



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ

**MEDICION Y COMPARACION DEL OXIDO
NITRICO EXHALADO (FeNO) EN PACIENTES
OBESOS CON Y SIN ASMA Y ADOLESCENTES
EUTROFICOS CON Y SIN ASMA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. KARLA MARIANA AGUILAR ALBAVERA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE

PROFESOR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
INVESTIGADOR DEL SISTEMA NACIONAL DE
INVESTIGADORES



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F

MARZO DEL 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

**MEDICION Y COMPARACION DE LA CONCENTRACION DE OXIDO
NITRICO EXHALADO (FeNO), ENTRE ADOLESCENTES OBESOS CON Y
SIN ASMA Y ADOLESCENTES EUTROFICOS CON Y SIN ASMA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA:

KARLA MARIANA AGUILAR ALBAVERA

DIRECTOR DE TESIS:

JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE

**PROFESOR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA
PEDIATRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

INVESTIGADOR DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES

MEXICO D.F.

JULIO 2008

MEDICION Y COMPARACION DE LA CONCENTRACION DE OXIDO NITRICO EXHALADO (FeNO), ENTRE ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN ASMA Y ADOLESCENTES EUTROFICOS CON Y SIN ASMA

TESIS PROPUESTA POR LA DRA. KARLA MARIANA AGUILAR ALBAVERA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

DIRECTOR DE TESIS:

JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE

PROFESOR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

INVESTIGADOR DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES

CO-ASESOR DE TESIS:

BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO

ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO Y PROFESOR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

INVESTIGADOR DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES

CO ASESOR DE TESIS:

JAIME DEL RIO CHIVARDI

INVESTIGADOR DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDATRICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a quien le debo todo.

Jorge:

Amor, gracias por tu apoyo inmenso, sin ti, esto nunca hubiera sido posible. Eres mi mejor complemento.

De ti he aprendido la perseverancia.

Cristi:

Gracias a ti puedo sentir el amor infinito. Me has enseñado a ser paciente, a sonreír con el alma, a disfrutar cada día de la vida.

Eres el motor que me impulsa a seguir adelante.

Mamá y papá:

Son los mejores padres del mundo.

Gracias por su apoyo y cariño. Los amo.

A mis compañeros de generación:

Martha, Ruth, Alfredo, Ricardo, Ricardo y Uriel, en ustedes encontré verdaderos amigos, siempre los llevaré en el corazón.

Al Doctor Sienra:

Gracias por el tiempo dedicado a esta tesis, gracias por ser un MAESTRO.

A la Dra. del Rio y al Dr. Berber:

Gracias por su apoyo para realizar esta tesis.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez:

Me siento orgullosa de ser parte de esta Institución.

INDICE

Página

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Antecedentes.....	4
Marco Teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	21
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	22
Material y Métodos.....	22
Resultados.....	26
Discusión.....	27
Conclusiones.....	29
Gráficos y tablas.....	30
Referencias.....	33

RESUMEN

MEDICION Y COMPARACION DE LA CONCENTRACION DE OXIDO NITRICO EXHALADO (FeNO), ENTRE ADOLESCENTES OBESOS CON Y SIN ASMA Y ADOLESCENTES EUTROFICOS CON Y SIN ASMA

Aguilar Albavera KM, Sienna Monge JLL, Del Rio Navarro BE, Del Rio Chivardi J.

Introducción: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea. Se sugiere que el tejido adiposo lleva a un estado inflamatorio. En el asma hay un aumento de la síntesis de óxido nítrico (NO) inducido por la actividad de las células inflamatorias y se demuestra su presencia en el aire espirado (FeNO). El estado inflamatorio del obeso ha sido implicado en las complicaciones cardiovasculares y metabólicas, así como en la inflamación de la vía aérea. Lo anterior podría llevar a un aumento del NO.

Objetivos: Medir y comparar las concentraciones de FeNO entre adolescentes obesos con y sin asma y adolescentes eutróficos con y sin asma

Hipótesis: El adolescente obeso asmático tiene mayor inflamación pulmonar que el obeso no asmático y que los adolescentes eutróficos (asmáticos y sanos), por lo que la concentración de FeNO deberá ser mayor en el adolescente asmático.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo analítico, en un grupo de adolescentes de 10 a 16 años, obesos y eutróficos, con y sin asma. Se midió el FeNO por quimioluminiscencia mediante una técnica estandarizada y aprobada por la Sociedad Americana del Tórax (ATS). Se estimaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar e intervalo de confianza), el análisis de datos se realizó por ANOVA con corrección "post hoc" de Dunnett T3, utilizando SPSS VERSION 14.

Resultados: Ingresaron 334 pacientes, en cuatro grupos, a) obesos asmáticos (OA): n=87, con un promedio de FeNO de 37.07 ppb (SD 31.63 e IC 95% 30.07-44.49). b) obeso no asmático (ONA); n= 149 con un promedio de FeNO 26.73 ppb, (SD 20.05 e IC 95% 23.48- 29.97, c) eutrófico asmático (EA): n=38 con un promedio de FeNO 63.58 (SD 31.04 e IC 95% 53.36-72.77) y d) eutrófico no asmático (ENA): n=50 con un promedio de FeNO 39.47 (SD 28.30 e IC 95% 31.42-47.51). En el análisis de ANOVA se observa una diferencia significativa entre los grupos ($p < 0.001$). En la corrección "post hoc" observamos que el grupo OA tiene una diferencia significativa con el ONA ($p = 0.026$), con el EA ($p < 0.001$) pero no con el ENA ($p = 1.00$). Tanto el grupo de ONA asmáticos como el grupo de EA tienen una diferencia significativa con los otros tres grupos ($p < 0.05$). Se calculó el poder para ANOVA considerando una diferencia mínima entre los grupos de 11 unidades y una diferencia estándar residual de 6.5 obteniendo un poder estadístico del 100%.

Conclusiones: En el grupo de asmáticos (obesos y eutróficos) podemos observar que los niveles de FeNO son mayores, lo que correlaciona con la literatura. En el grupo de eutróficos asmáticos observamos mayores niveles de FeNO, lo cual es contrario a nuestra hipótesis, la explicación a este fenómeno puede ser variada y se atribuye a dos posibles causas:

Mecánicas; volúmenes pulmonares, calibre de la vía aérea e incremento de grosos de la pared de la vía aérea

Metabólicas; alteración en la óxido reducción del óxido nítrico secundaria al estrés oxidativo. Además de otras variables que habrá que analizar para dar una posible explicación a este fenómeno.

Introducción

La prevalencia de enfermedades crónicas ha incrementado de manera importante en todo el mundo. Durante las últimas décadas hemos presenciado un aumento sostenido de la prevalencia de asma y de obesidad en muchos países ¹. Por ejemplo, en EE.UU., entre los años 1980 y 1996 la prevalencia de asma se incrementó en un 73.9% ², y la de obesidad se elevó del 15.8 al 33.2% en mujeres y del 13.4 al 27.6% en varones durante el período 1960-2000 ³.

En México, la prevalencia de obesidad ha aumentado hasta alcanzar cifras del 10 al 20% en la infancia, 30.40% en la adolescencia y 60 al 70% en la edad adulta de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) ⁴. Si se toma en cuenta solo el área metropolitana, la obesidad y el sobrepeso en adolescentes se encuentra en cifras del 28% en hombres y 30.1% en mujeres. Por otro lado, el estudio epidemiológico ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergies) en México encontró una prevalencia de asma de 5.7% a 6.7% en niños de 6 a 8 años y de 5.9 a 7.4% en adolescentes de 11 a 14 años.⁴

El incremento paralelo de estas dos enfermedades ha dado origen a que se postule que ambas podrían estar de algún modo relacionadas.

Camargo y col.⁵ realizaron uno de los primeros estudios longitudinales en adultos y demostraron que las mujeres que ganaban peso después de los 18 años tenían un riesgo mayor de desarrollar asma en los siguientes cuatro años, independiente de la ingesta calórica o la actividad física. Castro-Rodríguez y col.⁶, en el primer estudio longitudinal en población pediátrica, demostraron que las niñas (pero no los niños) obesas o que adquirían sobrepeso entre los 6 y los 11 años de edad tenían 7 veces más riesgo de desarrollar asma que aquellas que se mantuvieron eutróficas, independientemente de la actividad física realizada y de la condición alérgica; además, estas niñas presentaron una mayor respuesta broncodilatadora (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y mayor variabilidad del flujo espiratorio pico forzado que las eutróficas; esto los llevó a postular que podría haber una anomalía en la regulación del tono bronquial en las mujeres.

En el estudio prospectivo de Gold y col. ⁹ que incluyó 9,829 niños de edades entre 6 y 14 años mostró que, después de un seguimiento promedio de 5 años, la obesidad incrementó el riesgo de incidencia de asma.

En algunos estudios en adultos ^{5,8} el efecto ha sido mayor en mujeres que en hombres, con un riesgo 2.2 veces mayor cuando se compara el Índice de Masa Corporal (IMC) mayor con el menor.

