



Original

Óxido nítrico exhalado en niños menores de 4 años con bronquitis de repetición

Inés de Mir Messa*, Antonio Moreno Galdó, Nicolás Cobos Barroso, Silvia Gartner, Carlos Martín De Vicente y Santos Liñán Cortés

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de febrero de 2009

Aceptado el 2 de abril de 2009

On-line el 6 de junio de 2009

Palabras clave:

Marcadores de inflamación bronquial

Óxido nítrico exhalado

Niños

Bronquitis

Sibilantes recurrentes

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio ha sido valorar la inflamación bronquial en niños preescolares con bronquitis de repetición, mediante la determinación del óxido nítrico exhalado.

Pacientes y métodos: Se incluyó en el estudio a pacientes menores de 4 años con antecedentes de 3 episodios de sibilantes en el último año ($n = 63$), así como un grupo control ($n = 30$). Se determinó el óxido nítrico exhalado mediante la técnica de recogida *off-line*, con respiración espontánea a volumen corriente con mascarilla, recogida en bolsa de Mylar.

Resultados: El grupo con bronquitis presentó como media una fracción de óxido nítrico en aire exhalado (FE_{NO}) más elevada (media \pm desviación estándar: $5,3 \pm 1,3$ ppb) que el grupo control ($4,6 \pm 1,1$) ($p = 0,02$). Hubo una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre el grupo control y los niños con bronquitis que no recibían corticoides inhalados, pero no con los que sí los recibían. Se observó una relación con el número de eosinófilos en sangre, de forma que los que tenían valores más elevados ($> 400/\mu l$) presentaban concentraciones de FE_{NO} más altas ($p < 0,01$). No se apreció relación entre la FE_{NO} y el hecho de tener una prueba de provocación bronquial positiva a la metacolina. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante más de 20 meses. No hubo diferencias significativas ($p = 0,36$) en el valor inicial de la FE_{NO} entre los pacientes que posteriormente presentaron sibilancias transitorias ($5,2 \pm 0,98$ ppb), infrecuentes ($5,6 \pm 1,5$ ppb) o frecuentes ($4,8 \pm 1,34$ ppb).

Conclusiones: Los niños menores de 4 años afectados de bronquitis sibilantes de repetición en fase asintomática presentan una discreta elevación de la FE_{NO} , con una amplia superposición de valores con el grupo control.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Exhaled Nitric Oxide in Children Under 4 Years of Age With Recurrent Bronchitis

ABSTRACT

Keywords:

Markers of bronchial inflammation

Exhaled nitric oxide

Preschool child

Bronchitis

Recurrent wheezing

Background: The objective of the study was to assess bronchial inflammation in preschool children with recurrent bronchitis by measuring exhaled nitric oxide.

Patients and Methods: The study included patients under 4 years of age with at least 3 episodes of wheezing in the past year ($n = 63$) and a control group ($n = 30$). Exhaled nitric oxide was measured in samples collected offline during spontaneous tidal breathing with a face mask and stored in Mylar balloons.

Results: The fractional exhaled nitric oxide concentration (FE_{NO}) was higher in the group with bronchitis (mean [SD], $5.3 [1.3]$ parts per billion [ppb]) than in the control group ($4.6 [1.1]$ ppb) ($P = .02$). There was a significant difference between the control group and children in the bronchitis group not treated with inhaled corticosteroids ($P < .05$), but not between controls and corticosteroid-treated patients. A relationship with eosinophil count was observed in that those with higher counts ($> 400 \#mL$) had higher FE_{NO} levels ($P < .01$). No relationship was observed between FE_{NO} and a positive methacholine challenge test. Follow-up lasted at least 20 months. The initial FE_{NO} level did not differ significantly according to whether patients were subsequently transient, infrequent, or frequent wheezers ($5.2 [0.98]$ ppb, $5.6 [1.5]$ ppb, and $4.8 [1.34]$ ppb, respectively; $P = .36$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandezdemir@gmail.com (I. de Mir Messa).

Conclusions: In children under 4 years of age with recurrent wheezing bronchitis who were asymptomatic at study entry, a small increase in FE_{NO} was observed although there was a good deal of overlap with the control group.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años numerosos estudios han establecido la utilidad de la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (FE_{NO}) como primer marcador no invasivo de inflamación eosinofílica de las vías aéreas^{1,2}, y se han desarrollado dispositivos que permiten su utilización en la práctica clínica diaria³⁻⁵. Se ha confirmado su utilidad en niños mayores y adultos como herramienta diagnóstica en el asma y como instrumento para controlar el cumplimiento y la respuesta al tratamiento de los pacientes⁶⁻⁸. Además, se ha estandarizado su medición, mediante una normativa de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS)⁹. Esta guía incluye recomendaciones prácticas para la determinación de la FE_{NO} en lactantes y preescolares, aunque en este grupo de edad la técnica no está estandarizada.

