

# Óxido nítrico exhalado en niños sanos y asmáticos

F. Balboa de Paz, S. Rueda Esteban, E. Aleo Luján y G. Rodríguez Tauriz

Unidad de Neumología Infantil. Departamento de Pediatría.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid. España.

## Objetivos

Uno de los hallazgos fundamentales en el asma es la inflamación crónica de la vía respiratoria. El óxido nítrico exhalado (ONE), parece comportarse como marcador útil de la inflamación en individuos asmáticos.

Estudiar la concentración de ONE en niños sanos y asmáticos y relacionar dicha variable con los tratamientos efectuados.

## Material y métodos

Estudio transversal en ámbito hospitalario, analizando la concentración de ONE (en partes por billón), por quimioluminiscencia según la técnica en T de exhalación lenta contra una resistencia (ELCR), en 2 grupos de estudio: grupo A o control (n = 105) formado por niños sanos (6-14 años), de ambos sexos, sin enfermedad respiratoria previa; grupo B o asma (n = 79) formado por niños (6-14 años) diagnosticados de asma y con tratamiento antiastmático, al menos durante los últimos 2 meses, en función de la gravedad de su proceso. Se analizaron los parámetros cuantitativos mediante el test de la t de Student y la asociación entre variables cualitativas con el test de la chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

## Resultados

La concentración de ONE está significativamente elevada en el grupo asma (15,02 ppb) con respecto al grupo control (5,40 ppb) ( $p < 0,01$ ). No se observaron diferencias significativas entre los niños asmáticos atendiendo a su grado de asma. Los niños asmáticos en tratamiento con cromonas tenían una concentración de ONE superior (16,62 ppb), pero no significativa ( $p = 0,08$ ), respecto a la obtenida en los tratados con corticoides inhalados (11,8 ppb).

En los niños asmáticos en fase de reagudización (22,87 ppb), así como en aquellos con prueba de broncodilatación positiva (20,65 ppb) se obtuvieron valores más elevados ( $p < 0,05$ ) respecto a aquellos sin crisis asmática y/o prueba de broncodilatación negativa. Asimismo, aquellos con dermatitis atópica tenían una concentración de ONE

superior (23,07 ppb) respecto a aquellos sin dermatitis atópica (11,68 ppb) ( $p < 0,001$ ).

## Conclusiones

Los niños asmáticos, en sus diferentes escalones de gravedad, muestran una concentración de ONE elevada respecto a la población sana. La medición de la concentración de ONE puede ser un medio para monitorizar la inflamación bronquial y valorar la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios.

## Palabras clave:

*Óxido nítrico exhalado. Asma. Corticoides inhalados. Cromonas. Dermatitis atópica. Inflamación bronquial.*

## EXHALED NITRIC OXYGEN IN HEALTHY AND ASTHMATIC CHILDREN

### Objectives

One of the main findings in asthma is chronic inflammation of the airway. Exhaled nitric oxide may be a useful marker of airway inflammation in asthmatic children.

To evaluate the concentration of nitric oxide (NO) in exhaled air in healthy and asthmatic children and to relate this variable with different treatments.

### Material and methods

A cross-sectional study was performed in a tertiary hospital. The concentration of exhaled NO (in parts per billion) was analyzed by chemoluminescence using the T technique of exhaling against expiratory resistance with positive mouthpiece pressure in two different study groups: group A (control group) consisted of 105 healthy children aged 6-14 years old without a history of respiratory disease; group B (asthmatic group) consisted of 79 children aged 6-14 years old diagnosed with asthma and undergoing anti-asthmatic treatment for at least the previous two months, depending on the severity of their disease. Quantitative variables were analyzed using Student's t-test and the relationship between qualitative variables was analyzed using the chi-squared test.

**Correspondencia:** Dr. S. Rueda Esteban.  
Costa Brava, 24, portal 5, 3º D. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: srueda@jazzfree.com

Recibido en agosto de 2001.

Aceptado para su publicación en abril de 2002.

