

Asociación entre el índice de predicción de asma y el óxido nítrico exhalado en niños pequeños con sibilancias recurrentes

Association between the Asthma Predictive Index and levels of exhaled nitric oxide in infants and toddlers with recurrent wheezing

Dr. Juan Emilio Balinotti^a, Dr. Alejandro Colom^a, Dr. Carlos Kofman^a y Dr. Alejandro Teper^a

RESUMEN

Introducción. Es difícil identificar de manera temprana qué niños con sibilancias recurrentes desarrollarán asma en el futuro. El índice predictor de asma (API) es un cuestionario basado en parámetros clínicos y de laboratorio aplicado para este fin. La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) se utiliza como un marcador de inflamación eosinofílica en las vías aéreas de los pacientes asmáticos.

Objetivo. Determinar la asociación entre el índice predictor de asma y los valores de FE_{NO} en menores de 3 años con sibilancias recurrentes.

Materiales y métodos. Estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron niños menores de 36 meses con tres o más episodios de obstrucción bronquial en el último año sin tratamiento previo con corticosteroides inhalados o antagonistas de los receptores de leucotrienos. Después de obtener los datos clínicos, se realizó la determinación de FE_{NO} mediante un analizador de quimioluminiscencia mientras el paciente respiraba a volumen corriente (técnica *on line*).

Resultados. Se incluyeron 52 niños de entre 5 y 36 meses de edad. Los pacientes con un índice (+) constituyeron el 60% de la población y presentaron valores de FE_{NO} más elevados que los niños con un índice (-), mediana (rango) 13,5 (0,7 a 31) contra 5,6 (0,1 a 20,8) ppb, respectivamente (p < 0,01). Se observó FE_{NO} elevado (>8 ppb) en el 74% de los niños con API (+) y en el 26% de los niños con API (-) (p < 0,01).

Conclusiones. En el presente estudio se encontró una asociación entre los niveles elevados de óxido nítrico exhalado y un índice predictor de asma positivo en niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes.

Palabras clave: algoritmo predictor de asma, óxido nítrico exhalado, sibilancias recurrentes, niños pequeños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.191>

INTRODUCCIÓN

Los estudios de cohorte han demostrado que aproximadamente la mitad de los niños presentan al menos un episodio de obstrucción bronquial durante los primeros 3 años de vida

y, de ellos, en más del 50% el episodio se repite una o más veces.¹ De esto se desprende que muchos lactantes y niños pequeños solo presentan sibilancias de manera transitoria en la primera infancia, sobre todo durante las infecciones virales, mientras que otros persistirán con cuadros de obstrucción bronquial recurrente por más tiempo, producidos por distintos desencadenantes. Estos últimos constituyen la población con mayor riesgo de padecer asma bronquial.²

Para el pediatra o el neumólogo resulta un desafío arribar al diagnóstico de asma a edades tempranas. A partir de la cohorte de Tucson, se diseñó el Índice Predictor de Asma (*Asthma Predictive Index*, API), un cuestionario validado en diferentes poblaciones,^{3,4} propuesto para identificar a los niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes que desarrollarán asma durante la edad escolar.^{5,6} Sin bien presenta una alta especificidad (97%), su sensibilidad es baja (16%). El valor predictivo de este índice permite afirmar que el 77% de los pacientes menores de 3 años con un API positivo presentarán asma entre los 6 y los 13 años de edad, mientras que si el API es negativo esa probabilidad es de sólo el 3%.⁷

En los últimos años, la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) surgió como una potencial herramienta para la evaluación, manejo y diagnóstico del asma. Su determinación es simple y permite evaluar, de manera no invasiva, el grado de inflamación eosinofílica en las vías aéreas, sin necesidad de

a. Centro Respiratorio
Dr. Alberto R.
Álvarez,
Hospital de Niños
"Ricardo Gutiérrez",
Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Juan Emilio
Balinotti,
juanbalinotti@gmail.com

Financiamiento:
El presente trabajo
fue realizado con el
apoyo de una Beca
Anual denominada
Beca Estímulo
Florencio Fiorini
para Investigación
en Medicina, año
2009, otorgada por la
Fundación Florencio
Fiorini y la Asociación
Médica Argentina.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-10-2012
Aceptado: 18-1-2013

practicar un lavado broncoalveolar.⁸ Los adultos y niños con asma y atopía presentan niveles elevados de FE_{NO} y estos valores disminuyen luego de un tratamiento antiinflamatorio.⁹

El objetivo del presente trabajo fue determinar si existe una asociación entre el API y los valores de FE_{NO} en niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional de corte transversal.

