Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

An Pediatr (Barc). 2011;**75(5)**:320–328

ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

ORIGINAL

Valor de la determinación de óxido nítrico exhalado en el diagnóstico de asma episódica

S. Pérez Tarazona[a,*], R.M. Martínez Camacho[b], J. Alfonso Diego[a], S. Escolano Serrano[b] y J. Talens Gandía[b]

[a] *Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia*
[b] *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia*

Recibido el 6 de abril de 2011; aceptado el 7 de mayo de 2011
Disponible en Internet el 23 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE
Asma;
Óxido nítrico exhalado;
NIOX-MINO®;
Repetibilidad;
Valor diagnóstico

Resumen
Objetivos: Determinar el valor diagnóstico de la fracción exhalada del óxido nítrico (FE_{NO}) en el asma episódica.
Material y métodos: Estudio descriptivo y transversal llevado a cabo en un grupo de pacientes sin antecedentes de patología respiratoria o alérgica (grupo control) y un grupo de pacientes con asma episódica sin tratamiento de base (grupo asma), con edades comprendidas entre los 6 y los 14 años. El protocolo incluyó la medición de la FE_{NO} con el analizador portátil NIOX MINO®, seguido de estudio alergológico y espirometría forzada. La repetibilidad de la técnica se analizó con el coeficiente de correlación intraclase, el coeficiente de repetibilidad y el coeficiente de variación. El valor diagnóstico se determinó con la sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC y la razón de verosimilitud positiva.
Resultados: Fueron incluidos 87 pacientes en el grupo control y 57 en el grupo asma. El valor medio $\pm$ desviación estándar de la FE_{NO} en el grupo control fue de 12,1 $\pm$ 13,5 ppb y en asmáticos de 42,9 $\pm$ 24,5 ppb ($p < 0{,}001$). El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,98 (IC del 95%, 0,96-0,99) y de 0,97 (IC del 95%, 0,92-0,99) en controles y asmáticos, respectivamente; el coeficiente de repetibilidad de 5,5 y 9,2; y el coeficiente de variación (mediana) del 8,3 y el 6,1%. El punto de corte de la FE_{NO} que optimizó el valor de la sensibilidad y especificidad (el 91,4 y el 87,2%, respectivamente), fue de 19 ppb, con un área bajo la curva ROC de 0,93 (IC del 95%, 0,88-0,97) ($p < 0{,}001$) y una RVP de 7,1. La sensibilización subclínica a neumoalérgenos fue la principal causa de falsos positivos.
Conclusiones: La determinación de la FE_{NO} con NIOX-MINO® tiene una adecuada repetibilidad, especialmente en los pacientes sanos. En los asmáticos sería recomendable obtener el promedio de dos mediciones. La prueba posee un alto valor diagnóstico en el asma episódica. La sensibilización subclínica a neumoalérgenos puede elevar la FE_{NO} hasta niveles patológicos.
© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: saperez@ono.com (S. Pérez Tarazona).

1695-4033/$ – see front matter © 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.anpedi.2011.05.008

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

KEYWORDS
Asthma;
Exhaled nitric oxide;
NIOX MINO®;
Repeatability;
Diagnostic value

Diagnostic value of exhaled nitric oxide measurement in mild asthma

Abstract
Objectives: To assess the diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide (FE_{NO}) in mild asthma.
Material and methods: Cross-sectional descriptive study in a group of patients with no history of respiratory or allergic illness (control group) and a group of patients with a history of mild asthma with no baseline treatment (asthma group), both aged 6 to 14 years. The following examinations were performed: measurement of FE_{NO} using the portable NIOX MINO® device, allergy tests and spirometry. Repeatability of paired FE_{NO} measurements was estimated with the intraclass correlation coefficient, the repeatability coefficient and the variation coefficient. The diagnostic value was assessed with the sensitivity, specificity, area under the ROC curve and positive likelihood ratio (LR+) for each cut-off point.
Results: Eighty-seven patients were included in the control group and 57 in the asthma group. The mean FE_{NO} value was 12.1 ppb (SD 13.5) in the control group and 42.9 ppb (SD 24.5) in asthmatics ($P < .001$). The intraclass correlation coefficient was 0.98 (95% CI: 0.96-0.99) and of 0.97 (95% CI: 0.92-0.99) in controls and asthmatics, respectively. The repeatability coefficient was 5.5 in controls and 9.2 in asthmatic children, and the median variation coefficient was 8.3% and 6.1%. The optimal cut-off value for FE_{NO} was 19 ppb (sensitivity and specificity were 91.4% and 87.2%, respectively). The area under the ROC curve was 0.93 (95% CI: 0.88-0.97) ($P < .001$) and the LR+ was 7.1. Subclinical sensitisation to pneumoallergens accounted for most false positive cases.
Conclusions: The determination of FE_{NO} with NIOX MINO® has an adequate repeatability, especially for healthy patients. For asthmatic patients we recommend determining the average of two measurements. The test has a high diagnostic value in mild asthma. Subclinical sensitisation to pneumoallergens can cause the FE_{NO} value to rise to pathologic levels.
© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años, la determinación de la fracción exhalada del óxido nítrico (FE_{NO}) ha demostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico del asma, en el seguimiento clínico y en la comprobación del cumplimiento farmacológico, así como en el ajuste del tratamiento antiinflamatorio[1,2]. Su importancia queda patente en la última actualización de la *Guía española para el manejo del asma* (GEMA 2009), que incluye la medición de la FE_{NO} en el algoritmo diagnóstico de la enfermedad y recomienda considerar su empleo en el seguimiento del niño asmático[3].

