

Óxido nítrico nasal

C. Serrano, A. Valero y C. Picado

Unidad de Alergia. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción

El óxido nítrico (NO) fue considerado un contaminante ambiental hasta hace muy pocos años. El descubrimiento, en la década de 1980, de que la vasodilatación estaba regulada por el NO y que éste desempeñaba un papel crucial en diversos procesos fisiológicos cardiovasculares hizo que el doctor Louis Ignarro y sus colaboradores fueran galardonados con el Premio Nobel en 1998. Hoy día se sabe que el NO participa en procesos como la hemostasis, la regulación del flujo sanguíneo, la neurotransmisión, la actividad antimicrobiana y la inflamación crónica. En las vías respiratorias participa además en la modulación de la función pulmonar y de la motilidad ciliar. En los últimos años se han publicado algunos estudios sobre el origen, la función y utilidad de la medición del NO nasal. No obstante, estos conceptos no están todavía plenamente entendidos. En esta revisión abordaremos los aspectos más relevantes de este tema.

Fundamentos sobre el óxido nítrico nasal

Origen del óxido nítrico

La síntesis de NO se realiza por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) a partir del aminoácido L-arginina (fig. 1). La reacción produce L-citrulina y requiere la presencia de 2 cofactores, el oxígeno y el fosfato dinucleótido adenina nicotinamida (NADPH). El metabolismo del NO genera productos como los nitritos, nitratos, radicales libres y nitrosotioles (fig. 2). El NO es producido por una amplia variedad de tipos celulares que incluyen células epiteliales, nerviosas, endoteliales e inflamatorias. Existen 3 isoformas de NOS, 2 denominadas constitutivas y dependientes del calcio (cNOS), que son la endotelial y la neuronal, las cuales sintetizan NO en condiciones normales, y una inducible e independiente del calcio (iNOS), que no se expresa o lo hace muy débilmente en condiciones fisiológicas. Cuando está activada, la iNOS es capaz de producir

hasta mil veces más NO que las isoformas constitutivas. El hecho de que la iNOS esté presente en el epitelio de la vía respiratoria, en diversos tipos celulares que participan en el proceso inflamatorio (macrófagos, neutrófilos, mastocitos, células endoteliales, etc.), y sea inducida por diferentes citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa y beta, interferón gamma, interleucina 1 β) y por productos bacterianos (endotoxinas), ha hecho que se considere el NO un marcador de inflamación. La inducción de iNOS requiere la activación de la transcripción génica, por lo que el aumento de la producción de NO requiere varias horas y se mantiene durante varios días¹.

El NO es un gas altamente lipofílico que se difunde de forma rápida a través de membranas biológicas a favor del gradiente, lo que junto a su corta vida media (1 a 5 s) le permite actuar como mediador en diversos sistemas intracelulares y de transducción de señales. El hecho de poseer una inestabilidad intrínseca elimina la necesidad de receptores extracelulares o de sistemas dirigidos a su degradación².

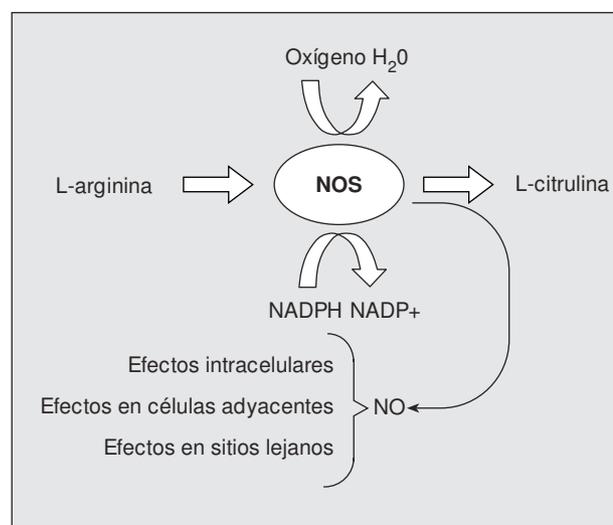


Fig. 1. Síntesis de óxido nítrico (NO). El aminoácido L-arginina es el sustrato para la producción de NO. La reacción catalizada por la enzima NO sintasa (NOS) requiere la presencia de oxígeno y fosfato dinucleótido adenina nicotinamida (NADPH). Los productos de la reacción son el NO y la L-citrulina. El NO ejerce funciones intracelulares, en células vecinas y en otros lugares distantes. NADP: fosfato de dinucleótido de nicotinamida-adenina.

Correspondencia: Dr. C. Picado.
 Unidad de Alergia. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria.
 Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrónico: cpicado@clinic.ub.es

Recibido: 1-10-2003; aceptado para su publicación: 18-11-2003.

Origen y funciones del óxido nítrico nasal

El origen exacto del NO nasal (NON) no está totalmente determinado, pero muchos estudios han encontrado evidencias de que la síntesis del NON se realiza en las células epiteliales de la cavidad nasal, principalmente en los senos paranasales. Entre estas evidencias se encuentran: el descenso transitorio que se produce en el valor de NON cuando se aspira aire de manera continua desde un seno maxilar, con el efecto inverso a la inyección de aire en los senos paranasales; la reducción de la síntesis de NO en los senos paranasales de sujetos sanos cuando se inyecta en ellos el inhibidor de la NOS N^G-nitro-L-arginina-metiléster-HCl (L-NAME), mientras que su inyección en la cavidad nasal produce una menor reducción³; la disminución del NON en algunas enfermedades que cursan con obstrucción del complejo osteomeatal, y por último, el hallazgo de valores de NON significativamente más altos en el ser humano y en primates que poseen senos paranasales cuando se comparan con otros primates que carecen de ellos⁴.

Se ha planteado que las bacterias desempeñan algún papel en la producción de NON, pero la mayoría de los estudios han revelado que el NON se produce independientemente de la presencia de ellas⁵. No se conoce con exactitud la contribución relativa de otras fuentes como el aire ambiental o el aire de las vías aéreas inferiores en el valor del NON.