En los lactantes y preescolares no colaboradores existen dificultades técnicas para la recogida del aire exhalado, por lo que disponemos de menos información respecto a su utilidad en estos niños, en los que las bronquitis sibilantes de repetición tienen una prevalencia muy elevada¹⁰. Aproximadamente uno de cada 3 niños presenta al menos un episodio de bronquitis con sibilantes antes de los 3 años, y la prevalencia acumulada de bronquitis sibilantes a los 6 años de edad es del 50%^{11,12}.

El asma es un síndrome con un espectro clínico variable, caracterizado por la inflamación de las vías aéreas, según la definición de la Global Initiative for Asthma (GINA)¹³. Sin embargo, no se conoce bien la naturaleza de la inflamación en los lactantes y preescolares, e incluso algunos de ellos podrían no presentarla¹⁴, por lo que es difícil realizar el diagnóstico de asma en niños preescolares. Por este motivo, un documento de consenso reciente sobre el manejo de los lactantes y preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes¹⁵ recomienda utilizar un enfoque descriptivo basado en los síntomas, y no aplicar el término "asma" a estos niños, ya que no hay evidencias claras de que la fisiopatología de las bronquitis sibilantes recurrentes a esta edad sea similar a la del asma de los niños mayores y adultos.

Debido a estas dificultades, sería de gran utilidad disponer de una prueba diagnóstica que permitiera distinguir qué niños de esta edad presentan o desarrollarán asma eosinofílica y tendrán más probabilidades de responder al tratamiento con corticoides inhalados.

Baraldi et al¹⁶ fueron los primeros en describir que los lactantes con bronquitis recurrentes tenían un valor de FE_{NO} significativamente elevado durante una exacerbación aguda, comparados con los controles sanos y con lactantes con un primer episodio de bronquitis sibilante inducido por virus. Posteriormente se han publicado algunos estudios que han encontrado valores elevados de FE_{NO} en lactantes y preescolares con bronquitis sibilantes, comparados con niños sanos, particularmente en aquéllos con una predisposición atópica¹⁷⁻²⁰.

Con estos antecedentes, nos planteamos los siguientes objetivos: determinar la FE_{NO} mediante un método de recogida *off-line*, con respiración a volumen corriente, en un grupo de niños de corta edad (<4 años) afectados de bronquitis sibilantes de repetición, fuera de los episodios de exacerbación, para valorar si presentan un aumento de la FE_{NO} comparados con un grupo de niños sanos de la misma edad, lo que indicaría la presencia de inflamación bronquial eosinofílica persistente. Asimismo, nos planteamos analizar las variables que podrían influir en las

concentraciones de FE_{NO} en estos niños, y valorar si los valores iniciales de FE_{NO} podrían predecir qué niños evolucionarán con bronquitis sibilantes persistentes.

Pacientes y métodos

Pacientes

Para la realización del estudio se incluyó de forma consecutiva a 63 pacientes, de entre 8 meses y 3 años y 11 meses de edad, que hubieran presentado durante el último año 3 o más episodios de bronquitis aguda sibilante, diagnosticada por un médico (grupo bronquitis). Se entendió por bronquitis aguda sibilante la presencia de un cuadro agudo de tos acompañado de sibilantes a la auscultación, con o sin signos de dificultad respiratoria, siempre que se hubiera administrado tratamiento con un broncodilatador. Se admitió que hasta un tercio de los niños siguiesen tratamiento con corticoides inhalados. Se excluyó a los afectados de enfermedades crónicas pulmonares (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, etc.) o cardiovasculares, y a aquéllos con antecedentes de prematuridad.

Asimismo se estudió a un grupo de niños sanos (grupo control) que habían nacido a término y que carecían de antecedentes familiares y personales de atopia. Esta muestra procedía de la población sana que acudía a visitas de control en un área básica de salud de la periferia de Barcelona.

Se realizó el siguiente cálculo para determinar el tamaño de muestra necesario: a partir de los datos de la literatura médica, se estimó que la media del valor de FE_{NO} del grupo control debía de estar alrededor de 5,6 ppb¹⁶. Se consideró un resultado clínicamente significativo una diferencia en la FE_{NO} entre el grupo control y el grupo de pacientes con sibilantes de 2,5 ppb. Asumimos una desviación estándar de 3. Teniendo en cuenta un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,10 y una hipótesis unilateral, se necesitan 26 pacientes en cada grupo. Contando con un 15% de pérdidas, harían falta 30 niños en cada grupo. Dado que en el grupo bronquitis se incluyó a niños con y sin tratamiento con corticoides inhalados, para permitir la comparación de ambos subgrupos con el grupo control se pensó en incluir al menos a 60 niños en el grupo bronquitis.

En los pacientes del grupo bronquitis se determinó la FE_{NO} en fase estable, fuera de los episodios de agudización, siempre y cuando no hubiesen presentado bronquitis ni otra infección respiratoria en las 3 semanas previas a la medición. En los niños del grupo control se requirió que no hubiesen presentado una infección respiratoria de las vías altas en las 3 semanas anteriores.