La mayor parte de los estudios en los que ha sido evaluado el papel de la FE_{NO}, incluidos aquéllos que han aportado valores de referencia en poblaciones de niños sanos, han empleado equipos de medición basados en analizadores de quimioluminiscencia. El principal inconveniente de éstos es su complejidad y su coste, que limita su accesibilidad a algunos centros. Recientemente, se ha llevado a cabo la elaboración y comercialización de equipos portátiles, que se basan en analizadores electroquímicos. Con ellos se simplifica el manejo de la medición de la FE_{NO} en la práctica clínica, lo que permite realizar las determinaciones incluso en atención primaria[4]. El sistema portátil NIOX-MINO® cumple las recomendaciones para las mediciones de la FE_{NO} publicadas por la ATS/ERS[5]. Se ha demostrado que los valores de la FE_{NO} obtenidos con este equipo tienen una buena correlación con los obtenidos por quimioluminescencia[6–10].

Hasta el momento no existe en la literatura médica ningún trabajo que haya estudiado los valores de referencia de la FE_{NO} obtenidos mediante NIOX-MINO® en una población amplia de niños sanos. Además, los escasos trabajos realizados en la edad pediátrica con este analizador, no incluyen información paralela sobre pruebas de función respiratoria o sensibilización a alérgenos. Por otro lado, aunque el fabricante sugiere que una medición de la FE_{NO} puede ser suficiente, en niños apenas hay publicados estudios de repetibilidad llevados a cabo con NIOX-MINO®. Tampoco está establecido el grado de solapamiento de los resultados de la FE_{NO} entre niños sanos y asmáticos con este equipo de medición. Para ello, son necesarios estudios de sensibilidad y especificidad de la técnica con distintos puntos de corte de la FE_{NO}, basados en poblaciones homogéneas en cuanto a edad, gravedad del asma y condición de atopia.

Por estos motivos, nos planteamos estudiar la repetibilidad de las mediciones de la FE_{NO} con NIOX-MINO® en niños sanos y asmáticos, y el valor diagnóstico de esta prueba en el asma episódica.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo transversal con recogida de datos prospectiva. Todos los casos fueron incluidos de forma consecutiva entre septiembre de 2009 y septiembre de 2010. El proyecto fue aprobado por la comisión de investigación del Hospital Universitario de La Ribera (Alzira, Valencia).

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 Clasificación del asma en el niño

Episódica ocasional
Episodios de pocas horas o días de duración < 1 vez cada 10-12 semanas
Máximo 4-5 crisis al año
Asintomático en las intercrisis con buena tolerancia al ejercicio
Exploración funcional respiratoria
Normal en las intercrisis (FEV_1 > 80%, variabilidad PEF < 20%)
Episódica frecuente
Episodios < 1 vez cada 5-6 semanas
Máximo 6-8 crisis al año
Sibilancias a esfuerzos intensos
Intercrisis asintomáticas
Exploración funcional respiratoria
Normal en las intercrisis (FEV_1 > 80%, variabilidad PEF < 20%)
Persistente moderada
Episodios > de 1 vez cada 4-5 semanas
Síntomas leves en las intercrisis
Sibilancias a esfuerzos moderados
Síntomas nocturnos $\leq$ 2 veces por semana
Necesidad de agonistas $\beta_2 \leq$ 3 veces por semana
Exploración funcional respiratoria
FEV_1 entre el 70% y el 80% del valor predicho
Variabilidad del PEF entre el 20-30%
Persistente grave
Episodios frecuentes
Síntomas en las intercrisis
Sibilancias a esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos > 2 veces por semana
Necesidad de agonistas β_2 > 3 veces por semana
Exploración funcional respiratoria
FEV_1 < 70% del valor predicho
Variabilidad del PEF > 30%

FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. Tomado de: Castillo et al[11].

Pacientes

- Grupo asma: niños de entre 6 y 14 años con asma episódica y sensibilización a neumoalérgenos constatada, controlados en la consulta de neumología pediátrica del Hospital Universitario de La Ribera. El diagnóstico de asma se basó en la historia clínica (episodios recurrentes de tos, sibilancias y/o dificultad respiratoria con buena respuesta al tratamiento broncodilatador) y en las pruebas de función pulmonar[11]. En el 68% de los casos había constancia de una prueba broncodilatadora positiva. Se ha incluido a pacientes cuyo estadio de asma en los dos últimos años haya sido exclusivamente episódica ocasional o episódica frecuente, según la clasificación del consenso español del asma pediátrico[11] (tabla 1). Se ha excluido a pacientes con patología neurológica grave asociada, malformaciones mayores o proceso infeccioso agudo. Además, el niño debía permanecer al menos dos semanas libre de agudizaciones y sin empleo de broncodilatadores, y al menos un mes sin tratamiento antiinflamatorio (glucocorticoides inhalados y/o sistémicos y/o montelukast). La incorporación al estudio fue según orden cronológico de citación a consultas externas de neumología, y las pruebas se efectuaron como parte del seguimiento habitual del paciente asmático.
- Grupo control: niños de entre 6 y 14 años sin antecedentes de patología respiratoria y/o alérgica que acuden a visitas programadas a las consultas externas de pediatría. Se ha excluido a pacientes con patología neurológica grave, malformaciones mayores, proceso infeccioso agudo o tratamiento con corticoides sistémicos. Se escogió un día a la semana para la selección de los pacientes elegibles y se entrevistó telefónicamente a los padres por orden de citación, 2 semanas antes de la visita programada a consultas externas de especialidades pediátricas. Se les realizó un cuestionario basado en el International Study of Asthma and Allergies in Childhood sobre antecedentes de asma, rinitis y dermatitis atópica[12]. Tras descartar estas patologías, a todos los pacientes se solicitó el consentimiento informado.