El NO ejerce un papel primordial en la defensa no específica (citotoxicidad) frente a células tumorales y microorganismos. En la vía respiratoria, estimula además la actividad ciliar. La concentración de NO en los senos paranasales puede llegar a ser hasta 49 veces mayor que en la cavidad nasal, y esto se debe al poco intercambio de aire que ocurre entre estas 2 cavidades^{6,7}. Así, la estrategia primaria de defensa frente a la infección en los senos paranasales parece depender más de la alta concentración de NO que de las células fagocíticas (monocitos-macrófagos, polimorfonucleares). Incluso se ha visto que las concentraciones elevadas de NO pueden inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos y las respuestas proliferativas en los linfocitos humanos. Esto contrasta con lo que ocurre en otras cavidades como los alveolos o la cavidad peritoneal, donde las células fagocíticas constituyen la primera línea de defensa y las concentraciones de NO son bajas⁷.

En los últimos años, se ha descrito la existencia de diversas conexiones entre las vías respiratorias altas y bajas. En varios estudios se han encontrado correlaciones significativas entre la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, o la existencia de hiperreactividad bronquial, y la presencia de rinitis alérgica o poliposis nasosinusal. Asimismo, se ha visto que las intervenciones como la polipectomía pueden mejorar la función pulmonar en pacientes con asma. En este sentido, el NO se ha propuesto como un mensajero "aerocrino" entre las vías respiratorias altas y bajas. El NO producido en las vías respiratorias superiores puede actuar como coadyuvante en la defensa contra infecciones de la vía aérea inferior al ser inhalado desde la cavidad nasal. Se ha visto que la reducción de la inhalación

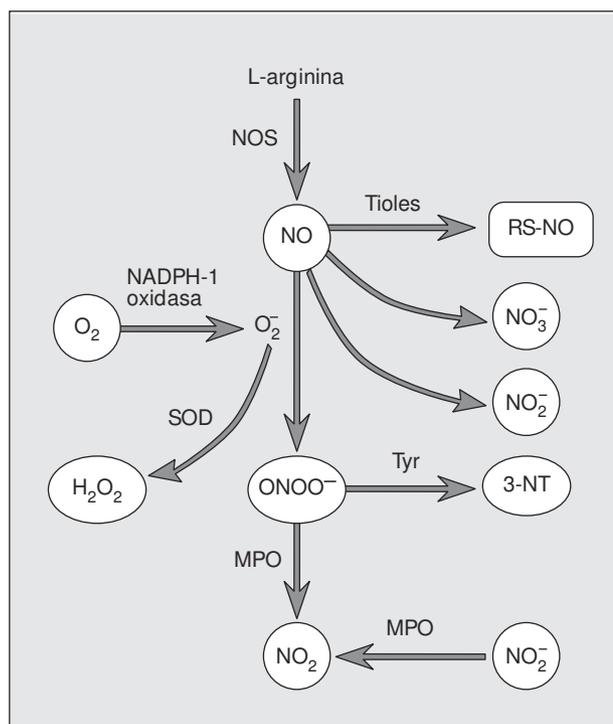


Fig. 2. Metabolismo del óxido nítrico (NO). El NO puede combinarse con aniones superóxido (O₂⁻) para formar iones de peroxinitrito altamente reactivos (ONOO⁻). Estos iones pueden causar nitrosilación de la tirosina (Tyr), llevando a la formación de 3-nitrotirosina (3-NT). El NO puede también combinarse con tioles como el glutatión o la albúmina para producir nitrosotioles (RS-NO), o ser metabolizado a nitrito (NO₂⁻) o nitrato (NO₃⁻). MPO: mieloperoxidasa; SOD: superóxido dismutasa. (Tomada y adaptada de Montuschi P. Indirect monitoring of lung inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002;1:240.)

del NO producido en la nariz puede contribuir a la aparición de los efectos negativos de la respiración bucal que ocurren en los trastornos del sueño o como consecuencia de una traqueostomía¹.

Óxido nítrico nasal en enfermedades de las vías respiratorias

Óxido nítrico nasal en infecciones del tracto respiratorio superior

La infección del tracto respiratorio superior es una patología bastante común. Sin embargo, existen pocos trabajos donde se evalúe el NON durante el curso de una de ellas. En un estudio reciente⁸, se determinaron las concentraciones de NO en los senos maxilares de pacientes con sinusitis nosocomial y sepsis, y se compararon con las de un grupo control. Los resultados mostraron que tanto el NO como la expresión del ARN mensajero para la iNOS estaban disminuidos en el grupo de enfermos. Además, se encontró ARN mensajero de citocinas supresoras de la iNOS (interleucinas 4 y 6 y factor transformador del crecimiento beta) en la mucosa de los senos paranasales de los mismos pacientes. Esto indicaría que un proceso sistémico como la sepsis puede inducir reacciones inflamatorias locales a través de mediadores circulantes. Parece ser que en los senos

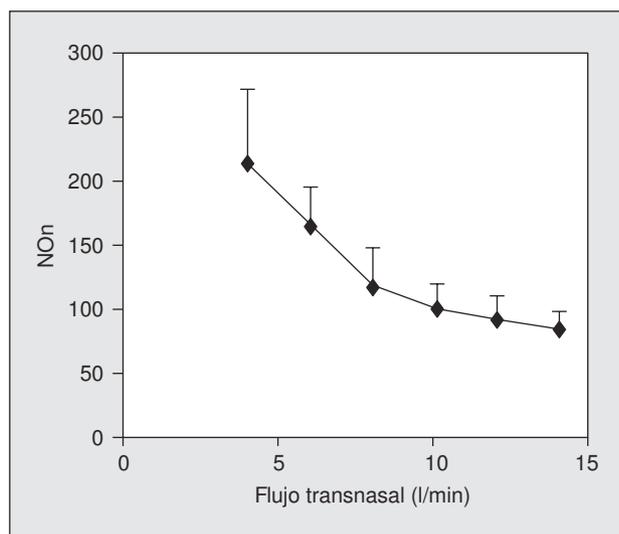


Fig. 3. Relación entre el valor del óxido nítrico nasal (NO_n) y el flujo transnasal. Obsérvese la relación inversa entre ambos. En un trabajo reciente¹⁸ se propone lo contrario. (Tomada y adaptada de Slutski y Drazen¹⁹.)

paranasales estas reacciones inflamatorias alteran la función mucociliar y los mecanismos de defensa antibacteriana, favoreciendo la presencia de infección. No obstante, en un estudio previo realizado en niños con sinusitis aguda y sin sepsis se había encontrado también disminución del NO_n⁹. Aunque en este último trabajo no se realizó medición directa del NO en los senos paranasales, el valor del NO_n probablemente refleja el valor del gas dentro de dichas cavidades.