Se recogió en la anamnesis la existencia de antecedentes familiares de atopia y de tabaquismo pasivo, así como otros factores de riesgo de bronquitis recurrentes. A los niños con bronquitis de repetición se les aplicó el siguiente protocolo de estudio clínico, que forma parte del estudio de su enfermedad de base: hemograma con recuento del número total de eosinófilos, determinación de inmunoglobulina E (IgE) total y específica frente los neuroalérgenos *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, caspa de gato, *Alternaria*, *Parietaria* y olivo, y pruebas cutáneas (de punción) frente a los neuroalérgenos habituales en nuestro medio (ácaros, epitelio de perro y caspa de gato, olivo, *Parietaria*, gramíneas, árboles). Asimismo, se realizó

a todos una prueba de provocación con metacolina, con la técnica de auscultación traqueal modificada²¹.

Con posterioridad se realizó un seguimiento clínico prospectivo de los pacientes para diferenciar 2 grupos: los que continuaban presentando bronquitis sibilantes y los que habían dejado de presentarlas. De esta forma, tras el seguimiento se clasificó a los pacientes en los grupos de bronquitis sibilantes transitorias (ningún episodio de bronquitis en el último año), bronquitis sibilantes infrecuentes (≤ 3 episodios/año) y bronquitis sibilantes frecuentes (> 3 episodios/año).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica local, y la inclusión de los niños se hizo previa información y consentimiento de los padres por escrito.

Métodos

Se determinó la FE_{NO} mediante una técnica *off-line*, recogiendo el aire exhalado en una bolsa Mylar, cuyo contenido se analizó posteriormente. Para la recogida del aire exhalado utilizamos el sistema DeadSpace Discard Bag Collection and Sampling Kit (BSK 01400; Sievers Instruments, Inc., Boulder, Co, EE.UU.). Este sistema se adapta a las recomendaciones de la ATS/ERS⁹ para la determinación de óxido nítrico (NO) *off-line*, e incluye los siguientes elementos (fig. 1): a) un filtro cero para NO, que permite una inspiración de aire libre de NO, con lo que se evita la contaminación ambiental; b) un manómetro para controlar la presión espiratoria; c) una bolsa Mylar de recogida, de 1,5 l de capacidad, impermeable a los gases del exterior e inerte para el NO, y equipada con una válvula antirreflujo; d) una válvula para facilitar la circulación del aire por el sistema, que al abrirse permite su paso hacia la bolsa, y e) un filtro antibacteriano y antivírico de un solo uso, al que se conectó una mascarilla con



Figura 1. Dispositivo para la recogida del aire exhalado para la determinación del óxido nítrico *off-line*.

tabique nasal (Rudolf Face Masks; Pediatric Small 7970 #2, Hans Rudolf, Inc., Mi, EE.UU.) para evitar la contaminación del aire exhalado con NO nasal.

El dispositivo proporciona una resistencia fija que hace que durante la espiración la presión varíe según el esfuerzo del niño entre 5 y 25 cmH₂O, lo que, con el diseño del sistema, supondría un flujo espiratorio entre 50 y 125 ml/s²². Ya que a los niños pequeños no es posible enseñarles a mantener un flujo espiratorio constante, la recogida de la muestra se realiza durante la respiración a volumen corriente, y se obtiene un flujo espiratorio variable que oscila entre 0 ml/s (justo antes de iniciar la espiración) y 125 ml/s. La presión espiratoria superior a 5 cmH₂O ayuda a cerrar el paladar blando, lo que evita la contaminación del aire procedente de las vías respiratorias altas.

Antes de realizar la medición se limpiaban las bolsas de recogida aspirando el gas de su interior mediante la bomba de vacío del analizador, rellenándolas de gas libre de NO (oxígeno medicinal) y aspirando de nuevo el gas con la bomba de vacío.

Para la recogida de la muestra, se sentaba al niño en brazos de su madre o padre y, tras colocarle la mascarilla facial sobre la boca y la nariz, se le permitía realizar 5-10 respiraciones a volumen corriente a través del filtro cero. A continuación, mientras el niño mantenía un patrón respiratorio estable, se abría la válvula para recoger en la bolsa el aire espirado durante 15-45 s (volúmenes aproximados de 50 a 300 ml).

El NO del aire recogido en las bolsas se midió mediante un analizador de quimioluminiscencia (LR2000, Logan Research, Rochester, Reino Unido), conectando la bolsa Mylar a una línea de teflón del medidor de NO. Se realizó la medición del NO en la fase de nivel estable o meseta. El analizador se calibró diariamente con una bombona de NO de 110 ppb.