Determinación de la FE_{NO} con el equipo portátil NIOX-MINO®

NIOX-MINO® (Aerocrine, Solna, Suecia) es un analizador electroquímico ligero (800 g) y de pequeño tamaño (24 x 13 x 10 cm). Su margen de lectura es entre 5 y 300 ppb. Se trata de una técnica menos precisa que el analizador de quimioluminiscencia estacionario, reproducible y únicamente de representación digital.

El procedimiento consiste en realizar una inhalación a través de la boquilla del aparato hasta capacidad pulmonar total, seguida de una exhalación con flujo espiratorio de 50 ml/s durante 6 segundos[13] con una presión entre 5 y 20 cm de H_2O. La exhalación es controlada por un sensor lumínico y acústico para facilitar y asegurar el flujo. Además, el niño visualiza el sensor lumínico al situarse frente a un espejo. El resultado aparece de forma digital en la pantalla apenas 2 min después de finalizar la exhalación. Se realizan tantos intentos como sea necesario hasta conseguir una determinación válida. Para el estudio de la repetibilidad de la prueba, se realizó una segunda determinación dentro de los 5 min posteriores a la primera. Como valor de la FE_{NO} de estos pacientes se tomó el promedio de las 2 determinaciones.

La prueba siempre se llevó a cabo en la misma ubicación y con el mismo equipo, verificando previamente que la concentración de NO ambiental fuera inferior a 5 ppb. Las mediciones las realizaron dos investigadores (médico y enfermera) y se efectuaron con el niño sentado y sin pinza nasal, según las recomendaciones de la ATS/ERS[5]. Se exigió que el niño no hubiera ingerido alimentos ni bebidas ni practicado ejercicio al menos 1 h antes de las determinaciones.

Por debajo del margen mínimo de lectura, la pantalla indica «< 5 ppb». En estos casos, se optó por asignar de forma arbitraria el valor de 2,5 ppb.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Determinación cualitativa de la IgE específica frente a neumoalérgenos mediante el método ImmunoCAP® Rapid

ImmunoCAP® Rapid (Phadia, Uppsala, Suecia) es una técnica de diagnóstico in vitro, cualitativa, que permite la detección rápida de sensibilización mediada por IgE frente a determinados alérgenos, con una muestra de sangre capilar obtenida por punción del pulpejo del dedo[14–16]. La batería empleada en el estudio incluye los siguientes alérgenos: ácaros, *Alternaria,* polen de parietaria, olivo, artemisia, abedul y hierba timotea, epitelios de gato y perro, y cucaracha. La prueba fue realizada en todos los pacientes del grupo sin antecedentes de patología alérgica y/o respiratoria. En el grupo de pacientes asmáticos, fue llevada a cabo únicamente en caso de no disponer de un estudio alergológico previo, o si habían transcurrido más de 2 años desde que se realizó.

Espirometría basal forzada

Se empleó el espirómetro portátil Datospir Micro A® (Sibelmed, Barcelona), con transductor de flujo de tipo turbina que cumple con las recomendaciones de la ATS/ERS[17]. El aparato acepta como mejor maniobra aquella en que la suma del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) alcanza un mayor valor. La espirometría se realizó según la normativa de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica[18].

Dado que se ha demostrado que los valores de la FE_{NO} pueden disminuir discretamente tras la realización de la espirometría[19], las pruebas siempre se realizaron siguiendo estrictamente el orden descrito.

Análisis de los datos

Las variables cuantitativas se han expresado como media ± desviación estándar (DE) o como mediana con el intervalo de valores o el intervalo intercuartílico (IQ). Las variables cualitativas se han expresado como porcentajes. Para la comparación de medias se empleó la prueba de la t de Student y para la comparación de proporciones la prueba de la chi al cuadrado de Pearson. La repetibilidad de la medida de la FE_{NO} se determinó con el coeficiente de correlación intraclase (CCI), el coeficiente de variación (CV) y el coeficiente de repetibilidad (CR) mediante el método gráfico de Bland y Altman[20] (CR = ± 1,96 x DE de la distribución de las diferencias entre cada par de mediciones). El valor diagnóstico de la FE_{NO} fue estimado mediante el cálculo de la sensibilidad (S) y especificidad (E) y la razón de verosimilitud positiva (RVP). Se construyó una curva de rendimiento diagnóstico (ROC) y se calculó el área bajo la curva (ABC). Para el análisis se ha empleado el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Se estableció como significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

El grupo asma está compuesto por 57 niños con asma episódica (70% varones), con un promedio de edad de 10,4 años (6,6-14) y un tiempo medio de evolución de la enfermedad ± DE de 6,7 ± 3,4 años. El 46% de ellos presentaba rinitis asociada. El 57% había recibido inmunoterapia o la estaba recibiendo al inicio del estudio.