En pacientes afectados por resfriado común, no se ha encontrado diferencia entre el valor de NO_n medido durante la fase sintomática y después de la resolución del cuadro¹⁰. Cuando se ha analizado el efecto de la exposición experimental a agentes etiológicos específicos como el rinovirus, el virus de la influenza o el virus respiratorio sincitial, tampoco se han encontrado diferencias en el valor del NO_n¹¹.

En resumen, se puede afirmar que el NO_n se encuentra disminuido en el curso de una sinusitis aguda. No obstante, las razones de ello no se han aclarado por completo. Si bien las infecciones sistémicas comportan un aumento de la producción de mediadores que, desde un punto de vista teórico, podrían producir variaciones en el NO_n, el descenso de sus valores parece estar más relacionado con factores locales. Las enfermedades virales del tracto respiratorio superior no modifican el valor del NO_n.

Óxido nítrico nasal en la rinitis alérgica

El efecto de la rinitis alérgica sobre la producción del NO_n es controvertido. Algunos autores han encontrado un aumento de su valor en esta enfermedad, principalmente en fases sintomáticas en pacientes no tratados. Dicho aumento tiene su origen en una mayor expresión de la iNOS en las células del epitelio nasal¹²⁻¹⁵. En otros estudios se ha encontrado una disminución del NO_n tras

la realización de una provocación nasal con alérgeno en pacientes sensibilizados, hecho que se puede explicar por la obstrucción del complejo osteomeatal originada por el edema y secreciones de la mucosa nasal que dificultan el paso del NO desde los senos paranasales a la cavidad nasal^{12,16}, y que se confirma al recuperar su valor basal cuando la congestión nasal desaparece. Se ha observado que la administración de corticoides tópicos nasales durante 2 semanas disminuye el valor del NO_n¹², hecho no corroborado en otros trabajos¹⁶. La falta de respuesta podría explicarse por una pobre penetración de los corticoides tópicos en los senos paranasales, aunque otros autores han propuesto que la iNOS presente en los senos paranasales puede ser resistente a estos medicamentos¹⁷.

En un trabajo recientemente publicado, Palm et al¹⁸ estudiaron el origen y el comportamiento del NO_n en la rinitis alérgica y describieron el efecto de la administración tópica nasal de L-NAME sobre las concentraciones de NO_n. Incluyeron a pacientes con rinitis alérgica sensibilizados al polen así como a un grupo control, y los evaluaron durante la estación polínica. La medición de NO_n se realizó utilizando 3 flujos nasales diferentes. Los resultados mostraron que no existía diferencia entre los 2 grupos en el valor del NO_n basal y que la administración de L-NAME redujo significativamente más las concentraciones de NO_n en los pacientes con rinitis alérgica que en los controles. Sin embargo, esa disminución fue sólo del 37%, lo cual es muy poco si se compara con la reducción del 65% producida tras la administración de un inhibidor de la NOS intravenoso, o del 80% cuando se hace directamente dentro de los senos paranasales. Por otro lado, la utilización de un mayor flujo transnasal durante la medición se asoció a un incremento del valor del NO_n. Acerca de lo anterior se pueden hacer varios comentarios. Primero, el hecho de haber observado una reducción significativamente mayor del NO_n en los individuos con rinitis alérgica induce a pensar que la síntesis de NO en estos pacientes está aumentada en las zonas de la mucosa nasal donde el L-NAME tuvo acceso. En segundo lugar, el hecho de que exista una variación porcentual tan alta cuando se administra un inhibidor de la síntesis de NO en los senos paranasales (punción local o administración intravenosa) confirma que la contribución de estas cavidades al valor total de NO_n es muy importante y depende del grado de obstrucción del complejo osteomeatal, tal como se ha comentado anteriormente. Por último, el hallazgo de que el flujo utilizado para la medición sea directamente proporcional al valor del NO_n contrasta con los consensos previos donde se establecía que el NO_n disminuye a medida que aumenta el flujo¹⁹ (fig. 3). Parece ser que al aumentar el flujo transnasal se genera una turbulencia que favorece el reclutamiento de NO desde las partes más lejanas de la cavidad nasal.

También se ha estudiado la relación entre el valor del NO_n y la resistencia nasal al flujo aéreo. En un grupo de individuos sanos a quienes se les realizaron de forma seriada determinación de NO_n y rinomanometría posterior, no se encontró correlación significativa entre los 2 parámetros²⁰. Por otro lado, se ha visto que en pacientes

con rinitis alérgica la administración de L-NAME, previamente a una provocación nasal con alérgeno, reduce las concentraciones de NO_n pero no previene el aumento de la resistencia nasal²¹.

Por último, se ha observado una variabilidad biológica cuando se realizan mediciones seriadas del NO_n en pacientes con rinitis alérgica, variabilidad que no está influida por condiciones ambientales como la humedad, la presión atmosférica o el recuento de polen, ni por la presencia de síntomas nasales^{18,22}. Esto también sucede en personas normales.

Se puede concluir que el valor de NO_n en los individuos con rinitis alérgica parece estar determinado por 2 componentes principales: la producción en la mucosa nasal y la de los senos paranasales. Teniendo en cuenta la alta producción en los senos paranasales, este componente sería el principal determinante del valor basal del NO_n en pacientes con rinitis alérgica en fase de síntomas leves, donde existe escasa inflamación y hay poco edema y secreciones para ocluir el complejo osteomeatal. En fases de síntomas moderados a intensos (p. ej., provocación nasal con alérgeno), el valor del NO_n vendría dado principalmente por la producción en la mucosa nasal, ya que el edema y las secreciones pueden ocluir parcial o totalmente el complejo osteomeatal e impedir el paso de NO desde los senos paranasales (tabla I).

Óxido nítrico nasal en la poliposis nasosinusal

La poliposis nasosinusal es probablemente la enfermedad que más inflamación genera en la mucosa nasal. En varios trabajos se ha descrito un aumento de la actividad de la iNOS en el epitelio que cubre los pólipos²³⁻²⁵. Ramis et al²³ encontraron que los pólipos tenían niveles más elevados de actividad de la NOS que la mucosa nasal. En éstos predominaba la actividad de iNOS, mientras que en la mucosa nasal toda la actividad detectada fue de cNOS. Sin embargo, varios estudios han encontrado una disminución del NO_n en los pacientes con poliposis nasosinusal. La explicación más aceptada para este hallazgo es que la obstrucción del complejo osteomeatal generada por los pólipos bloquea el paso de NO desde los senos paranasales hacia la cavidad nasal^{23,26}. Incluso se ha descrito cómo el tamaño de éstos se relaciona inversamente con el valor del NO_n y cómo el tratamiento de la poliposis nasosinusal, ya sea con corticoides o mediante resección, se asocia con un aumento de su valor²⁶. Por otro lado, los pacientes con poliposis nasosinusal, asma e intolerancia a la aspirina presentan un valor más elevado de NO_n cuando se comparan con aquellos con poliposis nasosinusal y asma pero sin intolerancia²⁵.