Esta influencia de la obesidad ocurre principalmente con el asma y con la hiperreactividad bronquial, pero no con otras enfermedades alérgicas.¹⁰

Por otro lado existen trabajos clínicos que demuestran que la baja de peso (ya sea por dieta o por cirugía de derivación gástrica) mejora los síntomas del asma.^{11,12}

Se ha reconocido que la obesidad afecta la función pulmonar¹⁹, y los estudios de fisiología sugieren que la obesidad tiene efectos mecánicos importantes que pueden llevar a síntomas sin necesariamente causar cambios fisiopatológicos comúnmente observados en el asma. La obesidad causa reducción en el sistema de compliance respiratoria, en los volúmenes pulmonares y el diámetro de la vía aérea periférica tal como se incrementa en la hiperreactividad bronquial, altera el volumen sanguíneo pulmonar y la relación ventilación-perfusión.²¹⁻²⁵

Como mencionamos anteriormente, existe un incrementado número de artículos en la literatura que sugiere que hay una asociación entre asma y obesidad. Aunque la naturaleza exacta de esta asociación permanece poco clara, parece que podría decirse que esta relación es de tipo causal, y que comparten bases hormonales y genéticas para la susceptibilidad de estos desordenes.¹³

Datos provenientes de estudios animales y humanos sugieren que el aumento de la función del tejido adiposo en la obesidad lleva a un estado proinflamatorio sistémico.¹⁴ El tejido adiposo de los pacientes obesos expresa moléculas proinflamatorias tales como leptina, factor de necrosis tumoral α (TNF α), Interleucina 6 (IL-6), factor de crecimiento transformante β (TNF β 1), proteína C reactiva y se ha descrito una disminución en los niveles séricos de la adiponectina, una hormona antiinflamatoria.¹⁶⁻¹⁸

Hasta ahora los genes asociados a asma y obesidad son: 5q que controla el tono de la vía aérea y el metabolismo basal; 6p que modula la inflamación en asma y obesidad; 11q13 que controla la tasa metabólica y genera una respuesta inflamatoria tipo Th2; 12q que modula la citocinas inflamatoria. tanto para asma como para obesidad. (26)

Este estado proinflamatorio ha sido implicado en las complicaciones cardiovasculares y metabólicas de la obesidad, así como también en la inflamación de la vía aérea.¹³

El óxido nítrico (NO) es un mediador potente con diversos roles filológicos y fisiopatológicos. En la vía aérea, su producción se ha relacionado con la inflamación, broncodilatación y vasodilatación de las mismas. Su asociación con la inflamación de la vía aérea fue sugerida por los hallazgos de niveles muy elevados de NO en el aire exhalado de pacientes asmáticos.²³⁻²⁷ La medición de este oxido nítrico exhalado ha generado gran interés ya que es un método no invasivo y fácil para medir la inflamación de la vía aérea. Por lo que ha sido utilizado en algunos estudios para medir la inflamación producida por la obesidad en la vía aérea.³⁸

Antecedentes

Los estudios realizados utilizando el óxido nítrico exhalado como un marcador de inflamación de la vía aérea secundario a la obesidad son controvertidos.³⁸

En un estudio en niños de 7 a 18 años de edad publicado por Leung y col. se encontró que el óxido nítrico exhalado y los niveles de leucotrieno B4 estaban elevados en pacientes con asma pero estos marcadores no diferían entre obesos y no obesos asmáticos.³⁹

Baraldi y col. determinaron que el IMC estuvo positivamente relacionado con el óxido nítrico exhalado y que esta variable no cambió después de ajustar para edad y sexo, sin embargo no se encontró asociación alguna con los cambios en la función pulmonar (volúmenes pulmonares).⁴⁰

En la corte de Dunedin, Mac Lachlan y col. no encontraron asociación entre el IMC y los niveles de óxido nítrico exhalado, y propusieron que los niveles de FeNo podrían estar influenciados por el calibre de la vía aérea.³⁸

En pacientes obesos y no obesos adultos, De Winter y col, si se encontraron relación entre el IMC y el óxido nítrico exhalado.⁴¹

Por otro lado, existen estudios que han reportado una relación inversa entre el IMC y el óxido nítrico exhalado, señalando que esta relación solo se presenta en pacientes obesos y este fenómeno se ha tratado de explicar por algunos mecanismos como la alteración metabólica y de función pulmonar secundarias a la obesidad.⁴²⁻⁴⁴

Marco teórico

Asma.

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la cual muchas células y productos celulares juegan un papel importante. La inflamación crónica produce un incremento en la respuesta de las vías aéreas y origina episodios recurrentes de sibilancias, dificultad para respirar, tiraje intercostal, tos y opresión torácica (especialmente en la mañana y por la noche). Estos episodios se asocian con obstrucción al flujo aéreo de intensidad variable, reversible espontáneamente o con tratamiento.²⁷

Además de ser la enfermedad crónica más frecuente en la niñez representa una causa importante de ausentismo escolar y es uno de los principales motivos de consulta médica, se ha asociado con limitaciones en la actividad física y con alteraciones en la dinámica familiar⁴⁵

La morbilidad del asma, ha incrementado notablemente en las dos últimas décadas, principalmente en las ciudades industrializadas, en un porcentaje que va de 7-10%. La mayor prevalencia se encuentra en países como Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y Norteamérica. Con la finalidad de determinar la prevalencia de asma y observar la tendencia que presenta, se ha creado el Estudio Internacional de Asma y Alergia en niños (ISAAC), el cual reporta los resultados de la fase III del estudio, realizado entre 2002 y 2003, con un incremento anual global que fue de 0.5% para los síntomas alérgicos. En México, el incremento en la prevalencia de síntomas relacionados con asma, en el grupo de 13 a 14 años de Cuernavaca fue de 9.9 % en la fase I a 11.6% en la fase III⁴⁶.

La diferencia entre los diferentes países y grupos de edad, y el aumento en la prevalencia de asma, puede estar relacionado con factores como son cambios en el estilo de vida, hábitos dietéticos, exposición microbiana, estatus socioeconómico, ambiente extra e intradomiciliario, variación climática, severidad de la enfermedad y presentación de los síntomas.⁴⁵

Hay hipótesis para tratar de explicar el incremento del asma, con argumentos a favor son las siguientes⁴⁵:

1. Incremento en la exposición a alergenos perennes (por ejemplo ácaro del polvo casero): el argumento a favor es que las casas que ahora se construyen tienen más acabados, están más aisladas, con presencia de alfombras y que los pacientes pasan más tiempo en casa, con lo que aumenta la sensibilización.
2. Cambios en la respuesta inmune secundario a una mayor higiene, inmunizaciones y uso de antibióticos. Cambios en la flora intestinal por antibióticos y dieta, lo que lleva a un cambio de Th1 a Th2 incrementando la incidencia de la alergia.
3. Pérdida de factores protectores pulmonares: cambios en la dieta que llevan a una mayor respuesta inflamatoria, y disminución en la actividad física, lo que incrementa la prevalencia de sibilancias en los niños alérgicos.

Obesidad en la niñez y adolescencia.

La obesidad actualmente es un problema de salud pública. Existen reportes de más de 1.1 billones de adultos en el mundo tienen sobrepeso y 312 millones de estos son obesos. Este incremento también se ha reflejado en la población infantil, por lo que se considera a la obesidad como la patología nutricional más frecuente, y se estima que hay alrededor de 155 millones de niños en el mundo que padecen sobrepeso u obesidad.⁴⁷

La fuerza Internacional de tareas para el tratamiento de la Obesidad (Internacional Obesity Task Force, IOTF), fue creada en 1996, cuando se consideró a la obesidad un problema de salud y fue necesario crear una fuerza de choque internacional contra la obesidad, para examinar su epidemiología y los aspectos de salud pública relacionados con la misma, de una manera más coherente. Al inicio este organismo se basaba solamente en la obesidad relacionada en la edad adulta y las complicaciones propias a esta edad, y fue hasta 1997 que se comenzó a analizar la obesidad infantil y su repercusión en este grupo etéreo y en la edad adulta⁹. La IOTF en conjunto con la Organización Mundial de la Salud, han revisado la definición de obesidad infantil, y la han ajustado a las diferencias étnicas, lo que ha aumentado su prevalencia, y actualmente cerca de 1.7 billones de niños en el mundo padecen sobrepeso^{Error! Marcador no definido.}

En los pasados 20 años, el rango de obesidad se ha triplicado en los países en vías de desarrollo, y este aumento se ha visto relacionado con la adaptación de un estilo de vida más occidental, con mayor sedentarismo y malos hábitos dietéticos.⁴⁹ En México, la prevalencia de obesidad ha aumentado de forma similar a la observada en otros países, hasta alcanzar cifras de 10-20% en la infancia, 30-40% en la adolescencia y 60-70% en la edad adulta esto de acuerdo a la encuesta nacional de Salud y Nutrición de 2006 (ENSANUT 2006)⁴. Si se toma en cuenta solo el área metropolitana, en adolescentes la obesidad y el sobrepeso se encuentran en cifras de 28% en hombres y 30.1% en mujeres.⁴ Es por eso que la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología se ha dado la tarea realizar el estudio de la obesidad basándose en: a) la Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para el manejo integral de la obesidad, b) Las conclusiones de la reunión nacional de consenso sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en niños, c) Encuestas Nacionales de Salud, y d) Literatura internacional clave para el estudio y tratamiento de la obesidad.⁵⁰

Concepto: La obesidad desde el punto de vista conceptual se define como el exceso de grasa corporal, secundario a un desequilibrio entre la ingesta energética (incrementada) y el gasto energético (disminuido). El método directo para la medición de grasa corporal no es útil en la práctica médica, por lo que se recurre a métodos indirectos para medir el tejido adiposo, entre los que se encuentran la medición de peso y talla, grosor de los pliegues cutáneos, circunferencia de cintura y caderas, y técnicas más sofisticadas como la absorciometría dual

con energía de rayos X fotónica ⁵⁰. Sin embargo el parámetro que más define obesidad en niños y adolescentes es el índice de masa corporal (IMC), que resulta de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m²). Se considera la manera más segura de medir la grasa corporal, y se obtiene de datos fácilmente disponibles (peso y talla), además es útil para poder correlacionar con las co-morbilidades propias de la obesidad tanto en niños como en adultos. ⁵¹

En adultos, La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la obesidad en grado I (IMC de 30.0- 34,9), grado II (IMC de 35.0- 39.9) y grado III (IMC >40) y actualmente es la más usada en todo el mundo. Sin embargo en niños y adolescentes la clasificación se debe realizar de acuerdo a las referencias de los Centros de Prevención y Control de Enfermedades, por sus siglas en inglés es CDC (Centers for Disease Control and Prevention), las cuales son específicas para la edad y sexo. De acuerdo a esta clasificación, actualmente se considera un peso normal para la talla si el IMC se encuentra entre la percentil >5 y <85; sobrepeso entre percentil 85 y 95 y obesidad con percentil igual o mayor a 95. ⁵¹

Etiología: La mayoría de los niños y adolescentes obesos son el resultado de una ingesta energética excesiva y/o un gasto calórico reducido, y solo un porcentaje reducido es secundario a enfermedades que por sí solas, son causantes de obesidad. Por lo que se pueden llegar a considerar dos grandes grupos: 1.) La obesidad nutricional, la cual es simple y exógena, y constituye el 95% de todos los casos; y 2) La obesidad orgánica que se considera intrínseca y endógena y constituye menos del 5% de todos los casos ⁴⁹.