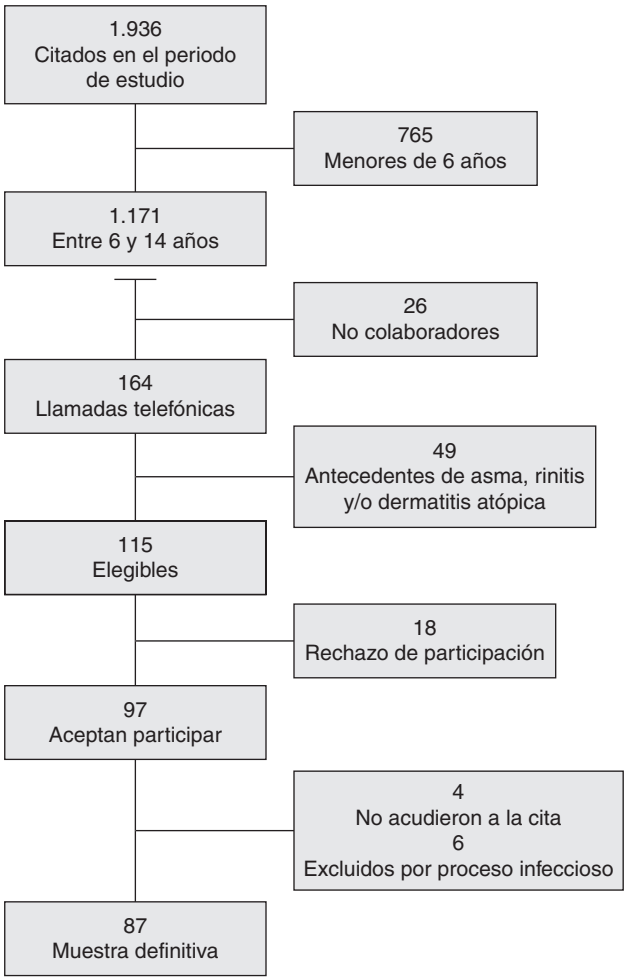

Figura 1 Diagrama de inclusión de los pacientes del grupo de estudio.

El grupo control está compuesto por 87 niños (47% varones), con un promedio de edad de 10,4 años (6,3-14). La figura 1 refleja el diagrama de inclusión de los pacientes. En el 15% de las mediciones realizadas en este grupo, se obtuvo un resultado de la FE_{NO} menor de 5 ppb. El estudio alergológico fue positivo en 10 pacientes; 6 de ellos estaban sensibilizados a los ácaros del polvo, 2 lo estaban a los hongos y 2 estaban polisensibilizados.

La tabla 2 muestra las principales variables descriptivas de ambos grupos, incluidos los parámetros de función pulmonar. Aunque hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cociente FEV_1/FVC a favor del grupo control, ésta carece de relevancia clínica.

Mediciones de la FE_{NO}

Análisis comparativo entre los pacientes sanos y asmáticos

El promedio del valor de la FE_{NO} en pacientes asmáticos y controles fue respectivamente de 42,9 ± 24,5 ppb y 12,1 ± 13,5ppb ($p < 0,001$). En el grupo de pacientes asmáticos, el promedio del valor de la FE_{NO} en varones y mujeres fue,

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

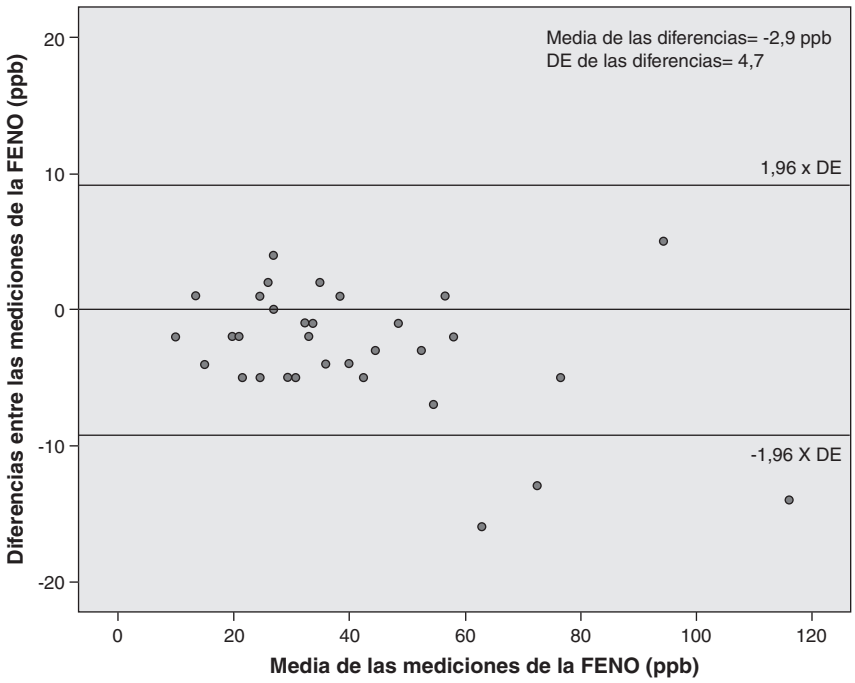

Figura 2 Representación gráfica de la diferencia entre cada par de mediciones de la FE_{NO} frente a su media según el método de Bland y Altman. Grupo de pacientes asmáticos.

respectivamente, de 45,6 ± 27,5 y 36,2 ± 13,8 ppb; en el grupo de pacientes sanos de 10,9 ± 9,6 y 13,8 ± 16,3 ppb. En ambos casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Repetibilidad

El estudio de la repetibilidad se efectuó en una muestra de 32 niños asmáticos y en 50 niños del grupo control.