## Results

Expired NO concentrations were significantly higher in the asthma group (15.02 ppb) than in the control group (5.40 ppb) ( $p < 0.01$ ). No significant differences were found among the asthmatic children in asthma severity. Expired NO was higher in asthmatic children treated with nedocromil (16.62 ppb) than in those treated with inhaled corticosteroids (11.8 ppb) but this difference was not significant ( $p = 0.08$ ). Children who presented signs of acute asthma (22.87 ppb) and those with a positive bronchial dilatation test (20.65) showed higher expired NO values ( $p < 0.05$ ) than those without asthmatic crises and/or a negative bronchial dilatation test. Likewise, children with atopic dermatitis showed higher expired NO concentrations (23.07 ppb) than those without atopic dermatitis (11.68 ppb) ( $p < 0.001$ ).

## Conclusions

Children with asthma of various degrees of severity have higher levels of expired NO than do healthy children. Measurement of expired NO concentrations can be used to monitor bronchial inflammation and to evaluate the efficacy of anti-inflammatory treatments.

## Key words:

*Exhaled nitric oxide. Asthma. Inhaled corticosteroids. Nedocromil. Atopic dermatitis. Bronchial inflammation.*

## INTRODUCCIÓN

El aspecto básico en el asma es la inflamación crónica de la vía respiratoria<sup>1</sup>. Es posible analizar el grado de inflamación bronquial mediante el estudio de algunos gases en el aire exhalado<sup>2</sup>. Últimamente el que mayor interés ha despertado es el óxido nítrico (ON), ya que se ha demostrado su relación con la inflamación bronquial<sup>3</sup>.

La síntesis de ON se realiza mediante la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) que convierte la L-arginina en L-citrulina y ON<sup>4</sup>. Existen tres isoformas de ONS. Las dos primeras (neuronal o tipo I y endotelial o tipo III), denominadas isoformas constitutivas (ONSc), se localizan en el epitelio de la vía respiratoria y producen cantidades fisiológicas de ON. La tercera isoforma, isoforma inducible o independiente del calcio (ONSi o tipo II), se expresa *in vivo* en células epiteliales bronquiales y macrófagos durante ciertos procesos inflamatorios, e *in vitro* tras estimulación con citocinas, endotoxinas y exotoxinas. Esta isoforma, además, participa en las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, produce grandes cantidades de ON y es bloqueada por los corticoides, aspecto que no sucede con las isoformas constitutivas<sup>5</sup>.

Se ha observado que en los pacientes asmáticos existe un incremento de la concentración del óxido nítrico exhalado (ONE)<sup>6</sup>. Esto se debe a una expresión incrementada de la ONSi en las células epiteliales bronquiales de estos individuos. Así mismo, los niveles de la concentración de ONE son más bajos en asmáticos tratados con glucocorticoides orales o inhalados<sup>7,8</sup>.

Todos estos hallazgos sugieren que el ONE puede reflejar el estado inflamatorio de la vía respiratoria y proporcionar un medio no invasivo para monitorizar la respuesta al tratamiento antiinflamatorio. No obstante, la interpretación de las medidas de la concentración de ONE puede ser difícil y existe una amplia variación en los valores publicados, sugiriéndose que determinados factores técnicos son importantes para su adecuada medición<sup>9,10</sup>.

Las directrices de la European Respiratory Society sobre las mediciones de la concentración de ONE y nasal se establecieron en 1997, y en ellas se enfatizaba la importancia de la normalización del flujo<sup>11</sup>. Posteriormente, se han publicado las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS) para estandarizar los procedimientos de medida de la concentración del ONE y nasal, tanto en niños como en adultos<sup>12</sup>.

En este trabajo se muestran los datos de la concentración de ONE obtenidos en una población infantil sana y en niños asmáticos, así como el aparataje utilizado y el método seguido.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal de la concentración de ONE en niños sanos y en asmáticos en un hospital terciario.

## Grupos de estudio

Para la validación de la metodología empleada se estudió un primer grupo (grupo A o control) constituido por niños sanos ( $n = 105$ ; 64 varones y 41 mujeres) sin enfermedad previa y con edades comprendidas entre 6 y 14 años, obtenidos de un colegio del territorio Insalud de Madrid. No se incluyeron niños con historia de asma y/o atopía o migrañas. Se estimaron 100 niños sanos para una variabilidad, en la medida de la concentración de ONE en niños sanos, de 3,57 U con un error de 0,70 y un intervalo de confianza (IC) al 95%. Se realizaron 3 mediciones consecutivas en cada uno de los miembros de este grupo. En 30 niños de este grupo (15 varones y 15 mujeres) se realizaron mediciones de la concentración de ONE durante 3 días consecutivos.

