

Medición del óxido nítrico exhalado en niños con crisis asmática: revisión sistemática

Dr. Luis Guillermo Meave-Cueva *, M en C Luisa Díaz-García **, Dra. Beatriz Llamosas-Gallardo ***, Dra. Ana Alejandra Ortiz-Hernández ***

RESUMEN

Introducción: La intensidad y frecuencia de los síntomas del asma dependen del grado de inflamación y obstrucción bronquial que causan. El óxido nítrico es un radical libre producido en las células endoteliales de la pared bronquial como parte intrínseca del proceso inflamatorio. Su fracción exhalada (fracción exhalada de óxido nítrico) FENO, es un marcador que evalúa el grado de inflamación bronquial y con ello, se presume que valorará también, la respuesta inicial al tratamiento, la decisión de egreso hospitalario y el control ambulatorio de un niño con crisis asmática.

Material y métodos: Revisión sistemática de publicaciones sobre la validez de la FENO para el diagnóstico de inflamación bronquial y la respuesta al tratamiento en el niño asmático.

Resultados: Tres de las publicaciones revisadas tienen un diseño de prueba diagnóstica y dos recomiendan la FENO para detectar hiperreactividad bronquial. Una cohorte analizada recomienda utilizar la FENO en la ruta diagnóstica del paciente con sospecha de asma; otra sugiere su uso para evaluar la severidad del asma y otra apunta que la FENO es útil para detectar recaídas. Un estudio clínico controlado no recomienda el uso sistemático de la FENO como predictor de recaídas.

Análisis: No existen investigaciones que evalúen la utilidad de la FENO en el niño con *crisis asmática*. Con respecto al control ambulatorio, es importante que nuevas publicaciones tengan mayor nivel de evidencia con resultados extremadamente recomendables para poder así exhortar al pediatra a integrar en su práctica cotidiana la medición de la FENO en el seguimiento óptimo del niño asmático.

Palabras clave: Crisis asmática, fracción exhalada de óxido nítrico, respuesta al tratamiento, control ambulatorio.

ABSTRACT

Introduction: The frequency and intensity of symptoms in asthma are related to the degree of inflammation and bronchial obstruction. Nitric oxide is a free radical produced at the endothelial cells of the bronchial wall as an intrinsic part of the inflammatory process. The exhaled nitric oxide fraction (ENOF) is a marker that evaluates bronchial inflammation and it is presumed that will also assess the initial response to treatment, decision making in terms of hospital discharge and ambulatory monitoring of children with asthmatic crises.

Material and methods: Systematic review of every publication that explore the validity of ENOF for the diagnosis of bronchial inflammation and response to treatment in asthmatic children.

Results: Three of the publications reviewed are designed as diagnostic tests. Two of them recommend the use of ENOF to detect bronchial hyper-responsiveness. One cohort recommends ENOF as a diagnostic tool in suspected asthma; another one suggests its use to assess the severity of asthma; another one points that the ENOF is useful to detect relapses. A controlled clinical trial does not recommend the routine use of ENOF as a predictor of relapse.

Discussion: No study has been done to assess the usefulness of the ENOF in children with asthma exacerbation. In regard to ambulatory control, new publications require a higher level of evidence with excellent results to encourage pediatricians to include the measurement of ENOF in the optimal follow-up of asthmatic children.

Key words: Asthmatic crises, exhaled nitric oxide fraction, response to treatment, ambulatory control.

* Urgenciólogo Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría
** Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría
*** Adscrito al Departamento de Urgencias. Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Ana Alejandra Ortiz Hernández. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, C.P. 04530. Delegación Coyoacán, México D.F. Tel. 10840900 Ext 1911

Recibido: noviembre, 2012.
Aceptado: enero, 2013

Este artículo debe citarse como: Meave-Cueva LG, Díaz-García L, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA. Medición del óxido nítrico exhalado en niños con crisis asmática: revisión sistemática. Acta Pediatr Mex 2013;34:247-252.

www.nitoeditores.com.mx

El asma es la enfermedad crónica más común en niños; afecta más de cuatro millones de niños en los Estados Unidos,¹ con una prevalencia estimada de 3 a 5%;² en Gran Bretaña, hasta el 15%.³ En el Instituto Nacional de Pediatría las crisis asmáticas son la tercera causa de ingreso al Servicio de Cuidados Intermedios e Intensivos y al de Urgencias. En 2010 se atendieron 549 casos,⁴ clasificados como moderados a severos. El problema predominó en los meses de otoño e invierno, con un promedio mensual de 45 casos; 65% fueron clasificadas como crisis leves y 35% fueron crisis moderadas a severas,⁵ que requirieron hospitalización de tres a cinco días.