La tabla 3 muestra los valores del CCI, CV y CR en los dos grupos de pacientes y en su conjunto. Se han adjuntado los valores de la DE entre cada par de mediciones. Las figuras 2 y 3 reflejan el valor del CR según el método de Bland y Altman en asmáticos y controles. Este valor permite estimar que, hasta en el 95% de los casos, la diferencia entre cada par de mediciones de la FE_{NO} no superará estos límites.

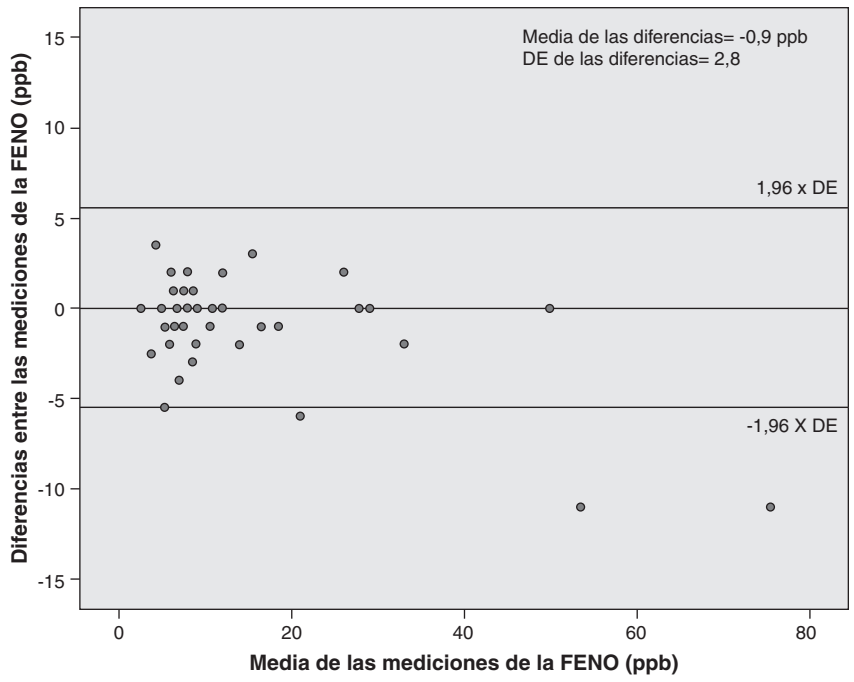

Figura 3 Representación gráfica de la diferencia entre cada par de mediciones de la FE_{NO} frente a su media según el método de Bland y Altman. Grupo control.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2 Principales variables descriptivas y análisis comparativo entre ambos grupos

	Media ± DE		p
	Grupo asma (n = 57)	Grupo control (n = 87)	
Edad (años)	10,4 ± 2,1	10,4 ± 2,1	0,9
Peso (kg)	39,4 ± 12,7	40,4 ± 13,9	0,7
Talla (cm)	141,0 ± 12,4	140,9 ± 14,7	0,9
SC (m^2)	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,7
FEV_1 (l)	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,6
FVC (l)	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,7	0,3
FEV_1/FVC (%)	82,4 ± 8,8	88,5 ± 6,4	< 0,01
Intentos FE_{NO}	2,5 ± 1,7	2,8 ± 2,1	0,4

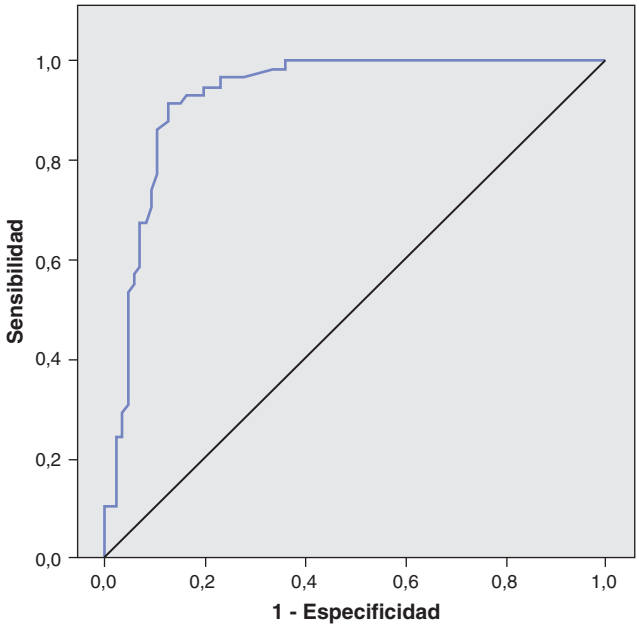

Figura 4 Curva ROC representando la capacidad de discriminación del analizador NIOX-MINO® en todo el rango de puntos de corte de la FE_{NO}.