Se recogieron 2 muestras por niño, que se medían en las 2 h siguientes a su toma. Para cada paciente se tomó como valor de NO la media de los valores obtenidos en la medición de las 2 bolsas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa Medcalc[®] versión 9.0.1.0. Para estudiar la normalidad de la distribución de las variables se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para realizar las comparaciones entre 2 grupos, si seguían una distribución normal, se aplicó el test de la t de Student para datos no emparejados. De lo contrario, se aplicó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Para comparar 3 o más grupos se utilizó el análisis de la variancia de una vía, seguido del test de Bonferroni, o el test de Kruskal-Wallis si las variables no seguían una distribución normal. La comparación entre las variables cualitativas se efectuó mediante el test de χ^2 . Se estudió la relación entre variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los resultados se expresan como media y desviación estándar. Se han considerado significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se pudo determinar la FE_{NO} en 25 de los 30 niños del grupo control y en 62 de los 63 del grupo de pacientes con bronquitis de repetición. En los 6 niños en que no se consiguió medir fue debido a la falta de colaboración para la realización de la prueba (llanto intenso).

Los niños del grupo bronquitis tuvieron una edad media (\pm desviación estándar) de $25,3 \pm 11,5$ meses, y los del grupo control, de $22,1 \pm 12,2$ meses. Los grupos no difirieron en cuanto a sus características basales (tabla 1): edad, sexo, peso al

Tabla 1
Comparación de las características basales de los grupos control y bronquitis

	Grupo control (n = 25)	Grupo bronquitis (n = 62)	p
Edad (meses)	22,1 ± 12,2	25,3 ± 11,5	0,24
Sexo: varones/mujeres	15/10	44/18	0,46
Peso al nacer (g)	3.203,1 ± 442,1	3.162,8 ± 528,6	0,74
Edad gestacional (semanas)	39,3 ± 1,6	39,2 ± 1,3	0,72
Tabaquismo pasivo	9 (36%)	39 (63%)	0,04

Valores expresados como media ± desviación estándar, o número de casos (porcentaje).

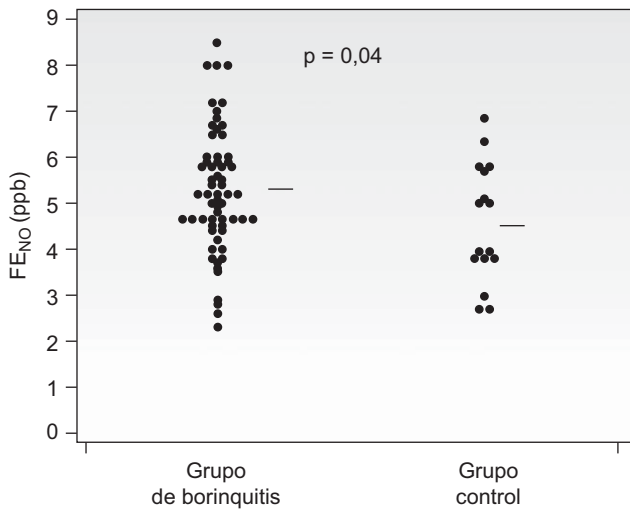


Figura 2. Comparación de los valores de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) entre el grupo de pacientes con bronquitis de repetición y el grupo control (las líneas horizontales representan los valores medios).

nacimiento y edad gestacional. La proporción de niños expuestos al tabaco en su domicilio fue mayor en el grupo bronquitis (63%) que en el control (36%) ($p = 0,04$).

El valor de la FE_{NO} fue mayor en el grupo bronquitis ($5,3 \pm 1,3$ ppb) que en el de niños sanos ($4,6 \pm 1,1$ ppb) ($p = 0,02$), aunque hubo una amplia superposición de valores (fig. 2).

Al considerar el valor de la FE_{NO} en los pacientes del grupo bronquitis separando los que recibían tratamiento con corticoides inhalados ($4,9 \pm 1,4$ ppb) de los que no lo recibían ($5,4 \pm 1,3$ ppb), únicamente en estos últimos el valor del FE_{NO} fue superior al del grupo control (fig. 3).

En el grupo control de niños sanos el valor de la FE_{NO} no tuvo relación con la edad de la niños ($r = -0,09$; $p = 0,65$), el peso al nacimiento ($r = -0,28$; $p = 0,18$), la edad gestacional ($r = -0,21$; $p = 0,32$), ni con la exposición al humo de tabaco en el domicilio ($p = 0,2$). El valor de FE_{NO} fue más elevado en las niñas sanas [$5,3$ ppb (DE 0,7)] que en los niños sanos [$4,1$; (DE 1,1)], ($p = 0,006$).

En el grupo de pacientes con bronquitis de repetición, la FE_{NO} no se relacionó con la edad ($r = 0,24$; $p = 0,06$), la edad gestacional ($r = -0,1$; $p = 0,44$) y el peso al nacer ($r = 0,02$; $p = 0,89$). A diferencia del grupo de niños sanos, no hubo relación entre el sexo y la FE_{NO} . Tampoco hubo relación entre la FE_{NO} y la presencia de antecedentes familiares de asma, la exposición al humo del tabaco o el número de crisis de bronquitis agudas presentadas en el último año (tabla 2).