El origen de la obesidad se ha relacionado con factores genéticos principalmente con el locus génico 1p31(que es el gen para receptor de leptina) y con el gen ASIP (“agouti-signaling protein”) localizado en el cromosoma 20q11.2, lo que ha ampliado la relación genes/ regiones candidatos de obesidad. ⁵²

Se ha relacionado también con factores endógenos como son la Leptina, que es una proteína de 16 kd codificada por el gen OB, expresada en tejido adiposo blanco, cuyo papel primordial es el control del apetito. En obesidad se ha encontrado elevada, lo que ha sugerido una resistencia hipotalámica a la acción de la leptina. En casos de obesidad con inicio precoz se ha reportado deficiencia congénita del receptor de leptina ¹⁸

Los factores ambientales, son sin duda, los que más influyen en la obesidad infantil ⁵⁰. Se ha relacionado con peso bajo al nacer y con retardo en el crecimiento intrauterino, considerando que estos antecedentes presentan un mayor riesgo de depósito central de grasa, sin embargo los resultados de estudios, hasta el momento son contradictorios. La relación entre obesidad y el estatus económico es compleja, ya que un bajo estatus socioeconómico puede contribuir a malos hábitos alimentarios (menor consumo de frutas y vegetales y mayor consumo de grasas saturadas) y por lo tanto aumentar la prevalencia de sobrepeso. La dinámica familiar y la obesidad en los padres, también puede influir en la aparición precoz de obesidad. Los cambios sociales en las últimas décadas han influido notablemente en los hábitos alimenticios y de

actividad física, con un incremento en actividades sedentarias como son el ver televisión, video-juegos y la computadora⁵³

La edad escolar y la adolescencia se han considerado períodos vulnerables para la ganancia de peso, hay datos que sugieren que el IMC a la edad de 7 años es un buen predictor de obesidad en la edad adulta. En el período de la adolescencia, en el género masculino, el porcentaje de grasa libre, tiende a incrementar y el porcentaje de grasa corporal disminuye, mientras que en el género femenino, ambos porcentajes incrementan, es por eso que durante esta etapa se considera que las mujeres tienen mayor riesgo de presentar sobrepeso⁵⁴ Otras observaciones sugieren que cerca 80% de los adolescentes obesos, lo seguirán siendo en la vida adulta⁵⁴. Por lo que se considera que estos grupos ofrecen una oportunidad adecuada para la prevención y tratamiento oportuno y así evitar la presencia de complicaciones.

El médico de primer contacto es el indicado para realizar la prevención primaria, en donde se debe detectar a todo adolescente con sobrepeso y/o obesidad, realizar una detallada historia clínica que incluya los hábitos de alimentación, la actividad física, antecedentes familiares de importancia (obesidad en familiares), y las co-morbilidades asociadas con la misma. El niño con obesidad generalmente tiene una talla superior al percentil 50 y una maduración ósea acelerada. En varones se puede encontrar pseudoginecomastia y almacenamiento en la grasa suprapúbica de los genitales externos, que los hace ver pequeños. En mujeres se ha relacionado con un aceleramiento en la maduración de caracteres sexuales secundarios.⁵⁵

Complicaciones: Los adolescentes con obesidad presentan un riesgo incrementado de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta, la cual se relaciona con una mayor circunferencia abdominal. Durante la adolescencia las complicaciones más frecuentemente encontradas son: 1) Cardiovasculares: dislipidemias, aterosclerosis, hipertensión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo; 2) Metabólicas: diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico; 3) Ortopédicas: epifisiólisis, pie plano, escoliosis; 3) Psicológicas: depresión, pobre calidad de vida, poca autoestima; 4) Neurológicas: Pseudotumor cerebri; 5) Hepáticas: esteatosis hepática no alcohólica; 6) Renales: proteinuria y 7) Pulmonares: apnea obstructiva del sueño, exacerbaciones de asma, síndrome de Pickwick;⁴⁹

La relación entre asma y obesidad.

La explicación para esta relación es muy compleja y se han postulado al menos cinco posibles mecanismos biológicos:

1. Efectos directos sobre la mecánica respiratoria funcional.

Los efectos mecánicos de la obesidad sobre el aparato respiratorio parecen ser los más fáciles de entender.

La obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional; estos cambios tienen como consecuencia una reducción del estiramiento del músculo liso (hipótesis del *latching*), y de esta forma la habilidad para responder al estrés fisiológico, como el ejercicio, se ve obstaculizada por los pequeños volúmenes corrientes, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. El músculo liso intrínsecamente tiene un ciclo de excitación y contracción; sin embargo, en los obesos estos ciclos son más cortos, lo que, junto con la capacidad funcional disminuida que los caracteriza, tiene como resultado una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos ^{25,56}. Sin embargo, se desconoce la relación de dosis-efecto entre la cantidad y/o distribución de la grasa corporal y los cambios en la mecánica respiratoria.

Otro efecto de la obesidad en la mecánica respiratoria es el aumento del reflujo gastroesofágico, que se observa en quienes la presentan y que también se ha descrito en asmáticos, principalmente adultos. Se sabe que la obesidad está asociada a una relajación del esfínter gastroesofágico, lo que tiene como resultado un reflujo del ácido del esófago a la tráquea/vía aérea. El contacto directo del ácido gástrico con la vía aérea origina broncoconstricción debido a la microaspiración o al reflejo vagal que se produce. ⁵⁷

2. Cambios en la respuesta inmunológica e inflamatoria.

Cada vez hay más evidencias de que la obesidad es un estado "proinflamatorio" ⁵⁸. Los estudios iniciales demostraron que existe una asociación entre obesidad y diversos marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las interleucinas (IL), como la IL-6, la IL-1 β , y la proteína C reactiva. Se ha demostrado que la IL-6 y el TNF- α se expresan en los adipocitos y se relacionan directamente con la grasa corporal total. Por otra parte, el TNF- α también está aumentado en el asma y está relacionado con la producción de IL-4 e IL-5 IL del tipo T *helper* (Th) 2 por el epitelio bronquial y de IL-6 e IL-1 β . Por lo expuesto, se puede inferir que la vía inflamatoria del TNF- α sería la vía común tanto para la obesidad como para el asma.

La leptina, una proteína del gen *Lep*, es una hormona producida por los adipocitos que actúa sobre el hipotálamo como un indicador de saciedad e incrementando el metabolismo basal. La concentración circulante de leptina se ha relacionado positivamente con la grasa corporal ⁵⁹. Además, se ha demostrado que también cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α por el adipocito. La leptina promueve asimismo la respuesta inmunitaria del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas como el interferón gamma (IFN- γ) ⁶⁰. También se ha descrito que existe una relación entre valores elevados de leptina y de IFN- γ , y que la leptina incrementa la expresión y secreción del IFN- γ por las células periféricas mononucleares. Por otra parte, se ha

demostrado que en la desnutrición asociada a hipoleptinemia hay una menor respuesta del tipo Th1⁶¹. En estudios experimentales con ratones con déficit de leptina se observó hipoplasia pulmonar, lo que indica que existiría una relación entre la baja concentración de leptina y una reducción del desarrollo pulmonar⁶².

Sin embargo, en la vida posnatal el efecto de la leptina sobre el desarrollo pulmonar es distinto; por ejemplo, en humanos las concentraciones altas de leptina circulante se asociaron con un déficit de la función pulmonar⁶³. Además, los efectos de la leptina pueden variar según las diferentes condiciones de la alimentación; por ejemplo, en el ayuno hay una menor concentración de leptina en los ratones no obesos. La leptina también actúa en la activación del sistema nervioso simpático, específicamente vía activación del metabolismo de la grasa parda. Tanto el sistema nervioso simpático como la grasa parda controlan el metabolismo basal; sin embargo, el sistema nervioso simpático es también crucial en el control del tono y diámetro de la vía aérea, que son marcadores importantes en el asma. Mai et al⁶⁴ encontraron en los niños con sobrepeso, que aquéllos con diagnóstico de asma la concentración de leptina sérica fue casi 2 veces mayor que en los normales. Aunque esta diferencia no fue significativa - probablemente debido al tamaño de la muestra o a que la obesidad se evaluó con el IMC, estos resultados apuntarían a un papel potencial de la leptina que debe confirmarse en otros estudios. Si bien el IMC es el parámetro más usado para evaluar la obesidad, no se relaciona del todo bien con la grasa corporal, y actualmente se postula que la combinación del IMC y el grosor del pliegue cutáneo puede ser un mejor reflejo de obesidad. Finalmente, hay otras hormonas relacionadas con la obesidad (p. ej., la insulina, la adiponectina y los neuropéptidos) que deben estudiarse en el asma.

3. *Activación de genes comunes.* Sabemos del pleomorfismo genético, es decir, que los genes tienen muchos efectos, por lo que es biológicamente posible plantear que ciertos genes que están relacionados con una determinada enfermedad también podrían relacionarse con otra. En efecto, se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, como, por ejemplo, los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q⁵².

El cromosoma 5q contiene los genes *ADRB2* y *NR3C1*. El gen *ADRB2*, que codifica para el receptor adrenérgico β_2 , tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático y es importante para el control del tono de la vía aérea, pero también para el metabolismo basal. El gen *NR3C1*, que codifica para el receptor de glucocorticoides, participa en la modulación inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad.⁶⁴

El cromosoma 6 contiene los genes del complejo principal de histocompatibilidad y del TNF- α , que, como señalamos anteriormente, influyen en la respuesta inmunitaria e inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad. El cromosoma 11q13 contiene los genes para las proteínas desacopladoras UCP2-UCP3 y para el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad. Las

proteínas UCP2-UPC3 influyen en el metabolismo basal, pero no en el asma. En cambio, el receptor de la inmunoglobulina E de baja afinidad es parte de la respuesta inflamatoria de las células Th, que se incrementan en el asma, pero no en la obesidad. Por último, el cromosoma 12q contiene genes para citocinas inflamatorias relacionadas tanto con el asma (p. ej., IFN- γ , LTA4H, óxido nítrico sintetasa-1) como con la obesidad (p. ej., STAT6, factor de crecimiento insulinoide-1, CD36L1).⁶⁵

4. Influencia hormonal y de sexo. Desde los primeros estudios longitudinales se ha evidenciado que el efecto de la obesidad sobre el asma se da más en mujeres que en varones⁵⁻⁶. Sabemos que la enzima aromatasa, responsable de convertir andrógenos en estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general, en la obesidad se incrementa la producción de los estrógenos, los cuales se asocian con una menarquia precoz en las mujeres y con un retraso de la pubertad en los varones⁶⁶⁻⁶⁷.