Sensibilidad y especificidad de NIOX-MINO® en el diagnóstico del asma episódica

La figura 4 muestra la curva ROC construida a partir de los valores de la FE_{NO} obtenidos. El punto de corte que maximizó el valor de la S y la E de la prueba fue 18,75 ppb (S = 91,4%; E = 87,2%; tabla 4). Dado que el analizador ofrece valores enteros, se ha tomado como punto de corte entre un resultado normal y patológico el valor de 19 ppb. Según éste, en el estudio ha habido un total de 11 resultados falsos positivos y 5 falsos negativos. En el grupo de falsos positivos, 7 pacientes tenían una sensibilización subclínica a neumoalérgenos, con valores de FE_{NO} entre 26 y 75 ppb. No hubo diferencias significativas en los parámetros de espirometría en relación con el resto de los niños sanos. Los resultados falsos negativos oscilaron entre 10 y 18 ppb. No hubo diferencias significativas en los parámetros de espirometría en relación con el resto de los niños asmáticos.

El ABC fue de 0,93 (IC del 95%, 0,88-0,97) (p < 0,001). Este resultado significa que un niño seleccionado aleatoriamente del grupo de los asmáticos tendrá el 93% de las veces un valor de FE_{NO} mayor que un niño elegido al azar del grupo de los sanos. El valor de la RVP fue de 7,1, lo que indica que en el grupo de pacientes asmáticos la probabilidad de encontrar un resultado de FE_{NO} patológico es 7,1 veces superior que en el grupo de pacientes sanos.

Tabla 4 Valor de la sensibilidad y especificidad del NIOX-MINO® para diferentes puntos de corte de la FE_{NO}

Valor de la FE_{NO} (ppb)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
17,25	93,1	83,7
18,25	91,4	84,9
18,75	**91,4**	**87,2**
19,50	89,7	87,2
20,50	87,9	87,2
21,25	86,2	89,5
21,75	84,5	89,5
23,25	82,8	89,5

En negrita aparece reflejado el punto de corte que maximiza este valor.

Discusión

Repetibilidad

Las mediciones de la FE_{NO} han mostrado una adecuada repetibilidad en la población estudiada, especialmente en los niños sanos. Los resultados son similares a los obtenidos en otros estudios con NIOX-MINO®. En el de McGill et al[6], en un grupo de niños sanos y asmáticos, la mediana del CV de

Tabla 3 Repetibilidad de las mediciones de la FE_{NO} con NIOX-MINO®

	Grupo asma (n = 32)	Grupo control (n = 50)	Global (n = 82)
CCI (IC del 95%)	0,97 (0,92-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,98 (0,97-0,99)
	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
CV[a] (%)	6,1 (0-18,9)	8,3 (0-74,1)	7,1 (0-74,1)
CR (ppb)	±9,2	±5,5	±7,4
DE[b]	2,1 (0,9-3,5)	0,7 (0-1,4)	1,4 (0,7-2,7)

DE:desviación estándar; CCI:coeficiente de correlación intraclase; CV:coeficiente de variación; CR:coeficiente de repetibilidad.
[a] Expresado como mediana e intervalo.
[b] Expresado como mediana e intervalo intercuartílico.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

las mediciones de la FE_{NO} fue del 7,4% (0-44,6). Alving et al[8] emplearon la DE entre las mediciones para valorar la repetibilidad de la técnica en 71 pacientes, de 6 a 60 años de edad, sanos y atópicos (con asma y sin asma). La mediana de la DE fue de 1,2 ppb (IQ 0,6-2). Takalo et al[21] estudiaron a 166 adultos con asma. El CR en el conjunto de la muestra fue de 2,4 ppb. Sin embargo, observaron que las diferencias entre las mediciones aumentaban según lo hacían los valores de la FE_{NO}. Concluyeron que, para valores de la FE_{NO} dentro de la normalidad, podría ser suficiente realizar una única determinación en los controles rutinarios; en cambio, para valores en rango patológico es más fiable obtener la media de dos determinaciones. Coincidimos con estos autores en que en pacientes con valores de FE_{NO} más elevados (en nuestro caso los asmáticos) es recomendable obtener el promedio de dos mediciones. Si se optara por realizar una única determinación en los controles rutinarios, habría que considerar que una diferencia de hasta 9-10 ppb entre una visita y otra podría deberse a la propia variabilidad del método de medición.

La normativa de la ATS/ERS[5] recomienda obtener al menos dos mediciones de FE_{NO}, con una diferencia no superior al 5% entre ambas. No obstante, cuando esta normativa fue publicada, el analizador electroquímico aún no había sido comercializado. Según McGill et al[6], esta recomendación no se puede asumir para valores de FE_{NO} bajos (2 mediciones de 6 y 7 ppb no serían aceptables según la normativa; en cambio la diferencia clínica no es relevante). Además, NIOX-MINO® no muestra cifras decimales, lo cual impide conocer de una manera más precisa la diferencia entre las mediciones. En espera de una normativa actualizada que se pronuncie al respecto de los analizadores electroquímicos, podría ser razonable realizar una única determinación de la FE_{NO} en los pacientes sanos.