Una vez establecidos los valores de concentración de ONE en niños sanos, se estudió un segundo grupo (grupo B o asma) ( $n = 79$ ; edades entre 6 y 14 años) de niños asmáticos, elegidos al azar y controlados en la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico San Carlos. Una parte de ellos ( $n = 53$ ), según la gravedad del asma, estaban con tratamiento antiinflamatorio, al menos durante los 2 últimos meses; el resto ( $n = 26$ ) sólo precisaban  $\beta_2$ -agonistas a demanda. Este grupo B o asma fue clasificado en subgrupos atendiendo a los criterios establecidos por el Tercer Consenso Internacional Pediátrico sobre el Diagnóstico y Clasificación del Asma<sup>1</sup>: a) asma episódica infrecuente: 32,9% ( $n = 26$ ); de éstos, seis tenían signos de dermatitis atópica activa mientras que en el resto ( $n = 20$ )

era negativa; *b*) asma episódica frecuente: 55,7% ( $n = 44$ ); de éstos, 14 tenían signos de dermatitis atópica activa, y *c*) asma persistente: 11,4% ( $n = 9$ ); de éstos, dos tenían signos de dermatitis atópica activa.

Se solicitó en consentimiento informado de los padres, así como la autorización del Comité de Ética del hospital.

### Aparataje y técnica empleada

La medición de la concentración de ONE se hizo siguiendo las recomendaciones de la ATS<sup>12</sup> y se utilizó la técnica en T de exhalación lenta contrarresistencia (ELCR) que consiste en una espiración lenta desde la capacidad pulmonar total manteniendo una presión y flujo estables. Esta maniobra se realizó antes de la espirometría basal y de la prueba de broncodilatación para evitar el efecto de los  $\beta_2$ -agonistas sobre la concentración de ONE<sup>13</sup>. Los niños respiraban una cantidad libre de aire equivalente a su capacidad pulmonar total y, posteriormente, espiraban durante 10 s conectados a una resistencia lineal de 10 kPa/l/s (Hans Rudolf Inc, Kansas City, MO)<sup>®</sup> y durante 3 veces consecutivas. El flujo espiratorio se podía ver al instante en la pantalla del ordenador, con lo que se permitía al niño orientarse mediante un sistema de biorretroalimentación, el cual, mediante un panel con indicadores luminosos y un muñeco activado eléctricamente, producía música y movimiento mientras se registraban y mantenían estables unos valores predeterminados de presión y flujo espiratorio. El flujo espiratorio generado fue de 250 ml/s, originando una presión retrógrada de alrededor de 50 mmH<sub>2</sub>O en la boca, suficiente para ocluir las fosas nasales por el velo del paladar<sup>11</sup>. Se desestimaron aquellas mediciones en las que no se mantuviera un flujo estable durante los últimos 5 s de la maniobra de espiración, así como aquellas en las que la concentración de ONE no se mantuviera estable durante este período. Se aceptó la media de 3 lecturas registradas en el tercio final de la meseta de la curva si la diferencia entre ellas no era mayor de 1 ppb, desechándose el valor de pico de concentración que aparece al inicio de la exhalación.

La concentración de ONE se midió mediante un analizador por quimioluminiscencia (Sistema Integrado para Monitorización de Óxido Nítrico, modelo N-6008, Tres Cantos, Madrid, España)<sup>®</sup> sensible de 2 a 4.000 ppb. La sensibilidad del mismo es de 0,1 ppb, con una precisión de  $\pm 1\%$ , con márgenes de medida de 250 ppb; su tiempo de formación de impulsos (del 0 al 90%) es de 0,1 s; el tiempo de desfase respecto a la pieza conectada a la boca fue inferior a 1 s. Para las mediciones de flujo, se empleó un neumotacómetro calentado (Hans Rudolf In.)<sup>®</sup>.

Se calibró el analizador de ON, diariamente, empleando un gas con una concentración certificada de ON de 200 ppb, suministrada por AL (Carbueros Metálicos, España)<sup>®</sup>. Para determinar el punto cero, se utilizó aire carente de ON. Asimismo, se estableció un "patrón biológico", tomando como referencia a 3 miembros del equipo,

siempre los mismos, que no padecían enfermedades respiratorias, ni atópicas.