En la cohorte de Tucson, Castro-Rodríguez et al⁵ observaron que la prevalencia de asma fue mayor entre las niñas obesas que tuvieron menarquia temprana (antes de los 11 años de edad) que entre las que la tuvieron después de esa edad. Esto indicaría que la obesidad altera la producción (o sensibilización periférica) de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas, y que una producción incrementada de las hormonas femeninas (o su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes (con una mayor respuesta broncodilatadora, como se explicó anteriormente). Más tarde, en un estudio en adultos realizado en Francia, Varraso et al⁶⁸ confirmaron este hallazgo, ya que observaron que la asociación entre obesidad y asma fue más evidente entre las mujeres con menarquia temprana. Se ha descrito asimismo que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres⁶⁹. El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a un incremento de la respuesta en la vía aérea en el asma aún se desconoce, pero no es infrecuente en la práctica clínica ver casos de mujeres con asma grave y refractaria asociada con una obesidad mórbida, y curiosamente el sexo femenino por lo general se asocia también a mayor gravedad de obstrucción fija de los flujos aéreos o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, se desconoce si la resistencia a corticoides inhalados en los casos de asma grave está relacionada con los efectos metabólicos del asma, con el incremento de la inflamación o con efectos estrogénicos.⁷⁰

5. Influencia de la dieta, de la actividad física y de la "programación fetal". La dieta y la actividad física son dos factores que influyen en la obesidad y al parecer también en el asma. Se postula que algunos factores que actúan en las mujeres embarazadas probablemente también tienen un considerable efecto en el desarrollo del feto vía peso de nacimiento y programación genética. Estos eventos *in utero* tendrían una repercusión en el desarrollo ulterior del asma y la obesidad. La fortaleza de esta hipótesis se basa en el reconocimiento de que la mayoría de los

casos de asma sucede precozmente en los niños, antes de los 6 años, y que mucho de lo que ocurre después en la vida es sólo recrudescencia de la niñez. Mientras que los estudios prospectivos no han podido demostrar que la actividad física influya en la relación entre obesidad y asma, la actividad física de la madre gestante puede tener importancia en el desarrollo del sistema nervioso simpático in útero. La activación de la grasa parda, que generalmente está regulada por el sistema nervioso simpático, es importante para incrementar la termogenia y el metabolismo basal a través del desacoplamiento de proteínas. Por otra parte, sabemos que los 3 tipos de receptores betaadrenérgicos se expresan en el tejido adiposo.

Además, se ha descrito que una variedad de factores dietéticos tienen relación con la prevalencia del asma en adultos y niños. Por ejemplo, los antioxidantes (vitaminas C y E), el caroteno, la riboflavina y la piridoxina pueden tener un efecto importante aumentando la función inmunológica, reduciendo los síntomas del asma/eccema y mejorando la función pulmonar. Recientemente Romieu et al⁷¹ han demostrado que mujeres adultas que consumían frutas y verduras (tomate, zanahorias y vegetales de hoja) tuvieron una menor prevalencia de asma. También el mayor consumo de ácido grasos trans en población pediátrica se ha relacionado con una reducción de la prevalencia del asma⁷². Sin embargo, es importante recalcar que muchos de los trabajos sobre dieta y asma se realizaron en personas ya diagnosticadas de asma. No se sabe si la composición de la dieta materna durante la gestación puede influir en el desarrollo de obesidad en el hijo, pero es interesante señalar que la relación entre peso al nacimiento, independientemente de la edad gestacional, y el riesgo de asma sigue una curva de tipo U; es decir, tanto el peso bajo al nacer como el alto presentaron mayor riesgo de asma⁷³⁻⁷⁴. Al igual que en la relación en los varones de bajo y alto IMC con una mayor hiperreactividad bronquial⁷⁵. Esto indicaría que la "programación fetal" podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y del asma.

La compleja interrelación entre obesidad y asma es un ejemplo de cómo interactúan los genes y el ambiente en la génesis de ambas entidades, y es muy probable que esté involucrado más de un mecanismo biológico. La obesidad, a través de mecanismos inflamatorios o cambios en el estilo de vida, puede desencadenar los síntomas asmáticos en personas "susceptibles". La interacción dieta-genes puede causar alteraciones en los patrones de crecimiento corporal (originar obesidad) y/o alterar el tono de la vía aérea (originar asma), y pueden producirse múltiples interrelaciones entre la obesidad y el asma⁷⁰.

Oxido nítrico exhalado

En 1987 un grupo de investigadores de la Universidad de California descubrieron el denominado factor relajante derivado del endotelio de las venas y las arterias en realidad tiene idénticas propiedades biológicas y químicas que el óxido nítrico (NO)⁷⁰. Esta molécula posee una estructura atómica muy simple, se comporta como un radical libre, tiene una vida media muy corta (1-5 segundos) y actúa como mensajero de multitud de procesos, tales como la regulación de la circulación periférica, las respuestas inmunitarias, la función plaquetaria y la neurotransmisión.⁷⁶

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

Las 2 isoformas constitutivas son la neuronal (nNOS o NOS₁) y la endotelial (eNOS o NOS₃). Siendo ambas dependientes de calcio, producen pequeñas cantidades de NO en respuesta a agonistas que aumentan el calcio intracelular. La nNOS se identifica en células nerviosas y músculo esquelético, y la eNOS en los vasos sanguíneos y en las plaquetas. Ambas formas constitutivas se localizan también en el epitelio de la vía aérea y producen NO en concentraciones de picomoles.⁷⁸

La isoforma inducible (iNOS o NOS₂) es independiente del calcio. Se expresa in vivo en las células epiteliales bronquiales, tanto de sujetos sanos como de asmáticos, y aumenta su actividad durante ciertos procesos inflamatorios. La iNOS también se expresa in vitro tras estimulación con citocinas, endotoxinas y lipopolisacáridos. La iNOS produce grandes cantidades de NO, del orden de nanomoles, y es bloqueada por los glucocorticoides, fármacos que no afectan a las isoformas constitutivas.⁷⁶

En la síntesis de NO por la acción de la NOS en células de mamíferos intervienen 5 electrones de nitrógeno guanidino de L-arginina, 1.5 moles de NADPH y 2 de dioxígeno por cada mol de NO formado. La reacción requiere iones de Ca, calmodulina y un grupo hem como cofactores. La reacción consiste en dos actos separados de monooxigenación, consistiendo el primer acto en la incorporación de un átomo de oxígeno al sustrato, a la vez que otro átomo reduce el agua, obteniéndose la N-hidroxi-L-arginina (NOH-L Arg), facilitando la incorporación de O₂ y la excisión de enlace C-N, liberando un átomo de nitrógeno y dando lugar a L-citrulina. Además, en esta segunda reacción un átomo de oxígeno se reduce hasta agua y otro se une al nitrógeno para formar NO. Esta producción de NO puede ser atenuada por diferentes inhibidores de la NOS derivados de la L-arginina⁷⁸

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

1. Relaja la musculatura lisa bronquial a través del GMPc. La broncodilatación es mayor en las vías aéreas traqueobronquiales que en las pequeñas vías aéreas. Los estudios en humanos muestran que se comporta como un broncodilatador débil. En este sentido, la reversibilidad de la broncoconstricción inducida por metacolina a través de la administración de NO inhalado únicamente logra un ligero aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁).⁷⁹

2. La concentración de NO en la región bronquial varía con relación a la fracción inspiratoria de oxígeno, de modo que la producción de NO disminuye en la hipoxia y se mantiene en la normo e hiperoxia. El NO producido en el epitelio broncoalveolar se difunde libremente hacia el músculo liso de los vasos pulmonares, activa la enzima guanilciclase y produce GMPc, que activa los canales de Ca⁺⁺, con lo que se origina relajación y, en consecuencia, vasodilatación, de modo que mejora la relación ventilación-perfusión.⁷⁹

3. El NO es un neurotransmisor del sistema no adrenérgico y no colinérgico (NANC), siendo éste el único sistema neuronal broncodilatador. El NO induce una respuesta inhibitoria (i-NANC) y, por lo tanto, broncodilatación. La activación del sistema e-NANC (excitación de las fibras c) induce broncoconstricción, vasodilatación, edema y secreción de moco. Dicha activación se produce mediante la neurocinina A y la sustancia P, taquicinas ambas que inducen la liberación de citocinas y el aumento de acetilcolina.⁸⁰

4. El aumento de la producción de NO se asocia a un aumento de resistencia del huésped, mientras que el bloqueo de la síntesis de NO aumenta la replicación del agente infeccioso en los macrófagos infectados. El NO parece tener particular importancia en los sistemas de defensa contra patógenos intracelulares y puede actuar originando daño mediante la desaminación del ADN, inhibiendo enzimas, oxidando proteínas o peroxidando los lípidos de las membranas de estos microorganismos.⁸⁰

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

hora de inhibir la actividad de la iNOS, así como también para controlar el asma y eliminar la inflamación de la vía aérea.⁸¹

En situaciones patológicas de estrés oxidativo, el NO inhibe los linfocitos Th1 y la producción de interferón gamma, regula a la baja la apoptosis de los eosinófilos y actúa como modulador en enfermedades como el asma ampliando la respuesta inflamatoria. En niños asmáticos aumenta la expresión de iNOS en células epiteliales, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos, lo que da lugar a grandes cantidades de NO y metabolitos como el peroxinitrito, que generan hiperreactividad bronquial, daño epitelial e inhibición del surfactante.⁸¹

6. El NO favorece el aumento del edema, de la exudación plasmática y del despegamiento del epitelio bronquial. Además, se ha hallado una correlación entre el aumento de la FE_{NO} y el incremento del 8-epiisoprostano- F_{2a} , que es un marcador de la peroxidación lipídica y un potente vasoconstrictor pulmonar; se ha planteado que esta sustancia sería un marcador del estrés oxidativo en el asma.⁸²

Medida del óxido nítrico: El NO se mide con exactitud mediante el principio de quimioluminiscencia. La reacción del NO con el ozono genera NO_2 en una cámara servorrefrigerada. Esta reacción fotoquímica emite una luz en el rango del infrarrojo que es detectada por un tubo fotomultiplicador con una respuesta lineal.

Técnica

Hay varias formas de medir la $FeNO$: en pacientes colaboradores y en no colaboradores, mediante análisis *on-line* y *off-line*, respectivamente. Los fundamentos teóricos, los métodos y las características técnicas fueron publicados en la década anterior por la European Respiratory Society (ERS)⁸³ American Thoracic Society (ATS)³⁵ principal diferencia entre ambas entidades era la tasa de flujo espirado a la que se realizaba la medición.