Los estudios realizados con analizadores de quimioluminiscencia también obtienen unos resultados de repetibilidad satisfactorios[22–24]. No obstante, el menor coste y la mayor simplicidad del analizador electroquímico hacen preferible su empleo en determinados ámbitos asistenciales, como la atención primaria y los hospitales secundarios.

Sensibilidad y especificidad

El punto de corte de la FE_{NO} que mejor ha discriminado entre pacientes sanos y asmáticos es de 19 ppb, con una elevada S y E. Este valor entra dentro del intervalo de normalidad sugerido por Taylor et al[25] con analizadores de quimioluminiscencia (5-20 ppb).

Ningún estudio había analizado previamente el valor diagnóstico de la FE_{NO} con NIOX-MINO® en la edad pediátrica. En adultos, Schneider et al[26] obtuvieron una S del 90% para un punto de corte de 12 ppb y una E del 93% para un punto de corte de 46 ppb en una muestra de 160 pacientes. El ABC fue de 0,64 (IC del 95%, 0,56-0,73), lo que indica una menor capacidad discriminativa que en nuestro estudio, probablemente condicionada por la heterogeneidad de la muestra (diferentes grados de asma, con o sin atopia, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y pacientes en los que coincidían ambas enfermedades). Por otro lado, Menzies et al[7] realizaron un estudio comparativo entre NIOX® (analizador de quimioluminiscencia) y NIOX-MINO® en 151 pacientes sanos y asmáticos. La S fue del 83,2% y la E del 72%, empleando un punto de corte de 13 ppb para el NIOX® y de 12,5 ppb para el NIOX-MINO®. El ABC fue, respectivamente, de 0,65 (IC del 95%, 0,56-0,74) y de 0,62 (IC del 95%, 0,52-0,71). Los autores atribuyen este bajo poder discriminativo al hecho de que más de la mitad de los pacientes asmáticos estaba recibiendo tratamiento con corticoides, lo que sin duda pudo disminuir los valores de la FE_{NO}. Además, el estudio no hace mención a la existencia de sensibilización a alérgenos en ninguno de los grupos, circunstancia que también puede influir en los resultados.

Análisis de falsos positivos

Otros estudios también han descrito el hallazgo de valores elevados de la FE_{NO} en pacientes sanos con sensibilización a alérgenos[27–32]. En el de Malmberg et al[31], llevado a cabo para establecer valores de referencia de la FE_{NO} con analizador de quimioluminiscencia, el 45% de los niños fueron excluidos del análisis tras detectarse sensibilización a inhalantes. De ellos, el 20% reconoció no haber presentado nunca síntomas respiratorios u otros relacionados con alergia. Al compararlos con los pacientes sanos no sensibilizados, la FE_{NO} fue significativamente superior en los sensibilizados (14,6 vs 10,3 ppb) ($p = 0,005$). Concluyeron que, antes de establecer los valores de normalidad de la FE_{NO} en la población, este subgrupo de pacientes debería ser identificado y excluido del análisis, por la influencia que puede tener sobre los resultados. En el estudio de Prasad et al[28] los niños atópicos sin síntomas también presentaron una FE_{NO} significativamente mayor que los niños no atópicos sin síntomas (15,3 vs 6,9 ppb) ($p < 0,05$). En sus conclusiones, plantean la hipótesis de que los niños asintomáticos con atopia y niveles elevados de FE_{NO}, podrían tener un riesgo aumentado de desarrollar asma en edades posteriores[28].

Respecto a los 4 niños de nuestro estudio no sensibilizados a inhalantes y con niveles de FE_{NO} elevados, no existe una clara explicación que justifique los resultados. Podrían estar sensibilizados a otros alérgenos no incluidos en la batería de Immunocap® Rapid, aunque es poco probable ya que ésta incluye los más prevalentes en la población. Es muy difícil determinar si estos niños también tienen un riesgo aumentado de asma en la edad adulta, si la FE_{NO} es un marcador precoz de atopia o si se trata de valores elevados sin un significado patológico. Sólo los estudios longitudinales podrían aclarar estas cuestiones.

Análisis de falsos negativos

Se ha comprobado que los falsos negativos no difieren del resto de los pacientes asmáticos del estudio en ninguna variable que pudiera condicionar los resultados: edad y tiempo de evolución del asma, sensibilización a neumoalérgenos, rinitis asociada, inmunoterapia, tiempo sin tratamiento antiinflamatorio o parámetros de espirometría. No encontramos una causa que explique por qué estos pacientes, con base atópica constatada y sin tratamiento de base, presentaron una FE_{NO} normal. El buen control clínico del asma no es suficiente motivo, puesto que la mayor parte de los pacientes asmáticos estaban bien controlados. Ricciardolo et al[32] han puesto de manifiesto que

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohibe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

en niños escolares, con asma alérgica y antecedentes de prematuridad y patología respiratoria con ventilación mecánica al nacimiento, los valores de la FE_{NO} están dentro del rango de la normalidad. Podría deberse a que la inmadurez, unida al daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica, condiciona una disminución de la actividad de la isoforma inducible de la enzima óxido nítrico sintetasa. A excepción de un paciente, se ha descartado que los falsos negativos de nuestro estudio tuvieran este antecedente. Pijnenburg et al[1] advierten que existen pacientes con criterios clínicos y funcionales de asma que presentan una FE_{NO} normal, y que esta circunstancia no excluye bajo ningún concepto el diagnóstico de asma. En lo que respecta a nuestro estudio, consideramos necesario un seguimiento evolutivo de la FE_{NO} en los pacientes con resultados falsos negativos, con objeto de averiguar si se trata de un hallazgo transitorio o si muestran valores bajos de forma permanente.