El asma, es un proceso crónico inflamatorio de la vía aérea, caracterizado por broncoconstricción, inflamación de la mucosa y aumento de producción de moco, lo cual reduce el diámetro de la vía aérea y modifica el flujo de gas a través de ella: cambia de laminar a turbulento, lo cual aumenta el trabajo respiratorio. Clínicamente el asma se manifiesta por episodios recurrentes de sibilancias, tos y dificultad respiratoria. La intensidad y frecuencia de los síntomas está en relación al grado de inflamación y obstrucción bronquial, fenómenos que son reversibles.⁶

El niño con crisis asmática debe ser evaluado en forma oportuna y eficiente para poder brindarle un tratamiento adecuado. La evaluación clínica (Pulmonary Score PS⁷) basada en la experiencia no siempre determina con exactitud el grado de obstrucción de la vía aérea, por lo que se ha propuesto utilizar la espirometría;⁸ sin embargo, esto requiere personal capacitado para realizarla y para interpretar los resultados.

La evaluación precisa de la inflamación de la mucosa puede permitir monitorizar el progreso de la enfermedad, valorar la respuesta al tratamiento y decidir la atención necesaria. Se propone la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) como herramienta para cuantificar y tal vez graduar la inflamación de la vía aérea inferior.^{9,10} Si la FENO realmente traduce inflamación bronquial, el clínico podrá apoyarse en esta medición para decidir el egreso de un paciente del Servicio de Urgencias en forma temprana y correcta, con mínimo riesgo de recidiva.

El óxido nítrico es un radical libre que se produce en las células endoteliales de la pared bronquial como parte intrínseca del proceso inflamatorio. Es un gas altamente lipofílico^{11,12} que se sintetiza a partir del

aminoácido L-arginina por la acción de la óxido-nítrico sintetasa (ONS) en diferentes células. El óxido nítrico se mide analizándolo en el aire espirado por el paciente. La técnica de medición de la FENO se ha estandarizado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS).¹³

El control a largo plazo de un paciente luego de una crisis asmática, se realiza con glucocorticoides inhalados, con antileucotrienos (ARLT) y B-agonistas de acción prolongada. Se ha demostrado que el tratamiento con esteroide inhalado debe durar al menos tres meses para reducir al mínimo la broncoconstricción y evitar la reestructuración de la vía respiratoria.^{14,15} La medición de la FENO puede ser útil para acortar el tiempo de tratamiento domiciliario y con ello, abatir costos y posibles efectos adversos del tratamiento.^{9,10,16} La medición de la FENO también puede predecir una posible recaída¹⁶⁻¹⁸ y la necesidad de continuar el tratamiento o agregar otro medicamento hasta lograr control de los síntomas.

Aunque hay artículos que relaciona el óxido nítrico con asma,¹⁹⁻²³ pocos tienen un diseño adecuado y un rigor metodológico aceptable que permita recomendar el uso cotidiano de la medición de la FENO. Es necesario reevaluar la utilidad del FENO en un trabajo metodológicamente sólido para comprobar la importancia de medirlo en el tratamiento y seguimiento cotidiano del niño con crisis asmática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Revisión sistemática de prueba diagnóstica

Revisión y análisis de la literatura: Se buscaron todas las publicaciones que estudian la validez de la FENO para el diagnóstico de inflamación bronquial y respuesta al tratamiento de niños asmáticos con edades de seis a 18 años.

Criterios de inclusión: Estudios de prueba diagnóstica para evaluar la utilidad del FENO en pacientes asmáticos de seis a 18 años.

Criterios de exclusión: Estudios de prueba diagnóstica de pacientes adultos y niños, cuyos resultados no permitieron cuantificar los datos de la población pediátrica. Estudios que no evaluaron la utilidad de la FENO en el niño asmático. Publicaciones que evaluaron la utilidad de la FENO en otras patologías o revisiones narrativas basadas en la opinión de algún experto.