1. *Registro on-line en niños colaboradores.* Baraldi y col⁴⁰ en colaboración con la ERS y la ATS, publicaron las recomendaciones para la medición de la FE_{NO} en niños. Recientemente la ATS ha publicado los criterios unificados ATS y ERS⁸⁴

El registro *on-line* de una única respiración (SBOL, *single-breath on-line measurement*) es la técnica de elección en el caso de que el niño sea capaz de colaborar. El niño debe inhalar aire libre de NO ($NO < 5$ ppb) durante 2-3 s mediante una pieza bucal y con ayuda de una pinza nasal en el caso de no poder evitar la inhalación y exhalación por dicha vía. Realizará una inspiración profunda hasta alcanzar la capacidad pulmonar total. A continuación debe realizar una exhalación completa a un flujo constante, hasta alcanzar una meseta mayor o igual a 3 s para una espiración mayor o igual a 4 s en menores de 12 años, y superior a 6 s en mayores de 12 años. En general, un tiempo de espiración de 10 s, recomendado en adultos, daría lugar a una meseta de mayor estabilidad. Luego se procede a la medida de la concentración de la

FeNO directamente del trazador. Durante la exhalación contra una resistencia, se crea una presión en la cavidad bucal que cierra el velo del paladar (presión % 5-20 cmH₂O) y ayuda a disminuir la contaminación del NO procedente de las fosas nasales. Se recomienda una variabilidad inferior o igual al 10% de 3 mediciones realizadas, o del 5% de 2 realizadas.⁸⁵

Debido a que el asma es un síndrome inflamatorio con una obstrucción variable de la vía aérea, los flujos espiratorios menores resultarían más discriminativos y más sensibles para la determinación de la FeNO ante cambios variables en el tiempo en el grado de la inflamación. El FeNO es dependiente de la tasa de flujo a la que se realiza la medición y, por tanto, los métodos en los que se usen flujos más altos obtendrán tasas menores de FeNO. Flujos de exhalación demasiado altos darían lugar a una rápida disminución del volumen pulmonar, y sería enormemente difícil mantener una exhalación durante el tiempo suficiente para alcanzar la meseta recomendada, sobre todo en niños pequeños. Flujos de exhalación demasiado bajos no serían posibles de mantener en pacientes afectados de asma grave⁸⁴

Kissoon y col⁸⁶ estudiaron a 32 niños sanos de entre 15 y 18 años y realizaron mediciones de la FeNO a flujos de 46; 31; 23; 15; 10; 7; 5, y 4 ml/s. Encontraron que la FeNO aumentaba a medida que disminuía el flujo, con una estrecha correlación para los primeros 4 valores más altos de flujo (0,85-0,93; $p < 0,001$). Documentaron que, en niños sanos, el flujo, la superficie corporal, la edad y el flujo mesoespiratorio forzado eran predictores significativos del valor final de FeNO, y propusieron un flujo ideal para adolescentes sanos de entre 30 y 50 ml/s. La ATS, en su recomendación del año 2005, ha propuesto un flujo de exhalación constante de 50 ml/s⁸⁴

Kharitonov y col⁸⁷ estudiaron a 40 niños de entre 7 y 13 años de edad y midieron la FeNO durante 5 días seguidos y en 2 ocasiones cada día. Encontraron que el coeficiente de correlación era de 0,99 y que la FeNO obtenida era significativamente mayor en asmáticos (32,9 ppb) que en sujetos sanos (16,3 ppb). No observaron variaciones significativas entre los distintos días en los que se realizó la medida, ni en relación con el aprendizaje de la técnica, y concluyeron que la medida de la FeNO era una técnica sencilla, reproducible e independiente de variaciones en un mismo día o entre distintos días, por lo que constituía un parámetro recomendable para la práctica clínica diaria en el diagnóstico y seguimiento del asma infantil. Además, el registro *on-line* tendría la capacidad de valorar la presión y el flujo de cada medición y de seleccionar las mejores exhalaciones, descartando las que no fueran óptimas.

También se ha recomendado efectuar la medición de la FeNO antes de aplicar otros métodos de valoración de la inflamación de las vías respiratorias, tales como el esputo inducido, la espirometría, la prueba de broncodilatación o la prueba de provocación bronquial, ya que varios autores han encontrado que las concentraciones obtenidas de la FeNO eran significativamente menores ($p < 0,05$) si medían la FeNO después de dichas pruebas^{88,89}.

Valores de referencia

Con analizadores de quimioluminiscencia, y flujo espiratorio de 45-55 ml/s, los valores de la FeNO en adultos sanos se sitúan en un rango de 5-15 ppb⁹⁰. Los mismos valores de referencia se encuentran en niños de más de 5 años de edad, como se observa en las siguientes publicaciones:

Autor	Num. de niños	Edad en años	Promedio de FeNO
Jöbbsis y col ⁸⁹	73	14	10,5 ± 1,1 ppb
Kharitonov y col ⁹⁰	20		15,6 ± 9,2 ppb
Pedroletti y col ⁹¹	15	8-18	12,5 ± 3,2 ppb
Scollo y col ⁹²	23	4-5	10,1 ± 4,1 ppb
Malmberg y col ⁹³	62	3.8-7.5	5,3 ± 0,4 ppb
Buchvald y col ⁹⁴	405	4-17	9.7ppb (Límite superiorIC95% 25.2 ppb)
Daniel y col ⁹⁵	11	8-12	on-line 3.9oob
	24	2-7	off-line3pbb

Tabla 1. Publicaciones que hacen referencia al Promedio de FeNO en niños

Aplicación clínica de la determinación del óxido nítrico exhalado en Asma

En el diagnóstico. Se han descrito valores elevados de FeNO en niños asmáticos y en otras enfermedades inflamatorias pulmonares (tabla II), y se ha considerado que su determinación es una técnica no invasiva válida y reproducible para el seguimiento y manejo de la inflamación de la vía aérea, y que posee capacidad discriminativa para diagnosticar el asma. En este sentido, Cobos Barroso y col⁹⁶ comunicaron en 1998 los resultados del primer estudio europeo

pediátrico de la FeNO y del NO nasal sobre 73 niños escolares, distribuidos en 36 asmáticos y 37 controles, bajo flujo espirado de 250 ml/s. Observaron diferencias entre el grupo control y el de afectados de asma ($p < 0,0001$), tanto en el subgrupo de asma leve intermitente (sin tratamiento) como en el subgrupo que seguía tratamiento con esteroides inhalados. Cuatro años después, Balboa de Paz y col⁹⁷ comunicaron resultados similares (estudio de 79 niños asmáticos frente a 105 controles; flujo espirado de 250 ml/s) y concluyeron que el FeNO puede ser útil para el seguimiento de la inflamación bronquial y la valoración de la respuesta antiinflamatoria de los tratamientos instaurados.

Avanzando en la investigación de IFeNO y el asma en niños, Warke y col⁹⁸ compararon los valores de FeNO en niños sanos y asmáticos con los datos obtenidos por lavado broncoalveolar. Encontraron que el FeNO en niños asmáticos se correlacionaba positivamente con la cantidad de eosinófilos ($r = 0,78$; $p < 0,001$) y la proteína catiónica del eosinófilo ($r = 0,53$; $p < 0,01$), pero no con otras células inflamatorias recogidas en el lavado broncoalveolar. El FeNO superior a 17 ppb tenía una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir inflamación asmática. Por tanto, el FeNO sería un marcador no invasivo válido y reproducible para medir la inflamación eosinofílica en las vías aéreas⁹⁹.

Asimismo, Malmberg y col¹⁰⁰ observaron que valores elevados de el FeNO (≥ 3 desviaciones estándar) se correlacionaban con asma clínica (*odds ratio* = 16,3; IC del 95%, 5,4-49,7; $p < 0,0001$) y con la eosinofilia en esputo (*odds ratio* = 12; IC del 95%, 4,1-35; $p < 0,0001$), siendo el asma clínica y la eosinofilia en esputo los mejores predictores de la elevación del FeNO, seguidas de la atopia y de la hiperrespuesta bronquial. Estos autores concluyen que el FeNO es un marcador primario de la eosinofilia de la vía aérea y que su elevación significativa tendría utilidad en la identificación de pacientes con posible asma, independientemente de la atopia.

Al comparar distintas pruebas de función pulmonar (espirometría forzada, resistencias por oscilación y prueba de broncodilatación) y el esputo inducido con el FeNO en niños con sospecha de asma, concluyeron que la sensibilidad diagnóstica de la espirometría forzada era menor (del 47%) que la del FeNO (88%) y la del esputo inducido (86%)¹⁰⁰. Asimismo, el FeNO ofrecía una especificidad del 92%, lo cual reflejaba su mayor capacidad discriminativa entre los niños preescolares afectados de asma y los sanos, y la capacidad de detectar la presencia de inflamación en estadios tempranos de la enfermedad. La combinación de un incremento del FeNO igual o superior a 33 ppb y una espirometría anormal ($FEV_1 < 80\%$ del teórico) refleja una sensibilidad del 94% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de asma⁹³⁻¹⁰¹.

Sin embargo, hay que recordar que existen distintos fenotipos de asma y que, por tanto, un FeNO normal no excluye el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en el asma de fenotipo no eosinófilo¹⁰². Además, en la infancia, a diferencia de lo que ocurre en adultos, los distintos

fenotipos de asma no están claramente definidos, sobre todo en aquellos fenotipos de asma grave en los cuales persisten los síntomas y el deterioro de la función pulmonar, a pesar del tratamiento. Se considera que en el asma grave de la infancia, a pesar de ser un grupo heterogéneo, predomina el patrón de inflamación crónica de la vía aérea mediada por Th2. Sin embargo, quedaría sin responder la pregunta de si es posible la evolución hacia distintos fenotipos de asma en un mismo individuo a lo largo de la vida ¹⁰³⁻¹⁰⁴.

En el seguimiento del tratamiento. El FeNO se ha utilizado satisfactoriamente para el seguimiento del tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados en niños asmáticos, debido a su gran sensibilidad y rapidez para detectar cambios en respuesta a las dosis de corticoides inhalados o deterioro de la función pulmonar. Jones y col¹⁰⁵ estudiaron a 78 sujetos con asma moderada-grave en tratamiento con corticoides inhalados y compararon el FeNO, el esputo inducido y la hiperrespuesta bronquial como método para diagnosticar y predecir el deterioro de la función pulmonar o la pérdida de control del asma. Encontraron que FeNO guardaba una mayor correlación con los síntomas respiratorios indicativos de la pérdida de control de la enfermedad ($p < 0,0001$) que el FEV₁ obtenido por espirometría forzada ($p < 0,002$) y el esputo inducido ($p < 0,0002$). El incremento del FeNO superior al 60% de la cifra basal tenía un valor predictivo positivo entre el 80 y el 90% para predecir la pérdida de control de la enfermedad. Además, el FeNO ofrece la posibilidad de ajustar el tratamiento a la mínima dosis eficaz, manteniendo el control del proceso inflamatorio, y posee la capacidad de identificar a los pacientes con buena respuesta a los corticoides inhalados que se encuentran todavía asintomáticos ¹⁰⁶. El valor predictivo positivo de la respuesta a los corticoides que tiene el FeNO para un valor igual o superior a 47 ppb en pacientes asintomáticos era superior al obtenido por la espirometría forzada, la prueba broncodilatadora o la hiperrespuesta bronquial, lo cual ofrece garantías para el correcto manejo del asma en la práctica clínica diaria ¹⁰⁷.