Después de la medición de ONE se realizó una espirometría mediante un neumotacómetro Pneumoscreen, Jaeger (Wurzburg, Alemania)<sup>®</sup>, obteniéndose curvas flujo-volumen y volumen-tiempo mediante la realización de una maniobra de espiración forzada que partía de una situación de inspiración máxima, siguiendo los criterios establecidos por la ATS<sup>14</sup>. Los parámetros analizados fueron: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y flujo espiratorio forzado entre el 25-75% de la curva volumen-tiempo obtenida con la maniobra de espiración forzada (FEF<sub>25-75</sub>). Los valores de estos parámetros se expresaron en porcentaje respecto al valor teórico para una población normal de la misma edad, sexo y talla del paciente<sup>15,16</sup>.

A continuación se realizó una prueba de broncodilatación. Para ello, se administraron 2 dosis sucesivas de 0,1 mg de salbutamol mediante aerosol dosificador pre-surzado y cámara espaciadora y a los 20 min se realizó otra espirometría forzada calculándose el incremento de los parámetros espirométricos analizados en porcentaje respecto de los valores basales. Se consideró positiva la prueba cuando la variación con el broncodilatador era mayor del 12% en el FEV<sub>1</sub> sobre el valor basal<sup>16</sup>.

### Estudio estadístico

El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS<sup>®</sup>. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) junto con su IC al 95%. Se analizó el comportamiento de los parámetros cuantitativos, por cada una de las variables independientes categorizadas, mediante el test de la *t* de Student. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más del 25% de los esperados fueran menores de 5.

La fiabilidad intrasujeto se evaluó con el coeficiente de correlación intraclase y su IC al 95%.

## RESULTADOS

### Grupo control

La edad media era de 10,7 años (DE, 2,2) y la concentración de ONE fue de 5,40 ppb (DE, 3,57) (fig. 1). La media de las 3 mediciones consecutivas realizadas en cada uno de los miembros del grupo fue de 5,35 ppb (DE, 3,53), 5,50 ppb (DE, 3,81) y 5,35 ppb (DE, 3,59). Atendiendo al sexo, no se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres ( $p > 0,05$ ).

La fiabilidad intrasujeto entre las 3 mediciones consecutivas fue de 0,942 (IC 95%, 0,91-0,96) entre la primera

y la segunda; de 0,837 (IC 95 %, 0,77-0,89) entre la primera y la tercera y de 0,901 (IC 95 %, 0,86-0,93) entre la segunda y la tercera medición.

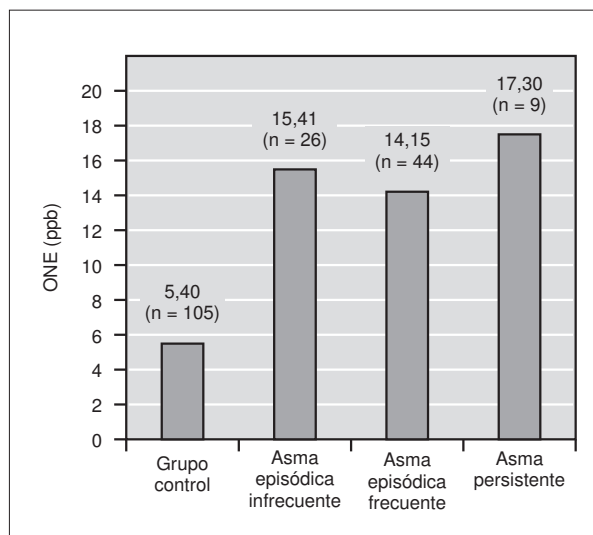
La concentración de ONE de las mediciones realizadas durante 3 días consecutivos fue de 6,95 ppb (DE, 2,22), 6,79 ppb (2,05) y 6,31 ppb (DE, 2,27), respectivamente. El coeficiente de correlación intraclase entre la medición realizada el primer y el segundo día fue de 0,480 (IC 95 %, 0,46-0,51), entre el segundo y tercero de 0,448 (IC 95 %, 0,41-0,51) y entre el primer y tercer de 0,579 (IC 95 %, 0,52-0,62).