Los niños del grupo bronquitis con una concentración de IgE de 100 U/ml o superior tuvieron un valor ligeramente más elevado de FE_{NO} (5,99 ppb) que los niños con una concentración menor de

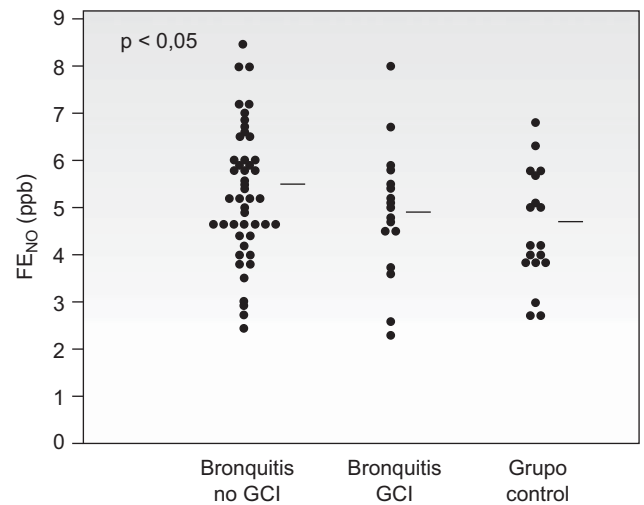


Figura 3. Comparación de los valores de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) en los pacientes con bronquitis sibilantes según recibieran o no tratamiento con corticoides inhalados (GCI) en el momento de realizar la prueba (las líneas horizontales representan los valores medios).

100 U/ml (5,13 ppb), en el límite de la significación estadística ($p = 0,052$), y aquéllos con un recuento de eosinófilos de 400/ μ l o más presentaron una cifra más elevada de FE_{NO} (6,21 ppb) que los niños con un recuento inferior ($p = 0,01$).

En 7 pacientes las pruebas cutáneas a neuroalérgenos o la IgE específica fueron positivas. La mediana del valor de FE_{NO} fue ligeramente superior (6,7 ppb) que en el grupo en que estas pruebas fueron negativas (5,2 ppb), pero sin ser la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,12$).

En los niños con bronquitis de repetición se midió la hiperrespuesta bronquial mediante el método de la PCwheeze (PCw). No hubo diferencias significativas en la FE_{NO} entre el grupo que presentó hiperrespuesta bronquial ($PCw < 6$ mg/ml) y el que no la presentó ($PCw \geq 8$ mg/ml).

Se completó un seguimiento de 20 meses o superior en 49 de los 62 pacientes. En el resto no fue posible por cambios de domicilio, o porque no acudieron a los controles y resultó imposible establecer contacto con ellos. El tiempo medio de seguimiento fue de 28,6 meses (rango: 21,6-41,8), y la edad media tras el seguimiento, de 53,8 meses (rango: 35-90). Tras el seguimiento 16 pacientes (32,7%) no habían tenido episodios de bronquitis en el último año (sibilantes transitorios), 23 (46,9%) habían tenido de uno a 3 episodios (sibilantes infrecuentes) y 10 (20,4%) habían presentado 3 o más episodios (sibilantes frecuentes).

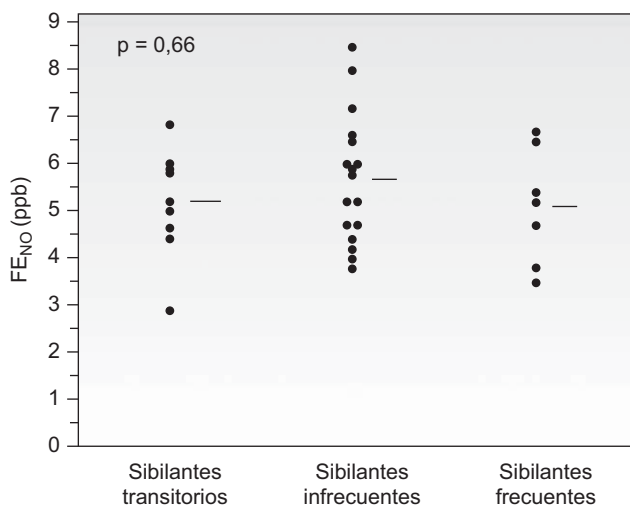
No hubo diferencias significativas ($p = 0,36$) en el valor inicial de la FE_{NO} entre los pacientes que posteriormente fueron sibilantes transitorios ($5,2 \pm 0,98$ ppb), infrecuentes ($5,6 \pm 1,5$ ppb) o frecuentes ($4,8 \pm 1,34$ ppb). Resultados similares se obtuvieron al

Tabla 2Comparación de los valores de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) con las diferentes variables en el grupo de pacientes con bronquitis de repetición