También se ha estudiado la función pulmonar y el FeNO en niños de 2-5 años de edad diagnosticados de asma ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. En este sentido, la intervención con montelukast (4 mg/día) disminuye el FeNO de 33,1 a 11,6 ppb de media geométrica, mejorando la resistencia de la vía aérea por interrupción con obturador único, sin cambios en la prueba broncodilatadora.

Del mismo modo, Pijnenburg y col¹¹⁰ estudiaron el FeNO como marcador de la inflamación eosinofílica de la vía aérea en 40 niños de 12 años de edad media, en tratamiento con budesonida inhalada o corticoide equivalente (dosis media de 400 µg; rango: 100-400). La determinación de el FeNO después de interrumpir el tratamiento con corticoides inhalados es un indicador eficaz de agudización o de estabilidad del asma a las 2 semanas (35,3 frente a 15,7 ppb; ratio: 2,6; IC del 95%, 1,2-4,1; $p = 0,01$) y a las 4 semanas (40,8 frente a 15,9 ppb; ratio: 2,6; IC del 95%, 1,3-5,1). Estos resultados muestran que un FeNO de 49 ppb, a las 4 semanas de retirar los corticoides inhalados, muestra una sensibilidad del 71% y especificidad del 93% para estimar que el asma está en remisión.

Factores que modifican las concentraciones de FeNO

Los diversos estudios realizados para la determinación de FeNO han determinado que hay múltiples factores que modifican las concentraciones de éste, ya sea: ¹¹¹

- Incrementándolos: Edad, uso de salbutamol, rinitis alérgica, niveles elevados de NO en el ambiente, asma, asma con atopia, atopia sin asma, bronquiectasias, EPOC, estatura, ingestión de alimentos ricos en nitratos,, cirrosis hepática, trasplante pulmonar, cáncer de pulmón, infecciones rinovirales, lupus eritematoso sistémico, infección por tuberculosis, infección de vías aéreas superiores.
- Disminuyéndolos: después de una espirometría, realización de esputo inducido ó estudios de broncoprovocación, consumo de alcohol, tabaquismo, fibrosis quística, síndrome de dismotilidad ciliar, infección por HIV, el ejercicio, hemorragia pulmonar
- No elevándolos.: salbutamol, cafeína, realización de pletismografía, formoterol y salmeterol.

Planteamiento del problema

Asma y obesidad son dos enfermedades prevalentes en los adolescentes y representan un problema de salud pública.

EL estudios de ISAAC (Internacional Study of Asthma and Allergy in childhood), ha determinado que la prevalencia de asma en el grupo de 13-14 años en México es del 9.9%.⁴⁶

Además, el asma representa la décima causa de egresos hospitalarios en adolescentes.

Según ENSANUT 2006, dos de cada tres adolescentes en el Distrito Federal presentan exceso de peso.⁴

Como hemos planteado anteriormente, asma y obesidad son dos enfermedades inflamatorias, ya que el FeNO mide de forma indirecta el componente inflamatorio pulmonar, podremos saber si el efecto de estas dos enfermedades se suma, dando mayor compromiso inflamatorio.

Justificación

El realizar estudios en adolescentes es prioritario en nuestro país pues además de que la pirámide poblacional está cambiando y el grupo de adolescentes está aumentando, actualmente no existen suficientes estudios que sirvan de referencia para atender los problemas de salud de esta población. En México, según el censo del año 2000, el 21.3% de la población es adolescentes.

Hemos planteado anteriormente que el asma y la obesidad son dos enfermedades prevalentes en los adolescentes y ya se ha mencionado la probable relación causal.

Tanto en la obesidad como en el asma hay inflamación de la vía aérea que pueden causar un patrón obstructivo y consecuentemente cambios en la función pulmonar. Estos cambios pueden ser silentes y manifestarse en la edad adulta, creando discapacidad de los individuos, incrementando los costos en la atención médica, pero sobre todo con un gran deterioro en la calidad de vida de estos pacientes.

Por lo que la medición del FeNO, por medio de un procedimiento no invasivo y fácil de realizar, nos ayudaría al diagnóstico y manejo oportuno del paciente.

Objetivos

Medir y comparar las concentraciones de Oxido Nítrico exhalado entre adolescentes obesos con y sin asma y en adolescentes eutróficos con y sin asma

Hipótesis

El adolescente obeso asmático, tiene mayor inflamación pulmonar que el obeso no asmático y que los adolescentes eutróficos (asmáticos y sanos), por lo que la concentración de FeNO es mayor en el adolescente asmático

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y analítico, en un grupo de adolescentes obesos con y sin asma con un índice de masa corporal arriba de la percentila 95% según las tablas del CDC y en un grupo de adolescentes eutróficos con y sin asma, que serán evaluados con mediciones con óxido nítrico exhalado.

De acuerdo a los criterios de selección se reclutaron un total de 324 pacientes de 10 a 16 años, masculinos y femeninos.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una historia clínica completa, toma de medidas antropométricas.

Antropometria

- Medición del peso: se realizó en una báscula marca Health o Meter modelo 402 KL (EEUU), que fue calibrada diariamente a cero y en una hoja de recolección de datos se anotaron los datos de peso exacto en kilogramos (kg). Todos los sujetos fueron pesados sin zapatos y con ropa ligera.
- La medición de talla: se realizó en un estadímetro marca Holtain Limited Crymych, Dyfec (Gran Bretaña) que se calibro diariamente a 600+/-1mm, anotando el resultado en la hoja de recolección de datos. Para la medición el paciente se encontraba descalzo, sobre una superficie plana, haciendo ángulo recto con la barra vertical del estadímetro y la cabeza posicionada en plano Frankfurt horizontal (viendo directamente hacia el frente, con el borde orbitario inferior en el mismo plano que el conducto auditivo externo), con los brazos colgando libremente y las manos colocadas sobre la parte lateral

externa del muslo. Los talones se encontraban juntos con los bordes internos medios de los pies formando un ángulo recto de 60°, finalmente se solicitó al paciente que inhalara antes de deslizar la cabecera sobre el punto máximo superior de su cabeza.

El índice de masa corporal se obtuvo de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.

Oxido nítrico exhalado. La medición de la cantidad de oxido nítrico se realizó en un aparato ECO Medics, modelo CLD88, Originario de Michigan, EU. El NO se midió por quimioluminiscencia. La técnica está estandarizada por la Sociedad Americana del Tórax. (35) El sujeto inhala el oxido nítrico (NO) libre liberado por una cámara de NO Scruber Denox 88, Suiza. Después de inhalar se realizan las exhalaciones a una presión de 5-20 cm H₂O, evitando la contaminación de NO por las fosas nasales. La exhalación se mantiene con una tasa de flujo entre 30 a 50 mL/segundo hasta tener una meseta de 2 segundos (87) y un total espirado de 4 segundos. La maniobra de exhalación se repetirá hasta 3 veces por intento por 2 segundos y hasta obtener un nivel de concordancia del 5%. Se fijó como límite mínimo de medición del óxido nítrico exhalado 3 partes por billón (ppb) y como máximo 110 ppb. El equipo que fue empleado en esta prueba, pertenece al Instituto Nacional de Salud Pública, se encuentra en el área designada para estudios colaborativos con dicho instituto y participan activamente en este estudio.

Definiciones operacionales

Asma. Enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, caracterizada por hiperreactividad y obstrucción del flujo aéreo, regularmente reversible; manifestada por tos, sibilancias y disnea²⁷

Obesidad. Es el exceso de grasa corporal. Cuando el IMC sea mayor o igual a la percentila 95% para su edad se considera al sujeto obeso. La tabla de percentiles empleadas son las propuestas por Cole y la CDC.²

IMC. Es un indicador para medir de manera indirecta la grasa corporal. Se calcula al dividir el peso entre la talla al cuadrado. (Peso/Talla²)

Sano. Adolescente eutrófico sin patología del aparato respiratorio clínicamente detectable

Oxido nítrico exhalado. Es la medición de la cantidad de oxido nítrico que exhala un paciente al someterse a la prueba. Se mide en partes por billón.³⁵

Variables

Variables independientes.

- **Asma.** Variable cualitativa.
- **Obesidad.** Variable cualitativa, ordinal, discreta.
- **IMC.** Variable cuantitativa, continua.
- **Sano.** Variable cualitativa.

Variables dependientes

- **Oxido nítrico exhalado.** Variable cuantitativa, continua.

Criterios de inclusión

- Sujetos de 10 a 16 años de edad, masculinos y femeninos.
- Con obesidad exógena, de acuerdo a las tablas aprobadas por el CDC.
- Que tengan el diagnóstico de asma según GINA o síntomas como tos, disnea y sibilancias de 3 meses de evolución o por lo menos 2 episodios de broncoespasmo en los últimos 12 meses.
- Obesos de masculinos y femenino sin asma y sin síntomas respiratorios en los últimos 12 meses.
- Eutróficos clínicamente sanos
- Que deseen participar en el estudio y que firmen sus padres el consentimiento informado y el paciente el asentimiento.

Criterios de exclusión

- Sujetos que padezcan otra patología diferente a las mencionadas, ya sean crónicas o agudas.
- Pacientes con síndromes somatodismórficos (Síndrome de Prader Willi, Lawrence, Moon-Biedl, Carpenter, Summit, Cohen).
- Que deseen abandonar el estudio de manera voluntaria.
- Tanner avanzado, caracterizado por ser mayor a la percentila 97 para edad y sexo basado en los estándares publicados.
- Uso de corticoides los últimos 3 meses
- Infección de vía respiratoria superiores o inferior en los últimos 3 días, previo al estudio
- Crisis asmática en los últimos 3 días previos al estudio.
- Falta de cooperación por parte del paciente para realizar el estudio.

Cálculo del tamaño de muestra

Se realizó tomando en cuenta estudios similares llevados a cabo en adultos, ya que no existen estudios previos con la misma metodología en niños.

Análisis estadístico.

Se estimaron medidas de tendencia central como media y mediana, y de dispersión como desviación estándar e intervalo de confianza, se analizaron los datos por ANOVA con corrección *post hoc* de Dunnet T3.

Los datos se analizaron por SPSS VERSION 14.