### Grupo asma

La edad media fue de 10,2 años (DE, 3,6) con una concentración de ONE de 15,02 ppb (DE, 9,67), significativamente superior al obtenido en el grupo control sano ( $p < 0,01$ ) (tabla 1). Este grupo se clasificó<sup>1</sup> en subgrupos, obteniéndose los siguientes resultados. En aquellos con asma episódica infrecuente la concentración de ONE fue de 15,41 ppb (DE, 8,43) mientras que en asma episódica frecuente y en asma persistente era de 14,15 ppb (DE, 6,96) y 17,30 ppb (DE, 7,17), respectivamente. Se encontraron diferencias significativas entre el ONE del grupo control sano y cualquiera de los subgrupos del grupo asma ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre la concentración de ONE del asma episódica infrecuente y el de aquellos con asma episódica frecuente o asma persistente (fig. 1). En los casos con asma episódica infrecuente y signos de dermatitis atópica ( $n = 6$ ) se obtuvo una concentración de ONE de 25,70 ppb (DE, 14,06) frente a aquellos con el mismo grado de asma pero sin dermatitis atópica ( $n = 20$ ) en los que la concentración de ONE fue de 10,19 ppb (DE, 4,73) ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, este subgrupo con asma episódica infrecuente sin dermatitis atópica seguía presentando una concentración de ONE (10,19 ppb) superior a la obtenida en el grupo control sano ( $p < 0,05$ ).

En los que se determinó la concentración de ONE durante una crisis asmática (31,6%) se obtuvieron valores significativamente superiores frente al resto (68,4%), sin signos de limitación del flujo aéreo intrapulmonar ( $p < 0,05$ ) (tabla 2). En los que tuvieron una prueba de broncodilatación positiva (49,9%) el ONE fue superior al de aquellos (50,1%) con la prueba negativa ( $p < 0,05$ ) (tabla 2). En aquellos con historia actual de dermatitis atópica (27,8%), la concentración de ONE fue superior de forma significativa frente al resto (72,2%) ( $p < 0,001$ ) (tabla 2).

Respecto al tratamiento, de los que fueron clasificados como asma episódica frecuente, 20 estaban con cromonas (nedocromil, 8 mg/día) y 24 con corticoides inhalados (fluticasona, 200 µg/día, o budesonida, 400 µg/día); el resto ( $n = 9$ ), con asma persistente, recibían otros tratamientos diversos. Todos ellos habían recibido estos tratamientos durante, al menos, los últimos 2 meses. La concentración de ONE en los tratados con cromonas era



**Figura 1.** Concentración de óxido nítrico exhalado (ONE) en los diferentes subgrupos del grupo asma, atendiendo a la gravedad de la enfermedad.

**TABLA 1.** Concentración de óxido nítrico exhalado (ONE) medida en partes por billón (ppb) en los grupos de estudio

Grupo	Número	ONE (ppb)	Desviación estándar
Control	105	5,40*	3,57
Asma	79	15,02*	9,67

\* $p < 0,01$ .

**TABLA 2.** Concentración de óxido nítrico exhalado (ONE) medida en partes por billón (ppb) en el grupo asma atendiendo a tres aspectos

Grupo asma	Número (n = 79)	ONE (ppb)	Desviación estándar
Historia actual			
Con dermatitis atópica	22	23,07*	6,29
Sin dermatitis atópica	57	11,69*	7,91
Momento de la realización de la medición			
Con crisis asmática	25	22,87*	12,07
Sin crisis asmática	54	11,89*	6,26
Prueba de broncodilatación			
Broncodilatación positiva	39	20,65*	7,17
Broncodilatación negativa	40	12,97*	6,83

\* $p < 0,05$ .

superior a la de los tratados con corticoides inhalados, diferencia que no fue significativa ( $p = 0,08$ ) (tabla 3).

### DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad crónica de base inflamatoria. Por lo tanto, el control óptimo debe basarse en una monitorización de la inflamación bronquial mediante mé-

**TABLA 3. Concentración de óxido nítrico exhalado (ONE) medida en partes por billón (ppb) en el grupo asma atendiendo al tratamiento antiasmático que estaban recibiendo en el momento de la medición**

Grupo asma	Número (n = 79)	ONE (ppb)	Desviación estándar
Asma episódica infrecuente $\beta_2$ -Agonistas	26	15,41	8,43
Asma episódica frecuente			
Cromonas	20	16,62	7,17
Corticoides inhalados	24	11,80	6,01
Asma persistente	9	17,30	7,17

todos inocuos, de fácil realización y de resultado inmediato. El estudio del ONE podría cumplir estas condiciones.