Arnal et al²⁷ encontraron que los pacientes con poliposis nasosinusal sin rinitis alérgica presentan un valor de NO_n significativamente menor que los pacientes con poliposis nasosinusal y rinitis alérgica y que los controles sin ninguna de las 2 patologías. Además se pudo observar que, para un mismo grado de alteración sinusal, los pacientes con rinitis alérgica tenían un valor mayor de NO_n.

TABLA I
Contribución relativa de los senos paranasales (SP) y de la mucosa nasal (MN) en el valor del óxido nítrico nasal (NO_n) de pacientes con rinitis alérgica

Síntomas	Contribución SP	Contribución MN	Valor NO _n
Leves	+++	+	N o ↑
Moderados	++	+++	↑
Intensos	+	+++	↓
Postratamiento	++	-	N

Los síntomas y el grado de inflamación/obstrucción determinan la contribución de estas cavidades.
N: normal.

El NO cumple un papel regulador en la poliposis nasosinusal al inhibir la apoptosis de las células inflamatorias²⁸. Por otro lado, la vida de los eosinófilos parece prolongarse cuando las concentraciones de NO están disminuidas²⁹.

La producción de anión superóxido (O₂⁻) también se ha implicado en la patogenia de la poliposis nasosinusal. La gran cantidad de eosinófilos presentes en los pólipos nasales potencialmente generan O₂⁻. El NO y el O₂⁻ reaccionan y se inactivan uno a otro rápidamente. Así, el O₂⁻ producido en los eosinófilos de los pólipos disminuye la concentración de NO en los senos paranasales. De la misma manera, el NO de los senos paranasales suprime la producción de O₂⁻ en dichas células. Estos acontecimientos podrían participar en la inflamación crónica y contribuir a la fisiopatología de la poliposis nasosinusal⁷.

Para resumir, el principal determinante del valor del NO_n en la poliposis nasosinusal es el grado de obstrucción del complejo osteomeatal. Sin embargo, cuando la poliposis nasosinusal y la rinitis alérgica coexisten, el valor del NO_n está determinado por esta última. El aumento de la actividad de iNOS observada en el epitelio de los pólipos confirma su gran capacidad proinflamatoria. Otros factores como la producción de O₂⁻ pueden ayudar a reducir aún más el valor del NO_n.

Óxido nítrico nasal en enfermedades de las vías respiratorias inferiores

Asma. Recientemente se ha propuesto el concepto de integración entre las vías respiratorias altas y bajas en el proceso inflamatorio alérgico. De hecho, la coexistencia de la rinitis alérgica y el asma se da en un alto porcentaje de pacientes. Varios estudios han revelado la presencia de inflamación en toda la vía aérea de los pacientes con rinitis alérgica^{30,31}. La provocación nasal con alérgeno induce cambios inflamatorios en las vías respiratorias bajas de estos pacientes³². Del mismo modo, la provocación bronquial segmentaria genera cambios inflamatorios en su mucosa nasal³³. El NO_n se ha encontrado aumentado en pacientes con rinitis alérgica y asma¹². Sin embargo, existen pocos datos sobre el comportamiento del NO_n en pacientes con asma aislada. La información disponible indicaría que hay poco efecto de esta enfermedad sobre el NO_n³⁴. No obstante, el concepto de integración mencionado apunta a que debe de existir una relación entre el asma y el valor de NO_n.

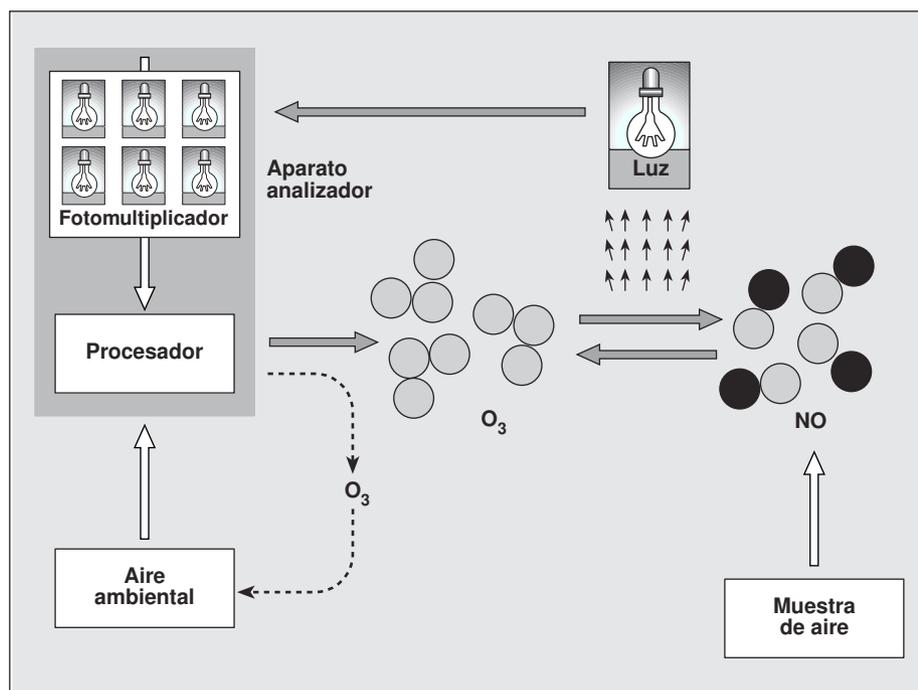


Fig. 4. Método de la quimioluminiscencia para determinar el valor del óxido nítrico (NO) nasal. La reacción entre el NO obtenido de la cavidad nasal y el ozono (O_3) genera luz. Posteriormente ésta es multiplicada y analizada por un aparato compuesto de sistemas electrónicos adaptados a un microprocesador. El aparato extrae del aire ambiental el O_3 necesario para la reacción y, una vez terminada la medición, lo elimina del sistema (flechas discontinuas). Véase texto.

