40%)
Mediciones con éxito a 10 y 6 s	29 (96,7%)	28 (93,3%)
Número de intentos (DE)		
A 10 s	4,3 (1,3)	1,93 (1,6)
A 6 s	4,6 (1,6)	1,67 (1,4)
Media FE_{NO} (ppb) (DE)		
A 10 s	24,6 (25,2)	28,3 (26,2)
A 6 s	24,9 (25,3)	29,6 (26,5)
Diagnóstico		
Asma episódica ocasional	7 (23,3%)	1 (3,3%)
Asma episódica frecuente	13 (43,3%)	14 (46,7%)
Asma persistente	7 (23,3%)	11 (36,7%)
Sin patología pulmonar	3 (10%)	4 (13,3%)
Tratamiento		
GCI	16 (53,3%)	13 (43,3%)
GCI + LABA	8 (26,7%)	13 (43,3%)
Sin tratamiento	6 (20%)	4 (13,3%)

DE: desviación estándar; FE_{NO} : fracción exhalada de óxido nítrico; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β_2 de larga duración; ppb: partes por billón.

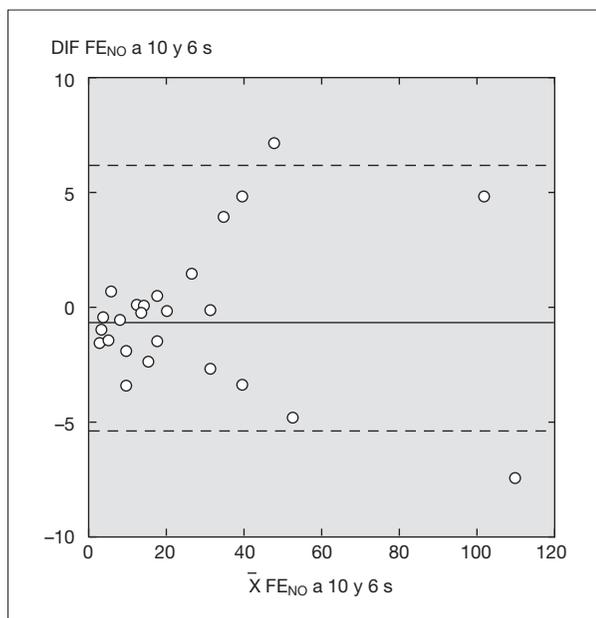


Figura 1. Análisis estadístico por el método Bland y Altman con sistema NIOX[®] a 10 y 6 s.

$X FE_{NO}$ a 10 y 6 s: media de los valores de fracción exhalada de óxido nítrico obtenidos con NIOX[®] con tiempo de espiración de 10 y 6 s; $DIF FE_{NO}$ a 10 y 6 s: diferencia entre los valores de FE_{NO} obtenidos con un tiempo de espiración de 10 y 6 s.

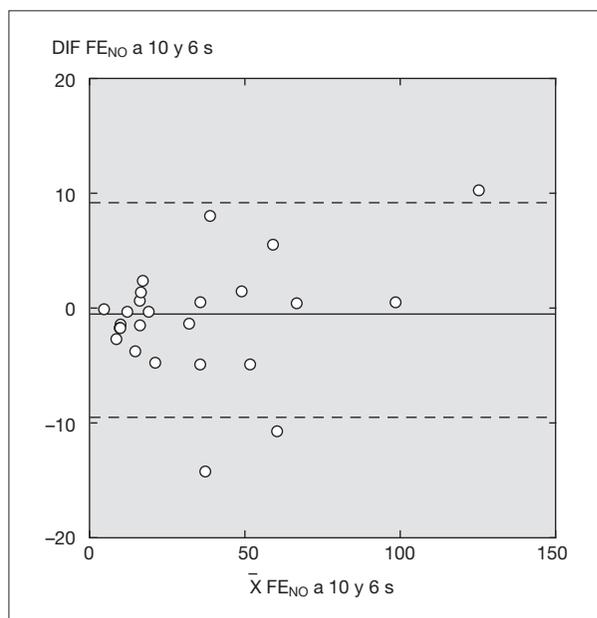


Figura 2. Análisis estadístico por el método Bland y Altman con sistema NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s.

$X FE_{NO}$ a 10 y 6 s: media de los valores de fracción exhalada de óxido nítrico obtenidos con NIOX-MINO[®] con tiempo de espiración de 10 y 6 s; $DIF FE_{NO}$ a 10 y 6 s: diferencia entre los valores de FE_{NO} obtenidos con un tiempo de espiración de 10 y 6 s.

Sistema NIOX [®] a 6 s			
	Valor FE _{NO} dentro de la normalidad	Valor FE _{NO} superior a la normalidad	
Valor FE _{NO} dentro de la normalidad	18	0	18
Valor FE _{NO} superior a la normalidad	0	11	11
	18	11	29

s: segundos; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico

Kappa de Cohen: 1
 Kappa de Cohen corregida por azar: 1

Figura 3. Estudio del grado de acuerdo con el sistema NIOX[®] a 10 y 6 s mediante el índice de kappa de Cohen.