Recientemente se han publicado las recomendaciones para estandarizar los procedimientos de medida de la concentración de ONE y nasal tanto en niños como en adultos<sup>12</sup>. En nuestro trabajo se ha empleado la técnica en T de ELCR. La concentración de ONE detectada en nuestro grupo control sano pediátrico fue de 5,40 ppb, sin que se encontraran diferencias entre ambos sexos. Los valores normales se asemejan a los publicados por otros grupos de estudio que emplearon la misma técnica<sup>8,17</sup>.

El hecho fundamental observado es que los niños asmáticos, en sus diferentes escalones de gravedad, tienen una concentración de ONE elevada respecto a una población sana. Los niños con asma episódica infrecuente no precisan tratamiento de base y sólo se les recomienda la administración de  $\beta_2$ -agonistas a demanda. Sin embargo, en estos niños también existe inflamación<sup>18</sup>. En los niños con asma episódica infrecuente de nuestro estudio se encontraron valores elevados de la concentración de ONE. Asimismo, en aquellos con asma episódica infrecuente pero sin historia previa de dermatitis atópica también se observaron unas concentraciones de ONE superiores respecto a los del grupo control sano. Estos datos parecen corroborar que la normalidad clínica respiratoria no descarta una inflamación subyacente, pudiéndose sugerir iniciar un tratamiento de mantenimiento hasta la normalización de su concentración de ONE.

La concentración de ONE se utiliza de forma eficaz en el asma para monitorizar el tratamiento con corticoides inhalados<sup>6,19,20</sup>. El efecto de los corticoides inhalados podría deberse a una inhibición directa de la inducción de la ONSi, mediante la reducción de la actividad de las citocinas inflamatorias (factor  $\alpha$  de necrosis tumoral [TNF- $\alpha$ ], interleucina 1 $\beta$ ) que inducen la ONSi, o por inhibición del reclutamiento de algunas células inflamatorias (eosinófilos), que expresan ONSi<sup>21,22</sup>. Sin embargo, está pendiente de resolver el nivel teórico ideal de descenso de la concentración de ONE que se necesita alcanzar durante el tratamiento. Los niveles de la concentración de

ONE se reducen sustancialmente, pero no se normalizan en el asma leve después de diferentes dosis de esteroides inhalados<sup>23,24</sup>. Los resultados de nuestro estudio irían en esta línea, ya que los niños con asma episódica frecuente y en tratamiento con corticoides inhalados presentaban unos valores de concentración de ONE más bajos, pero no normales, que aquellos en tratamiento con cromonas. Es posible que las cromonas no tengan la misma capacidad que los corticoides inhalados para inhibir la inducción de la ONSi. Asimismo, algunos autores han descrito que en los niños con asma más grave los valores de concentración de ONE se reducen a los de los observados en el asma leve-moderada<sup>25</sup>. Nuestros pacientes con asma persistente, a pesar de los tratamientos recibidos, presentaban aún los valores más elevados de ONE. Se plantea si están siendo tratados insuficientemente o si, como apuntan otros autores, debe resolverse el nivel de ONE que se considera adecuado alcanzar durante el tratamiento. Además, la identificación de los individuos en los que los niveles de concentración de ONE se mantienen marcadamente incrementados, a pesar de recibir dosis altas de corticoides inhalados, podría llevar a su manejo con otros tratamientos añadidos. En este sentido, se ha descrito en niños asmáticos una reducción de la concentración de ONE después del tratamiento con montelukast, un antagonista del receptor de los leucotrienos y cuyo mecanismo, aún no esclarecido, podría reflejar un efecto sobre las citocinas inflamatorias que inducen ONSi en los eosinófilos<sup>26</sup>.

Se ha observado una elevación de la concentración de ONE en pacientes con agudizaciones de asma. Durante las crisis asmáticas, la concentración de ONE es un marcador más sensible de la actividad asmática que otros de tipo sérico, como la proteína catiónica del eosinófilo, y parece ser un indicador más útil de la respuesta a la terapia con glucocorticoides en el asma infantil<sup>27</sup>. Nuestro trabajo confirma este aspecto ya que en los niños asmáticos que presentaban una reagudización asmática en el momento de la medición, tenían los niveles más elevados de concentración de ONE.