Consideraciones éticas

El estudio se hará bajo las condiciones enmarcadas de la declaración de Helsinki y dadas las características del mismo se considera que es de riesgo menor al mínimo Y fue aceptado por los comités de de ética, bioseguridad e investigación de la institución como parte del protocolo HIM 2005-043.

Resultados

Se ingresaron un total de 334 pacientes los cuales formaron cuatro grupos (Tabla 2):

1. obeso asmático: n=87, con un promedio de FeNO de 37.07 ppb, una desviación estándar de 31.63 y un IC 95% 30.07-44.49,
2. obeso no asmático; n= 149 con un promedio de FeNO 26.73 ppb, una desviación estándar de 20.05 y un IC 95% 23.48- 29.97,
3. eutrófico asmático: n=38 con un promedio de FeNO 63.58 una desviación estándar de 31.04 y un IC 95% 53.36- 72.77.
4. eutrófico no asmático: n=50 con un promedio de FeNO 39.47, una desviación estándar de 28.30 y un IC 95% 31.42-47.51).

En el análisis de ANOVA se observa una diferencia significativa entre los grupos ($p < 0.001$)

En la corrección “*post hoc*” observamos que el grupo obeso asmático tiene una diferencia significativa con el obeso no asmático ($p = 0.026$), con el eutrófico asmático ($p < 0.001$) pero no con el eutrófico no asmático ($p = 1.00$). Tanto el grupo de obesos no asmáticos como el grupo de eutróficos asmáticos tienen una diferencia significativa con los otros tres grupos ($p < 0.05$). En el grupo del eutrófico asmático no hay diferencia significativa con el obeso asmático como se mencionó anteriormente, pero sí con los otros dos grupos ($p < 0.05$). (Tabla 3)

Se calculó el poder para ANOVA considerando una diferencia mínima entre los grupos de 11 unidades y una diferencia estándar residual de 6.5 obteniendo un poder estadístico 100%.

Discusion

Como hemos mencionado anteriormente, el incremento paralelo de la prevalencia de asma y obesidad en el mundo ha llevado a sugerir que existe una relación causal de ambas enfermedades, sin hasta ahora haberse podido determinar la dirección de esta causalidad.¹⁰

Estudios experimentales han demostrado que la obesidad lleva a cambios en el nivel de adipocinas y que esto podría jugar un rol importante en la inflamación de la vía aérea. Se ha demostrado que la leptina, una adipocina que se encuentra elevada en la obesidad, es la encargada de promover varias citocinas llevando a un estado de inflamación crónica. En contraste, la adiponectina, la cual está reducida en la obesidad, tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes.¹⁶

Recientemente la medición del FeNO se ha establecido como un parámetro para medir la inflamación pulmonar de una manera no invasiva, y su uso ha quedado claro en el diagnóstico y manejo del asma.²⁹ Es por eso que nosotros hemos propuesto que es un buen método para medir la inflamación producida por la obesidad y si ésta tiene un efecto de suma con la inflamación del asma.

Contrario a nuestra hipótesis postulada, es el grupo de pacientes eutróficos asmáticos quienes presentan mayores concentraciones de FeNO.

Como hemos mencionado los estudios realizados previamente que han relacionado el IMC con los niveles de FeNO son controvertidos. Algunos han mostrado que hay ninguna relación entre el IMC y el FeNO, algunos otros que esta relación es directa y algunos publicados recientemente en el año 2007 muestran una relación inversa entre estas dos variables cabe mencionar que este fenómeno solo ha sido reportado en estudios realizados en adultos.³⁹⁻⁴²

El primer estudio en reportar que el FeNO estaba inversamente relacionado al IMC en sujetos con el asma fue el publicado por Barros y col.⁴⁴ este artículo no ofrece ninguna explicación de este posible fenómeno.

Posteriormente, un estudio realizado en pacientes asmáticos por Komakula y col⁴³ muestra que en éstos pacientes el IMC está asociado inversamente a las concentraciones de óxido nítrico y directamente con la producción de 8-isoprostanos. La posible explicación a este fenómeno está planteada en base al metabolismo del óxido nítrico el cual se ve afectado por la obesidad, que genera mayor cantidad de leptinas y estas a su vez producen un mayor estrés oxidativo en las células generando que el NO entre en complejos eventos de óxido-reducción produciendo nuevos compuestos como son los isoprostanos y nitrosyrosinas que no serán finalmente medidos como FeNO.

Finalmente en un estudio publicado por Maniscalco y col.⁴² Donde el objetivo fue evaluar el efecto de la obesidad grave sobre el óxido nítrico exhalado, mostró resultados similares a los dos mencionados anteriormente. La posible explicación a este fenómeno está fundamentada en la función pulmonar alterada del paciente obeso. Se propone que el calibre reducido de la vía aérea en estos pacientes asociado a pequeños volúmenes pulmonares incrementa la velocidad de flujo aéreo y disminuyen el tiempo de residencia el NO en la vía aérea. También se propone el incremento del grosor de la vía aérea de estos pacientes podría influenciar de manera negativa la capacidad de difusión del NO, generando que fuera medido en menor cantidad.

Por lo tanto, tener una relación inversa entre IMC y FeNO no necesariamente implica que el incremento del IMC conlleve a menor inflamación de la vía aérea.

Es entonces necesario correlacionar este estudio con función pulmonar y correlacionar más variables para poder dar una explicación a este posible fenómeno.

Por último, es de llamar la atención los niveles de FeNO que obtuvimos en pacientes controles (eutrófico sano) con un promedio de 39.47ppb, que es mayor a lo reportado hasta ahora en la literatura. Cabe mencionar que en México no contamos con algún estudio hasta la fecha que se haya realizado con el fin de determinar los niveles normales de FeNO. Sabemos que el número de pacientes es pequeño (n=50) pero genera la pregunta de si estos valores son en general normales para la ciudad de México.

Conclusiones

En ambos grupos (obesos y eutróficos) podemos observar que los niveles de FeNO son mayores en el grupo de asmáticos, lo que correlaciona con la literatura ya publicada.

Contrario a nuestra hipótesis, es en el grupo de eutróficos asmáticos donde observamos mayores niveles de FeNO, presentándose una relación inversa entre IMC y concentración de FeNO.

Como posibles causas de esta relación se menciona una probable alteración metabólica, donde el óxido nítrico se ve afectado por el estrés oxidativo producido por el estado inflamatorio de la obesidad, así como la alteración función pulmonar de los sujetos obesos, pero hasta ahora no se cuenta estudios que expliquen de manera exacta este fenómeno.

Consideramos que es importante un análisis más amplio de los datos para lograr alguna otra conclusión.

Además de que hay más variables que analizar en éste estudio para poder dar una explicación a estos hallazgos.

Gráficos y tablas

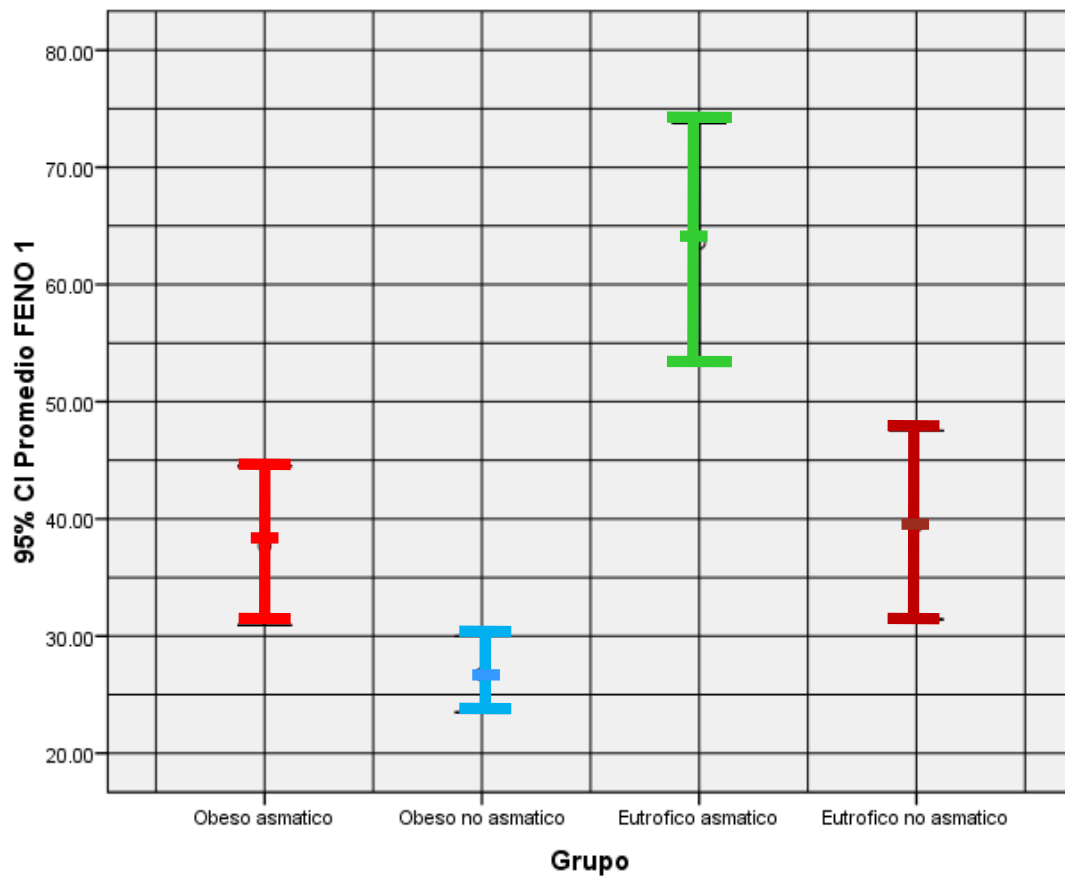
Tabla 2. Media, desviación estándar e Intervalo de confianza 95% para la media de FeNO

	N	Media	Desviación estándar	IC 95% Para la media		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Obeso asmático	87	37.70	31.82	30.92	44.49	3.90	108.00
Obeso no asmático	149	26.73	20.06	23.48	29.97	3.00	101.80
Eutrófico asmático	38	63.56	31.04	53.36	73.77	12.90	101.80
Eutrófico no asmático	50	39.47	28.30	31.42	47.51	5.80	101.80
Total	324	35.96	28.59	32.84	39.09	3.00	108.00