Instrumento de Medición: Una vez seleccionados los estudios, un revisor los analizó y completó las variables del formulario de recolección de datos, ²⁴ puente entre lo que informaron los investigadores de los estudios primarios y lo que informó el revisor. De este formulario de recolección de datos surgió el análisis.

El nivel de evidencia y grado de recomendación se evaluó mediante la clasificación de la USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force), sistema caracterizado por sencillez, factibilidad y adecuada calidad al calificar la evidencia y graduar las recomendaciones. ²⁵

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las bibliotecas virtuales, términos MeSH utilizados y los 52 artículos encontrados en la búsqueda inicial.

Cuadro 1. Búsqueda Inicial

Biblioteca	Términos MeSH utilizados	Núm. de artículos
PubMed	utility FENO AND asthma	7
PubMed	validity FENO AND asthma	2
PubMed	sensibility FENO AND asthma	0
PubMed	specificity FENO AND asthma	31
Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	6
Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma AND niños	1
SciELO	óxido nítrico exhalado	5
SciELO	óxido nítrico exhalado AND niños	0

De las 52 publicaciones, sólo ocho cumplieron los criterios de inclusión y se muestran en el Cuadro 2.

Ciprandi G et al. evaluaron 280 niños en quienes se midió hiperreactividad bronquial luego de una prueba “reto” o “provocación” con metacolina. La sensibilidad y especificidad de la FENO para detectar hiperreactividad bronquial fueron del 81.7% y del 88.7% respectivamente.

Motomura Ch et al. estudiaron el efecto de la edad en la relación FENO e hiperreacción bronquial (HRB) (Hyperresponsiveness in Asthmatic Children HRAC) en 267 pacientes asmáticos. Se realizó una prueba “reto” con un estímulo directo con acetilcolina más solución salina nebulizada y se encontró que la FENO se eleva con la edad en niños sanos debido al crecimiento de los pulmones y al aumento de la superficie de la vía aérea.

Sivan Y, et al. estudiaron 150 niños con sintomatología sugestiva de asma. Se les midieron la FENO, espirometría y porcentaje de eosinófilos en esputo al momento de la primera evaluación; se siguieron observando por 18 meses para definir quiénes desarrollaron la enfermedad. Se encontró que la medición de la FENO tiene una sensibilidad del 86%, especificidad del 89%, valor predictivo positivo del 92% y valor predictivo negativo del 80%. La asociación de FENO y el porcentaje de eosinófilos en esputo dieron los mejores resultados.

Li AM, et al., estudiaron 50 niños con asma estable, en tratamiento con esteroide inhalado (Inhaled Corticosteroids ICS). Se redujeron a la mitad las dosis de los corticosteroides cada ocho semanas y se midieron la FENO, espirometría y esputo antes de cada reducción. Se encontraron diferencias significativas en el nivel de la FENO en la visita previa a la exacerbación comparados con el basal. Se vio lo mismo con el porcentaje de eosinófilos sin diferencias significativas en el género y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VFE1) (FEV1 forced expiratory volumen in 1 second). El área bajo la curva para la FENO como *predictor de exacerbación asmática* fue significativa en 0.81 con un CI 95% (0.69-0.91), $p=0.002$

Fritsch M, et al. evaluaron 47 niños con asma de leve a moderada. Aleatoriamente un grupo al que le midieron la FENO ($n=25$) y un grupo testigo ($n=22$); este último fue tratado según las guías actuales de tratamiento del asma; el otro grupo recibió lo mismo, pero además se ajustó el tratamiento basado en los resultados de la medición de la FENO. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la frecuencia de las exacerbaciones, en incremento de los ciclos de esteroide oral; en aumento de consultas no programadas; en incremento de la severidad de los síntomas o de un descenso del VFE1 de más del 10% del predicho. El punto de corte para la FENO antes de una exacerbación que mostró mayor sensibilidad y especificidad fue 22.9 ppb, con una sensibilidad de 80%, especificidad del 69% y VPP de 53% para exacerbación asmática en el niño.

Vahlkvist S, et al., realizaron medidas diarias domiciliarias de la FENO y espirometría durante la temporada natural de exposición al polen del abedul a once niños con asma y alergia. La FENO se elevó conforme aumentó la cantidad de polen, no así PEFR y el VFE1.

