

# Óxido Nítrico y Rinitis/Rinosinusitis

Glenis Scadding

Haré algunos comentarios sobre el óxido nítrico (ON) y su posible uso en la rinitis y la rinosinusitis.

¿Que es el ON? Se trata de un gas, un gas inodoro e incoloro. Todos ustedes están produciendo óxido nítrico mientras leen este Manual.

El ON es un mediador final común de muchas vías en nuestro cuerpo. Regula la presión arterial, las funciones del SNC y la función renal. Y existe hace 500 millones de años.

También es una vía final común de las inflamaciones. Sus funciones inmunológicas incluyen la toxicidad a una gran variedad de organismos y células tumorales. Y también es una molécula pro-inflamatoria.

El ON se produce a partir de la arginina, del aminoácido L-arginina, por las enzimas llamadas sintetases de óxido nítrico y hay varias de esas enzimas.

En el cerebro y en sus vasos sanguíneos, hay enzimas que trabajan constantemente. Están presentes todo el tiempo, trabajan todo el tiempo, y se les llama **enzimas constitutivas**, o **cONS**. En el sistema inmunológico, las enzimas pueden activarse o desactivarse para regular la inflamación, y esta es la **sintetase de óxido nítrico posible de inducción**, o **iONS**.

¿Se puede medir el ON? Hasta hace poco, tratábamos de buscar sus productos, como los nitratos en las secreciones nasales. Este proceso es difícil y lleva mucho tiempo. Pero podemos medir su presencia en el aire expirado, por el método de quimiluminiscencia. Este es un método rápido, reproducible, preciso, pero aun muy caro.

En mi laboratorio, tenemos suerte porque conseguimos un analizador de ON de segunda mano, que estaba tirado en el corredor. En los últimos años, usamos el equipo y obtuvimos algunos resultados bastante interesantes.

Con base en otros trabajos, sabemos que en los pulmones, en el tracto respiratoria inferior, hay presencia de poco ON la mayor parte del tiempo. Los niveles son normalmente por debajo de 20 ppb, a menos que haya inflamación. Si hay inflamación, el i-ONS se activa, se forma el ON y los niveles suben. Puede darse en cualquier tipo de inflamación.

En las vías aéreas superiores, la situación es más compleja. En las cavidades paranasales, hay una producción continua de una enzima que es como el i-ONS, pero que queda permanentemente activada. Y los niveles de ON en las cavidades paranasales son millones de veces mas altos, o sea 20 a 25 partes por millón <sup>1</sup>.

Esos niveles pueden destruir bacterias, virus, hongos y células tumorales. Es probablemente parte del sistema inmunológico del tracto respiratorio superior. Y el ON de las cavidades paranasales se difunde para el complejo osteomeatal (COM) y probablemente ayuda a esterilizar la nariz y la nasofaringe.

En el revestimiento nasal hay un mecanismo como el que hay en el pulmón, en que mediante la presencia de inflamación, el i-ONS se activa y el epitelio nasal contribuye con algún ON. En las **vías aéreas superiores hay dos fuentes de ON: el epitelio nasal** produciendo niveles más bajos y la **cavidad paranasal** que contribuye con mayores cantidades, **desde que el COM esté abierto**. Si tuviéramos informaciones sobre niveles de ON muy bajos, esto nos indicaría que el COM no está abierto, o no hay producción suficiente de ON lo que podría indicar una probable disquinesia ciliar primaria (DCP).

Me gustaría analizar los posibles usos **para el ON**: 1) diferenciar **dónde exactamente ocurre la inflamación** - en el **tracto respiratorio superior o inferior**; 2) puede ser útil para **guiar la terapéutica con corticosteroide inhalatorio en el asma**<sup>2</sup>, mostrándole a los pacientes cuando necesitan elevar las dosis, o en términos más reales, **cuando necesitan usar los inhaladores**; 3) puede ser útil para **orientar en cuanto a la permeabilidad del COM, reduciendo la necesidad de la realización de exámenes de imagen**; 4) podemos incluso usarlo para **evaluar la respuesta a la terapéutica**, además de **alertarnos sobre la posible presencia de la DCP**.

Sabemos que si midiéramos el ON en el **tracto respiratorio inferior** - lo que se llama **eON**, el **óxido nítrico exhalado**, este estará elevado en los niños asmáticos, con una media en torno de 24, comparado con niveles en torno de 10, en los niños normales.

**El nivel de ON está correlacionado con el grado de inflamación** y con el número de eosinófilos en el lavado alveolar bronquial en los lavados pulmonares. Se trata de una medida útil y no-invasiva de las inflamaciones de las vías áreas inferiores<sup>2</sup>.

Así, en niños con tos, lo que podemos hacer es evaluar ambas áreas del tracto respiratorio, oír la respiración ruidosa, revisar los niveles del flujo espiratorio máximo. Si todavía no supiéramos por qué el niño está tosiendo y **si midiéramos el eON y este estuviera normal**, entonces es poco probable que este niño tenga inflamación de las vías aéreas inferiores. Por tanto, **comience a tratar la nariz**.