En conclusión, la determinación de la FE_{NO} mediante el analizador portátil NIOX-MINO® tiene una adecuada repetibilidad, especialmente en los pacientes sanos. En los pacientes asmáticos sería aconsejable obtener el promedio de dos mediciones. La prueba posee un alto valor diagnóstico en el asma episódica, expresado en términos de sensibilidad y especificidad. La sensibilización subclínica a alérgenos inhalantes puede dar lugar a una elevación de la FE_{NO} hasta niveles patológicos. Por este motivo, es recomendable investigarla antes de llevar a cabo el estudio de los valores de referencia de la FE_{NO} en población sana.

Financiación

Proyecto financiado por el Departamento de Salud de Alzira (Becas 2008).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a M. Muniesa Pellicer por su colaboración en el trabajo de campo.

Bibliografía

1. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. Clin Exp Allergy. 2008;38:246–59.
2. Cobos N, Pérez-Yarza EG, Sardón O, Reverté C, Gartner S, Korta J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. Arch Bronconeumol. 2008;44:41–51.
3. GEMA (Guía española del manejo del asma). Arch Bronconeumol. 2009;45:2–35.
4. Díaz C, Carvajal I, Cano A, Mora I, Mola P, Garcia A, et al. Factibilidad de la medición en atención primaria de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños con asma. Estudio CANON. An Pediatr (Barc). 2009;71:209–14.
5. 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.
6. McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. Pediatr Pulmonol. 2006;41:1053–7.
7. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurements. Comparison with the «gold standard» technique. Chest. 2007;131:410–4.
8. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new handheld device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. Respir Res. 2006;7:67.
9. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado (FENO) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO® Aerocrine) en población sana. Arch Bronconeumol. 2007;43:176–9.
10. Sardón O, Aldasoro A, Korta J, Mintegui J, Emparanza JI, Pérez-Yarza EG. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. An Pediatr (Barc). 2007;67:572–7.
11. Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García de la Rubia S, Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007;67:253–73.
12. Anonymous. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J. 1998;12:315–35.
13. Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Korta J, Mintegui, Emparanza JI. Fracción exhalada de óxido nítrico: validación de la medida con tiempo de espiración de 6s con dos analizadores diferentes. An Pediatr (Barc). 2008;69:221–6.
14. Eigenmann PA, Kuenzli M, D'Apuzzo V, Kehrt R, Joerg W, Reinhardt M, et al. The ImmunoCAP® Rapid Wheeze/Rhinitis Child test is useful in the initial allergy diagnosis of children with respiratory symptoms. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20:772–9.
15. Ballardini N, Nilsson C, Nilsson M, Lilja G. ImmunoCAP® Phadiatop Infant- a new blood test for detecting IgE sensitisation in children at 2 years of age. Allergy. 2006;61:337–43.
16. Diaz C, Torregrosa MJ, Carvajal I, Cano A, Fos E, García A, et al. Accuracy of ImmunoCAP® Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: The IReNE study. Pediatr Allergy Immunol. 2009;20:601–9.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force standardisation of lung function testing: Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319–38.
18. Oliva C, Gómez D, Sirvent J, Asensio O. Función respiratoria en el niño colaborador. An Pediatr (Barc). 2007;66:393–406.
19. Gabriele C, Monti F, Pijnenburg MW, Hop WC, De Jongste JC. The effect of exercise and forced expiratory manoeuvres on exhaled nitric oxide in children. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16:243–7.
20. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res. 1999;8:135–60.
21. Takalo R, Piirilä P, Sovijärvi AR. Repeatability of successive measurements with a portable nitric oxide analyser in patients with suggested or diagnosed asthma. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68:830–2.
22. 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.
23. 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.
24. Salome CM, Roberts AM, Brown NJ, Dermand J, Marks GB, Woolcock AJ. Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:911–6.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

25. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax. 2006;61:817–27.
26. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement -results of a prospective diagnostic study. Respiratory Research. 2009;10:64.
27. Malmberg LP, Turpeinen H, Rytila P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. Allergy. 2005;60:464–8.
28. Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. Respir Med. 2006;100:167–73.
29. Franklin PJ, Turner SW, Le Souëf PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. Thorax. 2003;58:1048–52.
30. Leuppi JD, Downs SH, Downie SR, Marks GB, Salome CM. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitisation. AHR, and respiratory symptoms. Thorax. 2002;57:518–23.
31. Malmberg LP, Petäys T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. Pediatr Pulmonol. 2006;41:635–42.
32. Ricciardolo FL, Silvestri M, Pistorio A, Strozzi MM, Tosca MA, Bellodi SC, et al. Determinants of exhaled nitric oxide levels (FeNO) in childhood atopic asthma: evidence for neonatal respiratory distress as a factor associated with low FeNO levels. J Asthma. 2010;47:810–6.