Discinesias ciliares primarias. Como se ha descrito previamente, el NO cumple un papel regulador en la función ciliar. Varios trabajos han encontrado una disminución espectacular del NO_n en pacientes con discinesias ciliares primarias, particularmente en el síndrome de Kartagener^{27,35}. Incluso en alguno de ellos se ha llegado a proponer como un método diagnóstico para estas patologías, aunque valores normales de NO_n no excluyen la presencia de la enfermedad³⁵. Las posibles explicaciones para la disminución del NO_n en las discinesias ciliares primarias son: la presencia de una NOS deficiente, la disminución de la difusión a través de la mucosa nasal y de los senos paranasales, y la disminución del paso a través del complejo osteomeatal. Sin embargo, no existe una explicación definitiva.

Fibrosis quística. Al igual que en las discinesias ciliares primarias, los estudios comunican una disminución muy importante del NO_n en la fibrosis quística^{36,37}. La explicación para este fenómeno es que la gran destrucción del epitelio respiratorio lleva a una reducción de la producción del NO. Otra teoría es que la gran acumulación de moco producido en esta enfermedad dificulta la difusión de NO desde la mucosa respiratoria. El valor de NO_n no parece relacionarse con el genotipo de la fibrosis quística ni con la presencia o ausencia de infección³⁷.

Bronquiectasias. En un estudio reciente se comparó el valor de NO_n entre pacientes con bronquiectasias primarias, bronquiectasias asociadas a discinesias ciliares primarias, bronquiectasias asociadas a fibrosis quística y sujetos sanos. Los resultados revelaron que no había diferencia en el valor de NO_n entre los sujetos sanos y los pacientes con bronquiectasias primarias. Los pacientes con bronquiectasias asociadas a discinesias ci-

liares primarias presentaron un valor muy bajo de NO_n, mientras que los pacientes con bronquiectasias asociadas a fibrosis quística se situaron en un punto intermedio entre los 2 anteriores³⁸. En este sentido, se puede decir que el valor de NO_n en pacientes con bronquiectasias está determinado por la enfermedad de base. Las bronquiectasias primarias parecen no afectar el NO_n.

Métodos para la medición del óxido nítrico nasal

La medición del NO se realiza con un analizador que utiliza el método de la quimioluminiscencia. Este método consiste en la detección fotométrica de la reacción entre el NO y el ozono estando ambos en fase gaseosa. La luz generada por la reacción pasa a través de un fotomultiplicador y es analizada por los sistemas electrónicos asociados. El propio analizador genera el ozono necesario para la reacción a partir del suministro continuo de aire seco y limpio, y no se requiere fuente externa ni gas auxiliar para la obtención de este gas (fig. 4).

Se han empleado varias técnicas para la medición del NO_n. Actualmente la más utilizada y validada es la que recoge una muestra de aire a través de un orificio nasal, mientras el otro permanece libre. Para evitar contaminación con aire de la vía aérea inferior, debe existir una presión bucal suficiente para obtener la elevación del velo del paladar y así poder aislar la cavidad nasal. Para realizar la medición del NO_n se precisa un flujo de aire transnasal que recorriendo ambas fosas permita obtener la muestra de aire a valorar (fig. 5)³⁹. Estudios recientes han evidenciado que la producción de NO es relativamente constante en un rango de flujo transnasal de 1-5 l/min.

Para ocluir el velo del paladar se han utilizado diversas técnicas, y la más aconsejada es la que se realiza espirando de forma lenta por la boca contra una resistencia de al

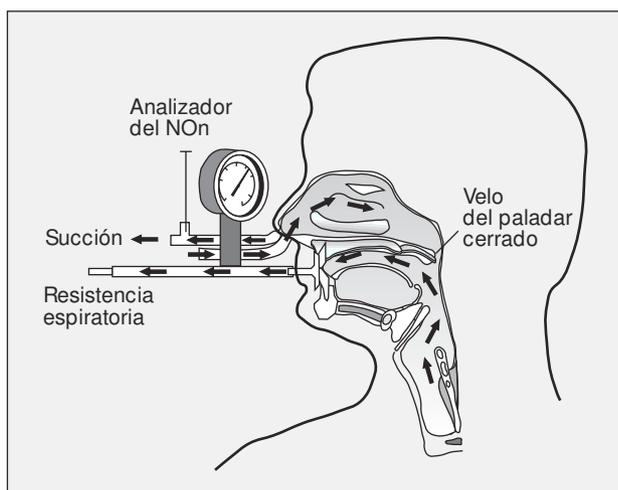


Fig. 5. Procedimiento para la medición del óxido nítrico nasal (NO_n). La succión a través de una de las fosas nasales proporciona el aire necesario para que el analizador determine el valor del NO_n. Debe lograrse una resistencia espiratoria de 10 cmH₂O para cerrar el velo del paladar y evitar contaminación con el aire exhalado. Véase texto. (Tomada y adaptada de Slutski y Drazan¹⁹.)

menos 10 cmH₂O. Mantener la boca cerrada con una presión oral que insufla las mejillas sería otro método útil para conseguir la oclusión del velo del paladar^{19,40}.

Un flujo transnasal de 3 l/min (50 ml/s) parece ser el adecuado en la medición del NO_n, ya que es un flujo próximo al utilizado de forma fisiológica por la fosa nasal, crea un patrón de flujo turbulento que ventila adecuadamente la cavidad nasal y es capaz de registrar el nivel de meseta (*plateau*) necesario para realizar la medición del NO^{41,42} (fig. 6). Los valores publicados del NO_n en sujetos normales tienen una gran dispersión, variando entre 200 y 2.000 partes por billón (ppb), hecho que, al igual que ocurre en el NO exhalado, se explica por la diversidad metodológica empleada.

Fig. 6. Gráfica de la medición del óxido nítrico (NO) nasal. Su valor debe determinarse en las mesetas obtenidas durante la medición (intervalo entre las 2 flechas rojas). Véase texto.