Sistema NIOX-MINO [®] a 6 s			
	Valor FE _{NO} dentro de la normalidad	Valor FE _{NO} superior a la normalidad	
Valor FE _{NO} dentro de la normalidad	16	1	17
Valor FE _{NO} superior a la normalidad	0	11	11
	16	12	28

s: segundos; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico

Kappa de Cohen: 0,97
 Kappa de Cohen corregida por azar: 0,93

Figura 4. Estudio del grado de acuerdo con el sistema NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s mediante el índice kappa de Cohen.

tiva, se utiliza como complemento de la función pulmonar en el diagnóstico de la enfermedad⁹. Asimismo, se ha utilizado en la monitorización del tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) en niños asmáticos^{10,11} debido a su gran sensibilidad para detectar cambios en respuesta a las dosis recibidas y para detectar un deterioro de la función pulmonar incluso en ausencia de síntomas respiratorios^{12,13}.

El objetivo del estudio ha sido validar la determinación de la FE_{NO} con un tiempo de espiración de 6 s en niños mayores de 5 años con el NIOX[®] y con el NIOX-MINO[®]. En nuestra muestra, las diferencias observadas entre los valores de FE_{NO} obtenidos a 10 y 6 s con ambos dispositivos de medida han sido de escasa magnitud en todo el rango de valores y, por lo tanto, de escasa relevancia clínica (figs. 1 y 2). Asimismo, hubo un acuerdo sustancial entre los valores de FE_{NO} obtenidos con el analizador NIOX[®] a 10 y 6 s, y con el analizador NIOX-MINO[®] a 10 y 6 s con relación a los valores de normalidad publicados. En consecuencia, ambas técnicas a 10 y 6 s resultan válidas para el manejo de los niños en la práctica clínica diaria.

Existen diferentes formas de medir la FE_{NO} en pacientes colaboradores y en no colaboradores, mediante análisis *on-line* y *off-line*, respectivamente. Los fundamentos teóricos y la metodología se publicaron en la década anterior por la ERS¹⁴ y la ATS¹⁵. Baraldi et al¹⁶ publicaron las recomendaciones para la medición en niños, y recientemente se han publicado los criterios unificados ATS y ERS. El SBOL es la técnica de elección en el niño colaborador. Silkoff et al¹⁷ propusieron un sistema de monitorización de la FE_{NO} (NIOX[®], Aerocrine, Suecia), siguiendo las recomendaciones ATS/ERS y con un desarrollo técni-

co y metodológico aprobado en el año 2003 por la Food and Drug Administration, para su aplicación en niños asmáticos con inflamación alérgica (fenotipo inflamatorio eosinofílico). Las medidas están basadas en un analizador de quimioluminiscencia estacionario y se considera la técnica de elección para la medición *on-line* en niños colaboradores¹⁸. Se trata de una técnica validada, reproducible y precisa ($\pm 2,5$ ppb para valores < 50 ppb y $\pm 5\%$ para valores ≥ 50 ppb) en niños con edad igual o superior a 5 y 6 años¹⁹. Sin embargo, se trata de una técnica compleja que limita generalmente su uso al ámbito hospitalario. En este contexto se ha propuesto un analizador portátil de FE_{NO}, NIOX-MINO[®], validado en niños y basado en analizadores electroquímicos, que cumple las recomendaciones ATS/ERS. El sistema portátil analiza la FE_{NO} a través de una reacción electroquímica con control de flujo, mediante sensor lumínico y acústico. El tiempo total requerido para la medición es inferior a 2 min. Se trata de una técnica menos precisa (± 5 ppb para valores < 50 ppb y $\pm 10\%$ para valores ≥ 50 ppb), reproducible y únicamente de representación digital.

Recientemente se ha descrito una excelente concordancia y grado de acuerdo entre los valores de FE_{NO} obtenidos con el analizador portátil NIOX-MINO[®] (una única medición) y con el analizador NIOX[®] (media entre tres medidas válidas) tanto en niños (edad media: 12 años) como en adultos asmáticos con un tiempo de espiración de 10 s²⁰⁻²². No obstante, los niños incluidos en los citados estudios generalmente son niños en edad escolar con un rango de edad entre 11 y 14 años.

En general, un tiempo de espiración de 10 s, recomendado en adultos por la ATS/ERS, daría lugar a una meseta de FE_{NO} con mayor estabilidad. Sin embargo, en com-

paración con los adultos, los niños tienen una capacidad pulmonar total menor, lo que en ocasiones les podría impedir exhalar de forma correcta durante un tiempo superior a 6 s. En este sentido, Menzies et al²³ encontraron una excelente correlación entre los valores de FE_{NO} obtenidos con un analizador portátil NIOX-MINO® y los obtenidos con un analizador NIOX®, en 101 adultos asmáticos y 50 controles sanos (r = 0,94 y 0,96, respectivamente) con un tiempo de espiración mínimo requerido de 8 s. McGill et al estudiaron a 55 niños asmáticos de entre 4 y 15 años (media de edad: 9 años) y observaron una buena correlación y grado de acuerdo entre el analizador NIOX® con tiempo de espiración de 10 s y el analizador portátil NIOX-MINO® con un tiempo de espiración de 6 s (cociente de correlación: 0,98).