La función pulmonar indica la situación en un momento determinado, el grado de obstrucción de la vía respiratoria y la posibilidad de una respuesta broncodilatadora, pero no cuantifica ni está directamente relacionada con la inflamación de las vías respiratorias<sup>6,18</sup>. A pesar de ello, se ha observado que en aquellos pacientes con prueba de broncodilatación positiva se obtuvieron unos valores más elevados de concentración de ONE. Dado que la mayoría de los pacientes que tuvieron broncodilatación positiva tenían síntomas de reagudización asmática era de esperar un nivel más elevado de concentración de ONE en estos niños.

En los niños asmáticos con signos de dermatitis atópica se obtuvieron unos niveles más elevados de concentración de ONE. En varias publicaciones se ha observado

que en los asmáticos dependientes de corticoides existe una correlación significativa entre los niveles elevados de ONE y la cantidad total de inmunoglobulina E (IgE)<sup>28</sup> y eosinófilos en sangre<sup>29</sup>. Nuestros resultados podrían estar relacionados con estos datos y por ello es posible que haya que ser cautos al analizar los valores de la concentración de ONE en este tipo de pacientes, teniendo en cuenta, siempre, su situación atópica.

La medición de la concentración de ONE puede ser un medio de detectar y monitorizar la inflamación mediada por citocinas en el tracto respiratorio inferior y así valorar la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios. Esta medida es simple, no invasiva y puede realizarse y repetirse en niños con enfermedad grave. Se precisan más estudios para evaluar la relación entre el grado de inflamación, los fármacos habitualmente utilizados y los niveles de la concentración de ONE.

### Agradecimientos

Una mención de gratitud para Margarita López Seyller, DUE de la Unidad de Neumología Infantil del Hospital Clínico San Carlos, por su ayuda técnica y colaboración en la recopilación de datos. Sin su ayuda este trabajo no hubiera llegado a buen fin.

### BIBLIOGRAFÍA

- Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
- Zayasi K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohru T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1140-3.
- Hanid O, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993;342:1510-3.
- Dweik RA, Laskowski D, Abu-soul HM, Kaneko F, Huttler R, Stuehr DJ, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. *J Clin Invest* 1998;3:660-6.
- Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
- Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-6.
- Cobos N, Reverté C, Gartner S, Moreno A, Liñán S, González M. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr* 1998;49:241-7.
- Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: A new lung function test. *Thorax* 1996;51:233-7.
- Dinarevic S, Byrnes CA, Bush A, Shinebourne EA. Measurement of expired nitric oxide levels in children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:396-401.
- Kharitonov SA, Alvin K, Barnes PJ. E.R.S. task force: Exhaled and nasal nitric oxide measurement: recommendations. ERS Task Force Report. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.
- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Recommendations for standardized procedures for the online and offline 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.
- Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Carmona M, et al. Exhaled Nitric Oxide after  $\beta_2$ -agonist Inhalation and Spirometry in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:940-4.
- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Standardization of spirometry-1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- Polgar G. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
- American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
- Balfour-Lynn IM, Laverty A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75:319-22.
- Vignola AM, Canez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:403-9.
- Kharitonov SH, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-7.
- Lim S, Jatakanon A, John M, Gilbey T, O'Connor BJ, Barnes PJ. Effect on inhaled budesonide on lung function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:879-82.
- Gribbe O, Lundeberg T, Samuelson UE, Wiklund NP. Dexamethasone increases survival and attenuates induction of inducible nitric oxide synthase in experimental skin flaps. *Ann Plast Surg* 1999;42:180-4.
- Del Pozo V, De-Arruda CE, De Andres B, Cardaba B, Lopez-Farre A, Gallardo S, et al. Eosinophils transcribe and translate messenger RNA for inducible nitric oxide synthase. *J Immunol* 1997;158:859-64.
- Jatakanon A, Kharitonov SA, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999;54:108-14.
- Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman 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.
- Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchelo F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997;131:381-5.
- Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
- Lanz MJ, Leung DY, McCormick DR, Harbeck R, Szeffler SJ, White CW. Comparison of exhaled nitric oxide, serum eosinophilic cationic protein, and soluble interleukin-2 receptor in exacerbations of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:305-11.
- Ho LP, Wood F, Robson A, Innes JA, Greening AP. Exhaled nitric oxide, bronchial reactivity but not with steroids use or clinical control. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A608.
- Silvestri M, Spallarossa D, Yourukova VF, Battistini E, Fregonesse B, Rossi GA. Orally exhaled nitric oxide levels are related to the degree of blood eosinophilia in atopic children with mild-intermittent asthma. *Eur Respir J* 1999;13:321-6.