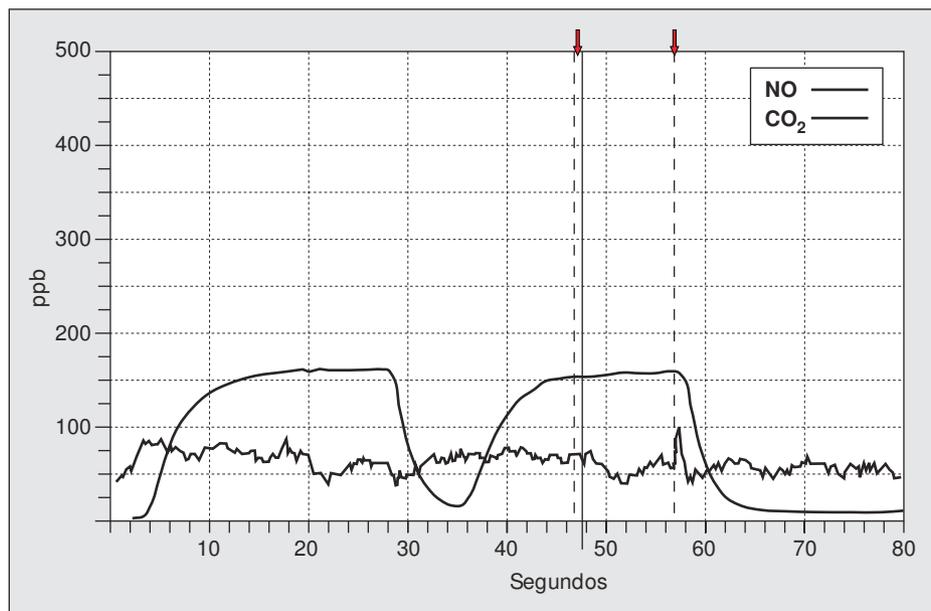


TABLA II

Factores que influyen en el valor del óxido nítrico nasal

Factores	Efecto
Hipoxia	↓
Tabaquismo	↓
Postura	—
Ejercicio intenso	↓
Edad ^a	—
Sexo	—
Ciclo menstrual	—
Embarazo	—
Ritmo circadiano	—
Volumen nasal ^b	—
Ciclo nasal fisiológico	↑
No ambiental ^c	↓
Humming	↑
Medicamentos	
Corticoides ^d	↓
Descongestionantes ^e	↓
Anestésicos locales	—
Antibióticos ^f	—
Inhibidores de la NOS	↓
L-arginina	↑
Histamina	—
Vasodilatadores	↑

NOS: enzima óxido nítrico sintasa; —: ausencia de efecto sobre su valor. Véase texto. ^aEn menores de 10 años, el óxido nítrico nasal (NO_n) está aumentado si se corrige para la superficie corporal; ^ben pacientes con poliposis nasosinusal o rinitis alérgica intensa, el valor del NO_n depende del grado de obstrucción del complejo osteomeatal; ^cla alta concentración ambiental de óxido nítrico puede reducir el gradiente de difusión del gas desde la mucosa nasal y disminuir falsamente el NO_n; ^dse ha comunicado la disminución del NO_n en personas sanas, con el uso de corticoides durante 2 semanas; ^edurante el curso de una inflamación nasal intensa, el uso de descongestionantes se asocia a aumento del NO_n; ^fel uso de antibióticos en personas sanas no tiene efecto sobre el NO_n; su uso durante el curso de una sinusitis se asocia a un aumento de su valor.

Factores que influyen en el óxido nítrico nasal (tabla II)

Volumen nasal

En personas sanas la cavidad nasal, a través de su característica red vascular, puede variar su volumen, he-

cho que podría alterar la producción y la absorción del NO. Sin embargo, estudios recientes indican que existe independencia entre el valor del NO_n y el volumen de la cavidad nasal^{43,44}.

Ciclo nasal fisiológico

No parece haber influencia del ciclo nasal sobre el valor del NO_n. Sin embargo, un estudio reciente apunta a que hay un incremento del NO_n relacionado con el aumento en la resistencia que sucede durante el ciclo nasal⁴⁴.

Óxido nítrico ambiental

Las concentraciones elevadas de NO ambiental pueden afectar el NO_n, ya que pueden alterar el gradiente de difusión desde el epitelio a la luz nasal. En una situación extrema, si la concentración ambiental fuera mayor que en la mucosa nasal, no podría existir flujo neto de NO¹⁹.

Hipoxia

El oxígeno regula el metabolismo epitelial y la producción de NO_n. La hipoxia nasal, sobre todo con una presión de oxígeno por debajo del 10%, puede reducir la producción de NO por falta de sustrato para su producción⁴⁵.

Edad y sexo

Se han realizado mediciones en sujetos sanos desde 0 a 70 años, sin encontrar diferencias significativas, a excepción de los niños menores de 10-11 años, en los que su valor va aumentando desde el nacimiento hasta alcanzar el de adultos. Esto puede explicarse por la neumatización incrementada de los senos paranasales en desarrollo que ocurre durante la infancia⁴⁶. El sexo no parece tener influencia.

Ciclo menstrual y embarazo

No se ha comunicado efecto del ciclo menstrual o del embarazo sobre el NO_n.

Tabaquismo

Se ha detectado un descenso leve del NO_n en sujetos fumadores⁴⁷. La posible explicación podría ser que el efecto tóxico del humo del tabaco produce una regulación a la baja de la NOS y además favorece la disrupción de las células productoras de NO.

Ritmo circadiano

No se ha documentado ningún cambio circadiano en el NO_n, pero se recomienda que la medición seriada se realice a la misma hora.

Postura

La medición del NO_n se debe realizar con el paciente en sedestación, aunque los cambios posturales (decúbito) no han demostrado ocasionar variaciones significativas a pesar de ser capaces de aumentar el volumen de la cavidad nasal^{39,48}.

Ejercicio

El ejercicio intenso disminuye la producción, por lo que no se debe realizar ejercicio 1 h antes de la medición⁴⁹⁻⁵¹.

Superficie corporal

La producción de NO corregida para la superficie corporal es mayor en los niños menores de 11 años. Esto se debe al aumento de la neumatización de los senos paranasales en desarrollo, como se ha explicado anteriormente¹⁹.

Medicamentos

Descongestionantes. Los descongestionantes tópicos reducen el NO_n en personas sanas, posiblemente por la falta de sustrato para su formación tras la disminución del flujo vascular^{10,52,53}. Sin embargo, en los pacientes con rinitis alérgica con gran componente inflamatorio, su uso se asocia a un aumento del NO_n, lo cual podría explicarse porque al disminuir la inflamación disminuye la obstrucción del complejo osteomeatal, lo que favorece la difusión de NO desde los senos paranasales.

Anestésicos locales tópicos. Los anestésicos tópicos locales como la lidocaína y tetracaína no modifican su producción ni su concentración⁵⁴.