Asimismo, Vahlkvist et al²⁴ estudiaron a 11 niños asmáticos de entre 5 y 15 años (media de edad: 9 años) y encontraron una correlación óptima entre los valores de FE_{NO} obtenidos con el sistema portátil NIOX-MINO® y con el sistema NIOX® con un tiempo de espiración de 6 s (cociente de correlación: 0,98). Asimismo, y de acuerdo con lo publicado por otros autores, los valores obtenidos con el sistema portátil fueron significativamente superiores a los obtenidos con el sistema de quimioluminiscencia estacionario NIOX®, tanto más cuanto mayor sea el valor de FE_{NO} obtenido (p < 0,005).

En nuestra muestra no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de intentos necesarios para realizar mediciones válidas de FE_{NO} con el sistema NIOX® a 10 y 6 s ni con el sistema portátil NIOX-MINO® a 10 y 6 s. A pesar de que *a priori* un tiempo de espiración de 6 s requeriría menos esfuerzo en los niños más pequeños, en nuestra muestra no se han encontrado diferencias significativas entre las determinaciones realizadas a 10 y 6 s. Sin embargo, debemos señalar que la muestra de los pacientes incluidos en el estudio no era demasiado extensa y que se trataba de niños con una edad media de 10 años, y únicamente dos de ellos con edad igual o inferior a 6 años en cada uno de los grupos. Quizá en niños de edades inferiores, la determinación de la FE_{NO} resultaría más sencilla con un tiempo de espiración inferior a 10 s. Otra de las limitaciones del estudio sería la incapacidad de representar gráficamente la determinación de la FE_{NO} obtenida por el sistema portátil NIOX-MINO®. Resultaría de gran interés poder medir, con ambos dispositivos de medida, el tiempo de espiración necesario de cada paciente para obtener una meseta de FE_{NO} estable, de al menos 3 s según las recomendaciones publicadas en 2005 por la ATS/ERS, y poder determinar así el tiempo de espiración mínimo requerido.

Asimismo, y de acuerdo con otras publicaciones, hemos observado que mientras los niños mayores de 9 años eran capaces de realizar ambas técnicas con garantías, los menores de 9 años obtenían mejores resultados con el sistema NIOX®. De acuerdo con lo comunicado por otros

autores, la edad era un factor pronóstico significativo para la FE_{NO} (p = 0,014) en niños sanos, quizá por la correlación de la FE_{NO} con el volumen de espacio muerto anatómico, que aumenta con la edad en niños sanos (r = 0,68; p < 0,01). Por lo tanto, hay autores que proponen que los valores normales deberían ir en relación con la edad y el peso en niños escolares²⁵. Malmberg et al²⁶ observaron 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), siendo la altura el mejor factor pronóstico independiente. No encontraron diferencias en relación con el sexo del paciente (p = 0,42). Asimismo, se ha descrito un incremento significativo de la FE_{NO} con relación a la edad en niños asmáticos (p < 0,0001) aunque en menor grado en niños preescolares de entre 2 y 5 años^{27,28}. Sin embargo, en nuestra muestra, y de acuerdo con datos recientes publicados en la bibliografía, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la edad, el peso, la talla y los valores de FE_{NO} obtenidos con el analizador NIOX® y con el analizador portátil NIOX-MINO® a los 10 y 6 s.

En resumen, nuestros resultados sugieren que la determinación de la FE_{NO} con el analizador NIOX® y con el analizador portátil NIOX-MINO® con tiempo de espiración de 6 s es igual de válida que la determinación de la FE_{NO} obtenida con ambos dispositivos de medida con un tiempo de espiración de 10 s, en niños mayores de 5 años.

Declaración de conflicto de intereses

Eduardo González Pérez-Yarza ha recibido una ayuda de Phadia España para la organización de una jornada científica.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado mediante una Beca de Investigación de GlaxoSmithKline España.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:41-51.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies. *The Statistician*. 1983;32:307-17.
7. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
8. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: Clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817-27.
9. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: A review. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:246-59.
10. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:231-7.
11. 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.
12. 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.
13. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:831-6.
14. 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.
15. 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. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:2104-17.
16. 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.
17. Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ogren E, Szeffler SJ. The AeroCrine 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.
18. 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.
19. 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.
20. Alving K, Janson C, Nordwall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*. 2006;7:67.
21. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, De Jongste JC. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:189-93.
22. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Korta J, Mintegui J, Emparanza JI. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:572-7.
23. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurements. Comparison with the "Gold Standard" technique. *Chest*. 2007;131:410-4.
24. 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;117:1272-6.
25. Pedroletti C, Hogman M, Merilainen P, Nordvall LS, Hedlin G, Alving K. Nitric oxide airway diffusing capacity and mucosal concentration in asthmatic school children. *Pediatr Res*. 2003;54:496-501.
26. Malmberg LP, Peatays T, Haatela T, Laatikainen T, Jousilathi P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: Determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:635-42.
27. 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.
28. 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.