	FE _{NO}	FE _{NO}	p
Sexo	Varones (n = 44): 5,45 ± 1,4	Mujeres (n = 18): 4,89 ± 1,1	0,150
Antecedentes familiares de asma	No (n = 37): 5,25 ± 1,5	Sí (n = 25): 5,32 ± 1,17	0,851
Tabaquismo pasivo	No (n = 23): 5,65 ± 1,3	Sí (n = 39): 5,06 ± 1,3	0,098
Madre fuma en el embarazo	No (n = 47): 5,23 ± 1,2	Sí (n = 14): 5,26 ± 1,7	0,937
N.º de eosinófilos	< 400/µl (n = 51): 5,08 ± 1,24	≥ 400/µl (n = 11): 6,21 ± 1,4	0,01
Inmunoglobulina E	< 100 U/ml (n = 51): 5,13 ± 1,3	≥ 100 U/ml (n = 11): 5,99 ± 1,4	0,052
Prueba de broncoprovocación (PCw)	PCw ≥ 8 mg/ml (n = 20): 5,59 ± 1,4	PCw ≤ 6 mg/ml (n = 42): 5,13 ± 1,3	0,212
N.º de episodios de bronquitis en el último año	3-5 (n = 27): 5,19 ± 1,2	6-9 (n = 28): 5,39 ± 1,4 ≥ 10 (n = 7): 5,25 ± 1,7	0,871

Valores expresados como media (desviación estándar).

PCw: PCwheeze.

**Figura 4.** Comparación de los valores iniciales de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) en los pacientes con bronquitis sibilantes recurrentes según se clasificaran sus episodios en el seguimiento posterior como bronquitis sibilantes transitorias, bronquitis sibilantes infrecuentes (1 a 3 episodios de bronquitis en el último año) o bronquitis sibilantes frecuentes (> 3 episodios de bronquitis en el último año). Se incluye sólo a los pacientes que no recibían tratamiento con corticoides inhalados en el momento de la medición del FE_{NO}. Las líneas horizontales representan los valores medios.

considerar sólo a los pacientes que no recibían tratamiento con corticoides inhalados cuando se determinó la FE_{NO} ($p = 0,65$) (fig. 4). El valor inicial de la FE_{NO} no fue predictivo de la persistencia de los episodios de bronquitis sibilantes posteriores, ni al analizarla en el conjunto de pacientes (área bajo la curva de eficacia diagnóstica = 0,48; $p = 0,79$) ni al analizarla sólo en aquellos que no recibían tratamiento con corticoides inhalados (área bajo la curva de eficacia diagnóstica = 0,56; $p = 0,62$).

Discusión

En nuestro trabajo hemos demostrado que es posible realizar de una forma fiable la medición de la FE_{NO} en niños menores de 4 años no sedados, y hemos encontrado que los niños menores de 4 años con bronquitis sibilantes de repetición presentan un ligero incremento de la FE_{NO} con respecto a los sanos, aunque hubo una amplia superposición de valores entre ambos grupos. El valor de FE_{NO} no fue, por otro lado, predictivo de la persistencia de bronquitis con sibilantes.

La FE_{NO} pudo determinarse de forma satisfactoria en un porcentaje muy elevado de niños (el 98,5% de aquéllos con bronquitis sibilantes y el 86,5% de los controles sanos). Los niños afectados de bronquitis sibilantes están habituados a recibir

medicamentos inhalados mediante cámara espaciadora con mascarilla, y el aparato de recogida de muestras de FE_{NO} es similar a una cámara espaciadora. En cambio, los niños sanos nunca habían utilizado una cámara espaciadora, de modo que en algunos de ellos, al colocarles el aparato de toma de muestras, la reacción de rechazo fue mayor, con llanto que imposibilitó la realización de la prueba.

Los valores medios normales de FE_{NO} en nuestra serie (4,6 ppb) fueron similares a los encontrados por otros autores en estudios previos^{16,18,23}. En cambio, Franklin et al¹⁹, que compararon los métodos de respiración única *on-line* y de respiración a volumen corriente *off-line* en niños sanos, obtuvieron unos valores medios más elevados, de 23,2 y 13,8 ppb, respectivamente, lo que resalta la necesidad de disponer de valores propios de normalidad, dada la falta de estandarización de la técnica.