Corticoides. En sujetos sanos no se ha observado ninguna variación tras la administración de corticoides tópicos nasales^{19,47}. Sin embargo, la administración continua de estos fármacos durante 2 semanas sí disminuye su producción en sujetos normales⁵⁵. En pacientes con rinitis alérgica los corticoides disminuyen el NO_n, mientras que en aquellos con poliposis nasosinusal su uso se asocia a un aumento de su valor.

Antibióticos. El uso de antibióticos parece no tener efecto sobre el NO_n en personas sanas. No obstante, su valor aumenta después del tratamiento de una sinusitis¹⁹.

Inhibidores de la NOS. La aplicación tópica nasal de L-NAME se asocia a una disminución del NO_n. La reducción en la síntesis de NO es mayor cuando la administración del fármaco se hace por vía sistémica o cuando se inyecta directamente en los senos paranasales^{3,18}.

L-arginina. La L-arginina es el sustrato para el NO. Su administración sistémica se asocia a un aumento de la producción de NO_n, pero su uso tópico no produce efecto^{19,53}.

Histamina. En un estudio, la histamina no tuvo efecto sobre el NO_n⁵³.

Vasodilatadores. El uso de papaverina se ha asociado con un aumento del NO_n¹⁹.

Humming

Los movimientos nasales repetitivos, de corta duración, realizados durante la inspiración o la espiración

(*humming*) pueden ocasionar un flujo nasal oscilante y aumentar el NON como consecuencia del aumento de la ventilación de los senos paranasales⁵⁶.

Utilidad clínica de la medición del óxido nítrico nasal

La medición del NON podría ser un método útil para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con patología nasal. El hecho de no ser una técnica invasiva constituye su principal ventaja metodológica. No obstante, su coste y disponibilidad limitada a pocos centros hacen que su uso de forma habitual no sea posible en la actualidad. Estos 2 factores determinan además que exista poca bibliografía disponible y un escaso número de pacientes incluidos en los estudios clínicos, lo cual ha llevado a resultados contradictorios entre ellos. Actualmente, la posible utilidad de la medición del NON puede resumirse en los siguientes puntos:

1. *Servir como un método de diagnóstico en las discinesias ciliares primarias.* Estas enfermedades, particularmente el síndrome de Kartagener, se asocian a concentraciones extremadamente bajas de NON. En vista de estas observaciones, la valoración del NON constituiría un método diagnóstico rápido y de fácil realización para estas patologías.

2. *Valorar la respuesta al tratamiento en la poliposis nasosinusal y la rinitis alérgica.* En pacientes con grados importantes de obstrucción e inflamación nasal, los estudios han sido consistentes en encontrar un NON disminuido. Al realizar una intervención terapéutica, el NON aumenta de manera significativa. Sin embargo, en la rinitis alérgica que cursa con menor compromiso, el NON tiende a estar aumentado y la respuesta al tratamiento se asocia con una disminución de su valor. La valoración regular del NON puede ayudar a detectar inflamación y/o obstrucción y a orientar la actitud terapéutica.

3. *Descartar patologías nasales.* Los estudios muestran consistencia en que tanto la poliposis nasosinusal no tratada como las discinesias ciliares primarias y la fibrosis quística cursan con NON bajo; es decir, el hallazgo de un NON elevado descartaría con una alta certeza la presencia de estas enfermedades. No obstante, hay que recordar que estos procesos pueden cursar ocasionalmente con cifras normales de NON.

Conclusiones

La participación del NO en múltiples procesos fisiológicos ha constituido una de las principales líneas de investigación en medicina durante las 2 últimas décadas. El NO producido en la vía aérea superior puede regular diferentes funciones en el árbol bronquial, desempeñando un papel crucial en la defensa contra la infección.

En condiciones patológicas, diversos factores locales y sistémicos pueden modificar el valor de NON. De ellos, el más importante es la obstrucción del complejo

osteomeatal. Igualmente, las intervenciones terapéuticas (fármacos o cirugía) pueden modificar el valor del NON en patologías como la poliposis nasosinusal y la rinitis alérgica.

A pesar del amplio margen en el valor normal del NON, variables físicas como el volumen de la cavidad nasal, la postura o la resistencia nasal parecen no modificar su valor en sujetos normales. La hipoxia, el tabaquismo, el ejercicio intenso y el uso de inhibidores de la NOS y de vasoconstrictores, disminuyen su valor.

La medición del NON constituye un método no invasivo que puede ayudar en el diagnóstico y seguimiento de algunas patologías nasosinuales. Sin embargo, su alto coste y poca disponibilidad hacen que su uso actual sea muy limitado. En general, podemos decir que los estudios disponibles muestran resultados contradictorios en muchos aspectos, por lo que es preciso seguir realizando estudios que aporten claridad sobre la utilidad real de esta técnica en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Djupesland Per G, Chatkin JM, Qian W, Haight JSJ. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001;22:19-32.
2. Ricciardolo FLM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003;58:175-82.
3. Lundberg JON, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994;152:431-2.
4. Lewandowski K, Busch T, Lohbrunner H, Rensing S, Keske U, Gerlach H, et al. Low nitric oxide concentrations in exhaled gas and nasal airways of mammals without paranasal sinuses. *J Appl Physiol* 1998;85(Suppl 2):405-10.
5. Al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 1998;92:701-15.
6. Andersson JA, Cervin A, Lindberg S, Uddman R, Cardell LO. The paranasal sinuses as reservoirs for nitric oxide. *Acta Otolaryngol* 2002;122:861-5.
7. Pasto M, Serrano E, Urocoste E, Barbacanne MA, Guissani A, Didier A, et al. Nasal polyp-derived superoxide anion: dose-dependent inhibition by nitric oxide and pathophysiological implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:145-51.
8. Deja M, Busch T, Bachmann S, Riskowski K, Campean V, Wiedmann B, et al. Reduced nitric oxide in sinus epithelium of patients with radiologic maxillary sinusitis and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:281-6.
9. Baraldi E, Azzolin NM, Biban P, Zacchello F. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1680-3.
10. Ferguson EA, Eccles R. Changes in nasal nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant. *Acta Otolaryngol* 1997;117: 614-7.
11. Gentile DA, Doyle WJ, Belenky S, Ranch H, Angelini B, Skoner DP. Nasal and oral nitric oxide levels during experimental respiratory syncytial virus infection of adults. *Acta Otolaryngol* 2002; 122:61-6.
12. Kharitonov S, Rajaulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:58-64.
13. Arnal JF, Didier A, Rami J, Rini C, Charlet JP, Serrano E, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;27:358-62.
14. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Aerodynamic influences on nasal nitric oxide output measurements. *Acta Otolaryngol* 1999;119:479-85.
15. Kawamoto H, Takeno S, Takumida M, Watanabe H, Yajin K. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in nasal epithelial cells in patients with allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1999; 109:2015-20.