Miraglia del Giudice M, et al. realizaron una prueba “reto” con metacolina a 37 niños con asma leve intermi-

Cuadro 2. Artículo, Autores, Diseño de Estudio, Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación de cada Publicación

Artículo	Autores	Diseño de estudio	*NE y GR
Exhaled Nitric Oxide in Children with Allergic Rhinitis and / or Asthma: A Relationship with Bronchial Hyperreactivity	Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M.	Transversal de Prueba Diagnóstica	II-3 B
Effect of Age on Relationship Between Exhaled Nitric Oxide and Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Children	Motomura Ch, Odajima H, Tezuka J, Murakami Y, Kando N, Taba N.	Transversal de Prueba Diagnóstica	II-3 B
The Use of Exhaled Nitric Oxide in the Diagnosis of Asthma in School Children	Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R	Cohorte prospectiva con estudio de prueba diagnóstica	II-2 B
Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma	Li AM, Tsang TW, Lam HS, Sung RY	Cohorte prospectiva con intervención realizado en dos fases	II-2 B
Exhaled Nitric Oxide in the Management of Childhood Asthma: A Prospective 6-Months Study	Fritsch M, Uxa S, Horak JrF, Dehlink E, Frisher T.	Ensayo clínico controlado	I B
Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure	Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K, Bisgaard H.	Cohorte	II-2 B
Fractional Exhaled Nitric Oxide, Lung Function and Airway Hyperresponsiveness in Naïve Atopic Asthmatic Children	Miraglia del Giudice M, Brunese F, Piacentini G, Pedulla M.	Transversal de Prueba Diagnóstica	II-3 C
Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control	Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth	Cohorte	II-2 B

*NE y GR: Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación

tente y se les midió función pulmonar. Se encontró una correlación significativa entre la FENO y el VFE1 ($r = 0.468$, $p < 0.0059$) y entre la FENO y el VEF1 en 25 a 75% de la capacidad vital (CV) ($r = 0.439$, $p = 0.0098$).

Delgado-Corcoran C, et al. evaluaron 30 niños con asma. La FENO fue diferente entre asma leve, moderada y grave. La diferencia entre asma leve y moderada fue significativa ($p = 0.002$) y entre leve y grave ($p = 0.015$) pero no entre moderada y grave ($p = 0.280$). La FENO fue correlacionada significativamente con la severidad del asma ($r = .44$, $p = .001$).

Se valoró la posibilidad de ensamblar un meta-análisis, pero los estudios están enfocados a objetivos tan diversos y con poblaciones de estudio expuestas a distintos fármacos (como esteroides y β -agonistas) y en distintas condiciones, o evolución de la enfermedad que no se pudieron combinar los datos estadísticos provenientes de los estudios en esta revisión.

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

Los tres artículos con diseño de estudio de prueba diagnóstica utilizan una prueba “reto” con un estímulo directo para provocar HRB; sin embargo, sus objetivos, así como

el tamaño y tipo de población son diferentes, lo que explica la discordancia en sus resultados. Por otro lado, en la vida cotidiana existen a menudo estímulos indirectos, por ejemplo el ejercicio, que también pueden producir HRB y su relación con la FENO no ha sido estudiada.

Sivan Y, et al. refieren la utilidad de medir la FENO en el diagnóstico temprano de asma en niños en quienes el diagnóstico no es claro. Este estudio fue realizado en pacientes con sintomatología sugestiva y no con diagnóstico establecido, lo que eleva la prevalencia de falsos positivos y reduce la especificidad de la prueba (44 pacientes con FENO elevado no desarrollaron asma).

Medir la FENO puede ser útil para predecir recaídas en el niño asmático y tratarlas tempranamente según Li AM, et al. Esta es la única cohorte en niños que estudia la utilidad de la FENO en el esquema de reducción de esteroide inhalado (seguimiento).

Se requieren más investigaciones que apoyen esta afirmación y que además provean una recomendación más contundente, ya que en esta cohorte existe moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios (II-2 B).