Sin embargo, **si el valor de eON estuviera aumentado**, probablemente se debe **tratar la patología situada en el tórax**. Y podemos usar todavía las **medidas del ON** para decidir sobre la **respuesta al tratamiento**, o si **la dosis es suficiente para acabar con la inflamación**, que es un paso importante para interrumpir el remodelaje de las vías aéreas en los pulmones.

Es bueno usar la TC para decidir si el COM está permeable o no, en caso que sea necesario hacer una cirugía. Es difícil evaluar sin un endoscopio y a veces el propio endoscopio no nos da una buena visión. Las TC son caras y no podemos hacerlas continuamente en función de la radiación en los ojos, lo que es válido, en especial para los niños.

Sin embargo, sabemos que el **ON nasal (nON)** se correlaciona con las alteraciones

en la TC - demostramos esto en un estudio reciente <sup>3</sup> - y cuando hay niveles bajos de ON, sabemos que el COM está bloqueado.

Es interesante observar que, en caso que el bloqueo no sea grave, si el niño comienza a hacer un sonido de “soplar hacia afuera”, se aumenta el ON que sale de las cavidades paranasales - creo que tenemos que pedirle a los niños que comiencen a realizar más ese sonido de soplar hacia afuera”. Podemos intentar usar un descongestionante - sugiero el uso de gotas colocadas con la cabeza invertida y después podemos medir nuevamente. Si el nivel todavía estuviera bajo, use esteroides y gotas de betametasona, por un período corto, para disminuir el edema y lleve al niño para hacer una nueva medición. Si el nivel de ON todavía estuviera muy bajo es probable que el niño tenga DCP o pólipos, siendo entonces permitido proseguir con una investigación para excluir esas enfermedades (DCP y fibrosis quística).

Cuando hay poliposis nasal significativa, el ON está correlacionado con el grado del pólipo. Si fuese un pólipo pequeño, (grado 1) por detrás del cornete medio, hay ON; si el pólipo fuera un poco mayor (grado 2), los niveles de ON son menores: cuando fuera un pólipo grande que ocupa la mayor parte de la nariz (grado 3) el óxido nítrico será todavía menor. Por lo tanto verificamos que la progresión de la gravedad del pólipo puede medirse por los niveles de ON.

Si tratáramos la rinitis alérgica con esteroides tópicos, los niveles de ON debido a la inflamación nasal van a caer <sup>4</sup>. Si tratáramos pólipos nasales con esteroides, los niveles de ON irán a aumentar, probablemente porque se permite que el ON salga de las cavidades paranasales.

Ya mencioné que el ON nasal es muy bajo en la DCP. T. Woodehouse demostró en su tesis que las biopsias nasales no presentaban sintetasa de ON posible de inducción en todos los pacientes con DCP, aun en aquellos que no presentaban alteraciones significativas de la estructura ciliar.

Creemos, así como otros autores <sup>5</sup>, que los **niveles de ON están íntimamente correlacionados con el movimiento ciliar.**

Tenemos datos recientes de un estudio sobre el tratamiento de la rinosinusitis. Lo que mostramos en este estudio es que el cambio en ON está correlacionado con la mejoría y también con el tiempo de transporte de la prueba de la sacarina (SCT), sugiriendo que el ON está relacionado con la capacidad de movimiento ciliar <sup>3</sup>.

En este estudio, percibimos que el tratamiento médico y quirúrgico de la rinosinusitis crónica en adultos mejoró no solo los síntomas y las funciones del tracto respiratorio superior como también del tracto inferior. **Percibimos que al tratar el tracto superior acabamos reduciendo el ON de las vías aéreas inferiores, o sea, tratando el tracto superior, ayudamos al trato inferior.**

Hemos colectado datos de medidas de ON en pacientes que fueron sometidos al tratamiento médico de rinosinusitis sin pólipos y en pacientes con pólipos nasosinusales.

Observamos una reducción de eON en el tracto respiratorio inferior, retornando a los niveles normales después de seis meses, y había una mayor reducción después de 12 meses de tratamiento.

Hay todavía el grupo quirúrgico. De forma semejante, comprende pacientes con y sin pólipos. No hay diferencias significativas entre ellos, excepto que, para los pacientes con pólipos el tratamiento médico fue mejor, especialmente hasta los 12 meses.

Espero haberlos convencido de que en breve, **cuando se haga más accesible, pasaremos a usar la medida del ON como una medida de inflamación**, algo así como se usa un termómetro para medir la temperatura.

### Referencias bibliográficas

1. Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994;152:431–432.
2. Warke TJ, Mairs V, Fitch PS, McGovern V, Ennis M, Shields MD. Exhaled nitric oxide in relation to the clinical features of childhood asthma. *J Asthma* 2004;41:751–757.
3. Ragab S, Lund VJ, Saleh HA, Scadding GK. (2006) Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 61.717-24.
4. Baraldi E, Azzolin NM, Carra S, Dario C, Marchesini L, Zacchello F. Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Respir. Med* 1998;92:558–561
5. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol.* 1997;117:728–734.