16. Silkoff PE, Roth Y, McClean P, Cole P, Chapnik J, Zamel N. Nasal nitric oxide does not control basal nasal patency or acute congestion following allergen challenge in allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:368-72.
17. Lundberg JO, Weitzberg E, Rinder J, Rudehill A, Jansson O, Wiklund NP, et al. Calcium-independent and steroid resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa. *Eur Respir J* 1996;9:1344-7.
18. Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy* 2003;58:885-92.
19. 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.
20. Ferguson EA, Eccles R. Relationship between nasal nitric oxide concentration and nasal airway resistance. *Rhinology* 1997;35: 120-3.
21. Maniscalco M, Sofia M, Carratù L, Higenbottam T. Effect of nitric oxide inhibition on nasal airway resistance after nasal allergen challenge in allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest* 2001;31:462-6.
22. Vural C, Gungor A. Variations of nasal nitric oxide in a subject with allergic rhinitis: a longitudinal study. *Am J Otolaryngol* 2002; 23:191-5.
23. Ramis I, Lorente J, Roselló-Catafau J, Quesada P, Gelpi E, Bulbena O. Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *Eur Respir J* 1996;9:202-6.
24. Jiang S, Dong Z, Yang Z. Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase mRNA and the role in nasal polyps. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2001;36:298-300.
25. Parikh A, Scadding GK, Gray P, Belvisi MG, Mitchell JA. High levels of nitric oxide synthase activity are associated with nasal polyp tissue from aspirin sensitive asthmatics. *Acta Otolaryngol* 2002;122:302-5.
26. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:698-701.
27. Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto I, et al. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 1999;13:307-12.
28. Hebestreit H, Dibbert B, Balatti I, Braun D, Schapowal A, Blaser K, et al. Disruption of fas-receptor signaling by nitric oxide in eosinophils. *J Exp Med* 1998;187:415-25.
29. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;187:415-25.
30. Djukanovic R, Lai C, Wilson J, Britten K, Wilson S, Roche W, et al. Bronchial mucosa manifestation of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic non asthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;5:538-44.
31. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Klein Jan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003;33:579-87.
32. Braunstahl G-J, Overbeek S, Klein Jan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecules expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
33. Braunstahl G-J, Overbeek S, Klein Jan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
34. Kirsten AM, Jorres RA, Kirsten D, Magnussen H. Comparison of nasal and bronchial production of nitric oxide in healthy probands and patients with asthma. *Pneumologie* 1997;51:359-64.
35. Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS, Barnes PJ, Wilson R, Cole PJ. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2003;21:43-7.
36. Grasemann H, Gärtig SS, Wiesemann HG, Teschler H, Konietzko N, Ratjen F. Effect of L-arginine infusion on airway NO in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1999;13:114-8.
37. Thomas S, Kharitonov S, Scott S, Hodson M, Barnes PJ. Nasal and exhaled nitric oxide is reduced in adult patients with cystic fibrosis and does not correlate with cystic fibrosis genotype. *Chest* 2000;117:1085-9.
38. Hovarth I, Loukides S, Wodehouse T, Csiszer E, Cole PJ, Kharitonov S, et al. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2003;58:68-72.
39. Lunberg JO. Nitric oxide in the nasal airways. *Eur Respir Rev* 1999;68:241-5.
40. Silkoff PE, McClean PA, Slutski AS, Furlott HG, Hoffstein S, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:260-7.
41. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, McClean P, Cole P, Zamel N, et al. Aerodynamic influences on nasal nitric oxide output measurement. *Acta Otolaryngol* 1999;119:479-85.
42. Qian W, Djupesland PJ, Chatkin JM, McClean P, Furlott H, Chapnik JS, et al. Aspiration flow optimized for nasal nitric oxide measurement. *Rhinology* 1998;37:61-5.
43. Chatkin JM, Djupesland PG, Qian W, McClean P, Furlott H, Gutiérrez C, et al. Nasal nitric oxide is independent of nasal cavity volume. *Am J Rhinol* 1999;159:179-84.
44. Qian W, Sabo R, Mikael O, Haight J, Fenton R. Nasal nitric oxide and nasal cycle. *Laryngoscope* 2001;111:1603-7.
45. Chambers DC, Carpenter D, Ayres JG. Exchange dynamics of nitric oxide in the human nose. *J Appl Physiol* 2001;91:1924-30.
46. Lundberg JON, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995;1:370-3.
47. Jorissen M, Lefevère L, Willems T. Nasal nitric oxide. *Allergy* 2001;56:1026-33.
48. Silkoff PE, Robbins RA, Gaston B, Lundberg JO, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:438-48.
49. Philips CR, Giraud GD, Holden WE. Exhaled nitric oxide during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow. *J Appl Physiol* 1996;80:1865-71.
50. Imada M, Iwamoto J, Nonaka S, Kobayashi Y, Unno T. Measurement of nitric oxide in human nasal airway. *Eur Respir J* 1996; 9:169-79.
51. Lunberg JO, Rinder J, Weitzberg F, Alving K, Lunberg JM. Heavy physical exercise decreases nitric oxide levels in the nasal airways in humans. *Acta Physiol Scand* 1997;159:51-7.
52. Rinder J, Lunberg JO, Änggård A, Alving K, Lunberg JM. Effects of topical decongestants, L-arginine and nitric oxide synthase inhibition on nasal cavity nitric oxide levels and nasal cavity volume in man. *Am J Rhinol* 1996;10:399-408.
53. Westerveld GJ, Voss HP, Van der Hee RM, De Haan-Koelewijn GJ, Den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J* 2000;16:437-44.
54. Qian W, Graciano A, Haight JS, McClean P, Zamel N, Chapnik JS. Nasal nitric oxide is not altered by topical anesthesia. *Am J Rhinol* 2000;14:121-4.
55. Dillon WC, Hampl V, Shultz PJ, Rubins JB, Archer SL. Origins of breath nitric oxide in humans. *Chest* 1996;110:930-8.
56. Weitzberg E, Lundberg JO. Humming greatly increases nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:131-2.