Tabla 3. Análisis *Post Hoc* del FeNO entre los grupos

Grupo	Grupo	Sig.	Intervalo de confianza95%	
			Límite inferior	Límite superior
Obeso asmático	Obeso no asmático	0.02	0.86	21.09
	Eutrófico asmático	<0.001	-42.29	-9.42
	Eutrófico no asmático	1.00	-15.83	12.31
Obeso no asmático	Obeso asmático	0.02	-21.09	-.086
	Eutrófico asmático	<0.001	-51.37	-22.29
	Eutrófico no asmático	0.02	-24.45	-1.02
Eutrófico asmático	Obeso asmático	<0.001	9.42	42.29
	Obeso no asmático	<0.001	22.29	51.37
	Eutrófico no asmático	0.001	6.73	41.45
Eutrófico no asmático	Obeso asmático	1.00	-12.31	15.83
	Obeso no asmático	0.02	1.02	24.45
	Eutrófico asmático	0.02	-41.45	-6.73

Gráfico 1. IC 95% para Promedio de FeNO en los grupos



Bibliografía

- 1 World Health Organization.. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series No.894.Geneva:WHO;2000.
2. Center for Disease Control and Prevention.. Surveillance for asthma- United States, 1980-1999. MMWR 1998; 51:1-14.
3. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA. 2004; 291:2847-50.
4. Instituto Nacional de Salud Publica. Obesidad Infantil. Encuesta Nacional de Salud 2006. México, 2007.
5. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE Prospective study of body mass index , weight change, and risk of adult onset of asthma in women .Arch Intern Med. 1999 Nov 22; 159(21):2582-8.
6. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD: Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1344-9.
7. Tatto Cano MI, Sanin Aguirre LH, Gonzalez V, Ruiz Velazco, S, Romieu I. Prevalencia de asma , rinitis y eczema en niños escolares de Cuernavaca Morelos, Salud Publica de Mexico,1997;39(6):497-506.
8. Ford ES, Mannino DM, Redd SC, Mokdad AH, Mott JA. Body mass index and asthma incidence among USA adults. Eur Respir J 2004; 24:740-744.
9. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. Pediatr Pulmonol 2003;36:514-521.
10. Schaub B, Von Mutius E.. Obesity and asthma, what are the links? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5:185-93.
11. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. BMJ. 2000; 320:827-32.
12. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. Obes Surg. 2000; 10:428-35.
13. David AR, Scott TW, Rand S. Obesity and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174 (2): 112-119
14. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, Weiss S,Zheng B, Johnson C, Wenzel S. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92:32-39.
15. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112:1796-1808.

16. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1785-1788.
17. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281:1683-1686.
18. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L405-410.
19. Kaufman BJ, Ferguson MH, Cherniack RM. Hypoventilation in obesity. *J Clin Invest* 1959; 38:500-507.
20. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15:377-382.
21. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103:1470-1476.
22. Fadell EJ, Richman AD, Ward WW, Hendon JR. Fatty infiltration of respiratory muscles in the Pickwickian syndrome. *N Engl J Med* 1962; 266:861-863.
23. Barrera F, Hillyer P, Ascanio G, Bechtel J. The distribution of ventilation, diffusion, and blood flow in obese patients with normal and abnormal blood gases. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:819-830.
24. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Ann Intern Med* 1990; 112:828-832.
25. Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, Butler JP. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:959-967.
26. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1235-1241.
27. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2002. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
28. Jatakanon A, Sim L, Kharitonov S, Chung K, Barnes P.. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998; 53:91-5.
29. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips B, Zeiger R, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 112:883-92.
30. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, MacLachlan C, Monti-Sheedan G, Jackson P, et al. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:473-8.
31. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E.. Exhaled nitric oxide as a diagnosis test for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1597-601.

32. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ.. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J.* 2003; 21:443-8.
33. Smith AD, Cowan JO, Brasnet KP, Herbison P, Taylor DR.. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005; 352:2163-73
34. De Jongste JC. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur Respir J.* 2005; 26:379-81.
35. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:912-30
36. 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.
37. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G.. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev.* 2004; 84:731-65.
38. McLachlan CR, Poulton R, Car G, Cowan J, Filsell S, Greene JM, Taylor DR, Welch D, Williamson A, Sears MR, Hancox RJ. Adiposity, asthma, and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Mar; 119(3):634-9
39. Leung TF, Li CY, Lam CW, Au CS, Yung E, Chan IH, Wong GW, Fok TF. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004 Aug; 15(4):344-50
40. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N, et al.. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1284-8
41. De Winter-de Groot KM, Van der Ent CK, Prins I, Tersmette JM, Uiterwaal CS. Exhaled nitric oxide: the missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Feb; 115(2):419-20.
42. Maniscalco M, De Laurentis G, Zedda A. Exhaled nitric oxide in severe obesity: Efect of weigh loss. *Res Physiol and Neurobiol.* 2007; 156: 370-373
43. Komakula Sh, Khatri S, Mermis J. Body mas index is associate with reduced exhaled nitric oxide and higher exhale 8-isoprostanes in asthmatix. *Resp Res.* 2007; 8:32-37.
44. BarrosR, Moreira A, Fonseca J. Obesity and airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immun* 2006, 117 (150):1501-1502
45. Del Río Navarro, Rosas Vargas, Ávila Castañon. SAM Alergia Pediátrica Libro 3. Asma. Aspectos actuales en su diagnóstico y manejo. México D.F. Intersistemas editores. 2004:131-146.
46. M.Innes A, Stephen M, Bengt Bj, Christopher K W Lai, et al. Worldwide time trends in the prevalence symptoms of asthma, allerguc rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* 2006; 368: 733-743

47. Parvez Hossain, Bisher Katar, Seguid ENahas, et al. Obesity and Diabetes in the Developing World- A Growing Challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 213- 215
48. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Expert Consultation on obesity Geneva, 3-5 June 1997 (WHO/NUT/NCD/97.2) Geneva: WHO, 1998.
49. Bueno M, Obesidad. En: Cruz M. Tratado de Pediatría (8a edición) Barcelona, Ergon, 2000; 635-642
50. Arellano M, Bastarrachea S, et al. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología Obesidad, Diagnóstico y Tratamiento *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 12, No.4 Supl. 3 Octubre-Diciembre 2004 pp S80-S87
51. Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:123S-125S
52. Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. *Front Horm Res.* 2008; 36:37-60
53. Floriani V, Kennedy C. Promotion of physical activity in children. *Curr Opin Pediatr.* 2008 Feb; 20(1):90-5
54. Giamila Fantuzzi, PhD, et al. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J. Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
55. Uli N, Sundararajan S, Cuttler L. Treatment of childhood obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008 Feb; 15(1):37-47
56. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001; 56: Suppl 2:64-73.
57. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30 3 Suppl:9-30.
58. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001; 107:e13.
59. Friedman JM, Halaas JL.. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395:763-70.
60. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol.* 2002; 23:182-7.
61. Palacio A, López M, Pérez-Bravo F, Monkeberg F, Schlesinger L. Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3040-6.
62. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282:L405-L10.
63. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax.* 2003; 58:695-8.
64. Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver. Genetic variation in the beta-2 adrenergic receptor and increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333:352-354

65. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345:1213-1214.
66. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103:814-7.
67. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr.* 1998; 133:745-9.
68. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:334-9.
69. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:1183-8.
70. Castro-Rodríguez JA. Relationship between obesity and asthma. *Arch Bronconeumol.* 2007 Mar;43(3):171-5. Review.
71. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax.* 2006; 61:209-15.
72. Weiland SK, Von Mutius E, Husing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee. *Lancet.* 1999; 353:2040-1.
73. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991; 303:671-5.
74. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J.* 1998; 12:1366-70.
75. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men. *Thorax.* 2002; 57:581.
76. Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science.* 1992; 258:1861
77. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Exhaled Nitric Oxide in Children: A Noninvasive Marker of Airway Inflammation. *Arch Bronconeumol.* 2008 Jan; 44(1):41-51.
78. Gaston B, Drazen J. The biology of nitrogen oxides in airways. *Am. J. Respir Crit Care Med* 149 (2):538-531
79. Gessner C, Hammerschmidt S. Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury. *Chest* 2203; 124:1046-1052.
80. Ignarro LJ. Nitric oxide-mediated vasorelaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 255: 1256-1264
81. Moncada S, Palmer RJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-1715

82. Myers PR, Minor RL, Guerra R, Bates JN, Harrison DG. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. *Nature* 1990; 345: 161
83. 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
84. 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
85. Kissoon N, Duckworth LJ, Blake KV, Murphy SP, Taylor CL, Silkoff PE. FeNO: relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:539-45
86. Kissoon N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28:282-96
87. Kharitonov SA, Barnes PJ, Does exhaled Nitric Oxide Reflect Asthma Control?. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (5):727-735
88. Ho LP, Wood FT, Robson A, Innes JA, Greening AP. The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by air calibre. *Eur Respir J.* 2000; 15:1009-1
89. Jöbsis Q, Raatgeep HC, Hop WC, De Jongste JC. Controlled low flow off line sampling of exhaled nitric oxide in children. *Thorax.* 2001; 56:285-9.
90. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J.* 2003; 21:433-8
91. Pedroletti Z, Zetterquist W, Nordval SL, Alving K. Evaluation of different exhalation flow rates in exhaled nitric oxide (ENO) measurements in school children. *Eur Respir J.* 2000; 16 Suppl 31:22.
92. Scollo M, Zaramella C, Zanconato S, Baraldi E. Exhaled carbon monoxide (eCO) and exhaled nitric oxide (eNO) in children with acute asthma. *Eur Respir J.* 2000; 16 Suppl 31:23.
93. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax.* 2003; 58:494-9.
94. 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.
95. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18:42-6
96. Cobos Barroso N, Reverté Bober C, Gartner S, Liñán Cortés S, Quintó Domech L. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr.* 1998; 49:241-7.
97. Balboa de Paz F, Rueda Esteban S, Aleo Luján E, Rodríguez Tauriz G. Óxido nítrico exhalado en niños sanos y asmáticos. *An Esp Pediatr.* 2002; 57:12-7
98. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax.* 2002; 57:383-7.

99. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:831-6.
100. Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttila P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy.* 2005; 60:464-8.
101. 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.
102. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 2006; 61:817-27.
103. Fitzpatrick AM, Benjamin MG, Erzurum SC, Teague WG. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118:1218-25.
104. ENFUMOSA. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22:470-7.
105. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al.. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:738-43.
106. 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.
107. 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.
108. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:233-42.
109. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest.* 2005; 127: 509-14.
110. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jonste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax.* 2005; 60:215-8.
111. Kaiser G, The Use of Fraction of Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Practice. *Chest* 2008; 133 (5):1232-1237