Aunque en el grupo de niños con bronquitis de repetición los valores de FE_{NO} fueron más elevados que en los niños sanos, hubo una superposición muy importante de valores entre ambos, lo que significa que la FE_{NO} no posee un valor discriminativo para diferenciar a los niños con bronquitis de repetición de los niños sanos, a diferencia de lo que se ha observado en trabajos efectuados en niños más mayores y en adultos, en quienes la FE_{NO} tiene una buena especificidad y sensibilidad para establecer el diagnóstico de asma^{6,24}. Esta superposición de valores también se ha observado en otros estudios realizados en lactantes y preescolares^{16,18,20}. Puede haber varias razones para ello. La FE_{NO} se considera un marcador no invasivo de la presencia de inflamación eosinofílica bronquial, pues tiene una buena correlación con el porcentaje de eosinófilos en las muestras de esputo inducido, lavado broncoalveolar y biopsia bronquial²⁵. En los últimos años, varios estudios en niños lactantes y preescolares que han utilizado estas técnicas parecen demostrar que en los primeros 2 años de vida no existe (o apenas existe) inflamación eosinofílica, que empezaría a aparecer a partir de los 3 años y estaría más claramente establecida a partir de los 5 años de edad^{14,26}. De acuerdo con esto, la ausencia de un claro aumento de la FE_{NO} en nuestro trabajo indicaría que la mayoría de los niños con bronquitis sibilantes recurrentes tendrían una inflamación bronquial de otro tipo (probablemente neutrofílica). En cualquier caso, sí observamos en nuestro trabajo una relación entre los valores de la FE_{NO} y los marcadores de inflamación eosinofílica, como el número de eosinófilos periféricos y la IgE total. Siete pacientes en quienes las pruebas cutáneas o el test radioalergo-sorbente fueron positivos tenían un valor de FE_{NO} superior (6,7 frente a 5,2 ppb), aunque las diferencias no fueron significativas, dado el escaso número de niños que reunían este requisito. Otros autores sí han encontrado un aumento significativo en lactantes con bronquitis recurrentes y antecedentes de atopia en relación con los lactantes con bronquitis recurrentes sin antecedentes de atopia, aunque también con una superposición importante entre los grupos²⁰.

Otra de las utilidades de la determinación de la FE_{NO} es que sirve de ayuda para controlar la evolución del asma y su tratamiento^{7,8}. En nuestro estudio los niños con bronquitis sibilantes de repetición que no tomaban corticoides inhalados tuvieron un valor de FE_{NO} superior al de los niños sanos, mientras que los que se hallaban en tratamiento con corticoides inhalados no presentaban diferencias con los niños sanos. Este dato, junto con lo comentado en relación con la atopia, indica que la medición del FE_{NO} podría tener utilidad para determinar qué lactantes están afectados de asma atópica o predispuestos a desarrollarla. Sin embargo, la gran superposición de valores encontrada en nuestro estudio y en trabajos previos limita esta utilidad.

Varios factores pueden limitar la validez y utilidad de la determinación de la FE_{NO} en los preescolares y lactantes:

- La contaminación por NO ambiental. La existencia de contaminación ambiental por NO a partir de concentraciones bajas, de 5-10 ppb, puede afectar la medición de la FE_{NO} en los niños pequeños²⁷. En nuestro caso, para evitar este problema, antes de la recogida de la muestra de aire exhalado los niños respiraban a través de un filtro cero de NO.
- La contaminación por NO nasal. Aunque hay autores que consideran que no es un factor importante porque los senos paranasales a esta edad están poco neumatizados y, por lo tanto, la contaminación es mínima, se ha descrito una eliminación elevada de NO procedente de las vías aéreas superiores en recién nacidos pretérmino y a término²⁸. Nosotros hemos descartado la exhalación de aire nasal mediante una mascarilla especial con tabique nasal, colocada sobre la boca y la nariz. Además, al cerrar la válvula del sistema de recogida, la resistencia del sistema genera una presión de al menos 3-5 cmH₂O, que ayuda a cerrar el paladar blando y contribuye también a evitar la contaminación nasal y paranasal.
- El problema más importante es la influencia del flujo espiratorio: la FE_{NO} varía con el flujo; a menor flujo, mayor FE_{NO}. Una limitación de la técnica de recogida del aire exhalado en lactantes y preescolares a respiración corriente es la imposibilidad de realizarla a un flujo constante (50 ml/s, como recomienda la ATS/ERS⁹). La técnica recomendada en adultos y niños colaboradores es la exhalación única contra resistencia a un flujo controlado de 50 ml/s. Desafortunadamente esta técnica no es aplicable a los lactantes y preescolares. Wildhaber et al¹⁷ han desarrollado un método similar utilizando la técnica de la compresión forzada (empleada para la medición de los flujos forzados en los lactantes) y analizando el gas espirado. Sin embargo, es una técnica complicada, que requiere de aparatos especializados y de sedación. Por ello, la técnica más empleada en lactantes y preescolares ha sido la de la respiración a volumen corriente. Algunos autores han descrito modificaciones de esta técnica utilizando una resistencia espiratoria variable que modifican para mantener un flujo de 50 ml/s en niños mayores de 2 años²³, o bien acoplando un neumotacógrafo de forma simultánea a la medición *on-line* a volumen corriente para seleccionar la fase de la espiración en la que el flujo espiratorio es igual a 50 ml/s²⁹.

Además de estos factores técnicos, hay parámetros fisiológicos, como el sexo, o ambientales, como el tabaco, que podrían influir en las concentraciones de NO exhalado. Hay discrepancias respecto al grado de influencia del sexo. Al contrario de lo que ocurre en niños mayores, en los que no hay diferencias en función del sexo, en los lactantes se han encontrado resultados algo variables. Nosotros, coincidiendo con Franklin et al¹⁹, encontra-

mos unos valores de FE_{NO} significativamente mayores en el sexo femenino respecto al masculino en el grupo control, aunque no se apreció tal diferencia en el grupo de niños con bronquitis. Es posible que en estas diferencias en relación con el sexo influyan factores genéticos. Por otro lado, en la literatura médica se ha relacionado el tabaquismo prenatal, pero no el posnatal, con valores inferiores de FE_{NO} en los lactantes^{29,30}. Nosotros, sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en los valores de FE_{NO} en relación con la exposición pre o posnatal al tabaco, ni en el grupo de niños con bronquitis sibilantes ni en el de niños sanos.