Delgado-Corcoran C, et al. aceptan que el VFE1 refleja cambios en el calibre de la vía aérea y por lo tanto, informa

sobre la respuesta a la terapia con β -agonistas, mientras que la FENO refleja inflamación y por ende, la respuesta a esteroides inhalados. Una limitante de este estudio es que sólo 15 pacientes fueron vistos más de una vez (seguimiento pobre). Si se hubiera seguido a los participantes en más consultas en el estudio, el resultado además de tal vez cambiar, sería más contundente.

En esta revisión sistemática de prueba diagnóstica, el único artículo con un nivel de evidencia I *no recomienda* el uso cotidiano de la FENO como predictor de recaídas en el paciente bajo control con medicamentos inhalados luego de haber sufrido una crisis. Los niveles bajos de FENO luego de la terapia con esteroides inhalados no reflejan por completo ausencia de edema en la vía aérea. Estos niveles bajos pueden ser consecuencia de los cambios en la expresión de la ONS.

Existe evidencia que podría permitir inferir que la FENO de un paciente en crisis asmática estaría por arriba de las 30 ppb a su ingreso a urgencias, sobre todo si su crisis es moderada o grave (Ciprandi G, et al.). Sin embargo, *aún no hay publicaciones que evalúen la utilidad de la FENO en niños durante una crisis asmática*. Si se demuestra su utilidad permitirá evaluar la inflamación bronquial al inicio de la terapia de rescate y valorar si existen cambios sustantivos posteriores a ésta, ayudando así a los métodos convencionales en la decisión de egreso temprano y correcto del niño con crisis asmática en los Servicios de Urgencias.

La duración del tratamiento y la predicción de recaídas (control ambulatorio), también requieren nuevos proyectos, ya que hay discordancia en los resultados de los investigadores. Es necesario que las nuevas publicaciones tengan mejor nivel de evidencia (Ensayos Clínicos Controlados) y que sus resultados sean confiables y recomendables (I A) a fin de alentar al pediatra a que integre a su práctica cotidiana la medición de la FENO en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento óptimos del niño asmático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1998.
- Halfon N, Newacheck PW: Trends in the hospitalization for acute childhood asthma, 1970-84. *Am J Public Health*. 1996;76:1308-11.
- Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N: A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child*. 1994;70:174-8.
- Departamento de Bioestadística y archivo clínico. Instituto Nacional de Pediatría. 2010.
- Vázquez García R, Huerta López José G, Pedroza A, Acosta Bastidas M. Tratamiento de la crisis asmática en niños. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2004;13(3):109-19.
- Ceruti E. Asma bronquial. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Rosselot J, ED. *Pediatría. 4ª Vol 1*. Santiago Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltd.; 1991. p. 898-996.
- Smith SR, Baty JD, Hodge D 3er. Validation of the pulmonary score: An asthma severity score for children. *Acad Emerg Med*. 2002;9(2):99-104.
- McFadden E, Kiser R, DeGroot W. Acute bronchial asthma, relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med*. 1975;288:221-5.
- 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.
- Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(7):831-6
- Moncada S, Higgs E, Hodson HF, Knowles RG, López-Jaramillo P, McCall T et al. The L-Arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329:2002-12.
- Foresti R, Motterlini R. The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of celular homeostasis. *Free Radic Res*. 1999;31:459-75.
- ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am Respir Crit Care Med*. 2005;171: 912-30.
- National Asthma Education & Prevention Program; Expert Panel report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2002.
- Childhood Asthma Management Program research Group: Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054-63.
- Pijnenburg MW, Hoffhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005;60:215-8.
- 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.
- Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002;19:1015-9.
- Alving K, Weitzberg E, Lunberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*. 1993 6:1268-70.
- Kharatinov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne MD. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatics patients. *Lancet*. 1994;343:133-5.
- Perpiñá Tordera M, de Diego Damiá A, Compte Torrero L. Aportación del estudio del óxido nítrico en el asma del adulto. *Arch Bronconeumol*. 2001;37(4):8-14.

22. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur J Respir.* 2000;162:781-92.
23. Kharatinov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev.* 1999;68:212-8.
24. Meave Cueva LG, Ortíz Hernández AA, Llamosas Gallardo B, Díaz García L. Medición del Óxido Nítrico Exhalado en Niños con Crisis Asmática: Revisión Sistemática. Tesis para obtener el título de especialista en urgencias pediátricas. INP-UNAM 2011.
25. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. For the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20(3S):21-35.