Hemos visto en nuestro estudio que los niños pequeños con bronquitis sibilantes de repetición presentan mayor hiperrespuesta bronquial que los niños sanos, así como valores mayores de NO exhalado. En cambio, no hemos encontrado relación entre la presencia de hiperrespuesta bronquial, o su grado, y los valores de FE_{NO}. Esto concuerda con la idea de que no hay una relación directa entre la inflamación bronquial y la hiperrespuesta bronquial³¹, en la que influirían otros factores como el tono muscular, la remodelación de la pared bronquial o la disfunción autonómica.

Finalmente, a partir de nuestros hallazgos no parece que la determinación de la FE_{NO} en niños pequeños pueda predecir el desarrollo futuro de asma, y en la actualidad no hay en la literatura médica evidencias en este sentido.

Nuestro trabajo y los estudios realizados hasta ahora en lactantes y preescolares parecen indicar que es probable que, con un perfeccionamiento y una estandarización mayores de las técnicas de medición, la FE_{NO} pueda ser de utilidad clínica en los niños pequeños, aunque, en cualquier caso, no tan útil como en los niños mayores, en parte por las diferencias fisiopatológicas, y en parte por los problemas metodológicos^{32,33}.

Financiación

Estudio financiado con las siguientes ayudas: Beca SEPAR 2001, Beca Fundació Oscar Ravà de la FUCAP 2001 y Beca Fundació Gol i Gorina.

Bibliografía

1. 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.
2. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:41-51.
3. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado (FE_{NO}) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO[®] Aerocrine) en población sana. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:176-9.
4. Sardón Prado O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aramburu J, Emparanza Knorr JI. Fracción exhalada de óxido nítrico: validación de la medida con tiempo de espiración de 6 s con dos analizadores diferentes. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:221-6.
5. Sardón Prado O, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aramburu J, Emparanza Knorr JI, Pérez-Yarza EG. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:572-7.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. ATS/ERS. 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.
10. Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Korta Murua J. Sibilancias recurrentes en menores de tres años: evidencias y oportunidades. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:369-82.

11. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
12. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:723-8.
13. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Date last updated: 2007 [consultado 10/10/2008]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.aspx?11=2&l2=1&intId=60>.
14. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:722-7.
15. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32:1096-110.
16. 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.
17. Wildhaber JH, Hall GL, Stick SM. Measurements of exhaled nitric oxide with the single-breath technique and positive expiratory pressure in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:74-8.
18. Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Godfrey S, Bar-Yishay E, Springer C. Exhaled nitric oxide and asthma in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:308-13.
19. Franklin PJ, Turner SW, Mutch RC, Stick SM. Comparison of single-breath and tidal breathing exhaled nitric oxide levels in infants. *Eur Respir J*. 2004;23:369-72.
20. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van der Wiel EC, Hofhuis W, Moll HA, Merkus PJ, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first 2 years of life. *Pediatr Res*. 2006;60:461-5.
21. De Mir Messa I, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N, Liñán Cortés S, Gartner S, Vizmanos Lamotte G. Estudio de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina mediante la auscultación traqueal en niños sanos menores de 4 años. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:156-60.
22. Off-line exhaled nitric oxide (bag sampling). En: Nitric Oxide Analyzer NOA™ 280i. Operation and maintenance manual. NOA Firmware version 3.00. Boulder, Co: Sievers Instruments, Inc.; 2000.
23. Buchvald F, Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:699-704.
24. 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.
25. 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.
26. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858-64.
27. Franklin PJ, Turner SW, Mutch RC, Stick SM. Measuring exhaled nitric oxide in infants during tidal breathing: methodological issues. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:24-30.
28. Schedin U, Norman M, Gustafsson LE, Jonsson B, Frostell C. Endogenous nitric oxide in the upper airways of premature and term infants. *Acta Paediatr*. 1997;86:1229-35.
29. Hall GL, Reinmann B, Wildhaber JH, Frey U. Tidal exhaled nitric oxide in healthy, unsedated newborn infants with prenatal tobacco exposure. *J Appl Physiol*. 2002;92:59-66.
30. Gabriele C, Asgarali R, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, De Jongste JC. Smoke exposure, airway symptoms and exhaled nitric oxide in infants: the Generation R study. *Eur Respir J*. 2008;32:307-13.
31. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:4-9.
32. Van Mastrigt E, Gabriele C, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in infants - what is a nice test like FENO doing in a place like this?. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:264-71.
33. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, Brooks-Wildhaber J, Hall GL, et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:705-9.