Población

Se incluyeron pacientes menores de 3 años con al menos tres episodios de obstrucción bronquial en los últimos 12 meses, que consultaron al Centro Respiratorio del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" entre marzo de 2009 y abril de 2010. Los niños no debían haber recibido previamente tratamiento con corticosteroides inhalados o antagonistas del receptor de leucotrienos, o corticosteroides por vía sistémica durante el último mes. Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardíaca o enfermedad pulmonar crónica identificada (fibrosis quística, discinesia ciliar primaria o tuberculosis), y los prematuros (edad gestacional igual o menor de 36 semanas).

Metodología

Uno de los investigadores interrogó a los padres para responder a las preguntas del índice. El dato sobre eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$ se obtuvo de estudios previos de los pacientes. A quienes no lo tenían se les solicitó un hemograma. Se consideró API positivo (+) a aquel niño que presentaba un criterio mayor o dos menores, como se describe en la *Tabla 1*. A continuación, otro investigador que desconocía el resultado

del API, realizó la medición de FE_{NO}. Para ello se empleó un analizador de quimioluminiscencia Ecomedics CLD 88 Analyzer (Duernten, Suiza) mediante la técnica *tidal breathing on line*. Se agregó al equipo de medición un módulo DENOX 88 para asegurar que el paciente inspire aire ambiente libre de óxido nítrico y se reguló el flujo espiratorio en 50 mL/s según normas internacionales.¹⁰ Antes de la medición de cada paciente, se calibró el neumotacógrafo ultrasónico con una jeringa de 100 mL (*Hans Rudolph, inc.*). Con el niño preferentemente dormido (de manera espontánea) o en vigilia tranquila, se registraron los valores de FE_{NO} durante un minuto mientras el niño respiraba a volumen corriente a través de una máscara facial que le cubría herméticamente la boca y la nariz. El FE_{NO} se determinó cuando sus niveles se estabilizaron (fase de meseta) entre el 60% y el 80% del volumen espirado. Se informó como resultado el promedio de tres maniobras técnicamente aceptables cuyos valores no diferían más de un 10% entre sí. Se registraron, además, las siguientes variables secundarias: peso, altura, sexo, tabaquismo durante el embarazo, tabaquismo pasivo y asistencia a guardería o jardín de infantes.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los comités de Docencia e Investigación, y de Bioética del hospital. Se solicitó y obtuvo el consentimiento informado de uno o de ambos padres de los participantes.

Análisis estadístico

Se definió un tamaño muestral de al menos 15 casos API (+) y 15 casos API (-), para obtener una sensibilidad $\geq 70\%$, con un intervalo de confianza de 95% y una potencia de 80%. La distribución de los valores de cada variable se describió por media o mediana, y desviación estándar o rango, según correspondía. Los valores de FE_{NO} se expresaron en ppb (partes por billón) y se consideraron resultados normales los comprendidos entre 2 y 8 ppb.¹¹ La diferencia de valores de FE_{NO} en cada grupo se estudió mediante un test de proporciones. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 53 pacientes incluidos (rango de edad entre 5 y 36 meses), solo uno fue excluido por no poder obtener mediciones de FE_{NO} aceptables de acuerdo con las recomendaciones internacionales. Las características de los 52 niños estudiados

Tabla 1. Índice predictor de asma (Asthma Predictive Index, API)

Criterios mayores

1. Diagnóstico médico de asma en alguno de los progenitores.
2. Diagnóstico médico de eccema.

Criterios menores

1. Diagnóstico médico de rinitis alérgica.
2. Sibilancias no asociadas a resfriados.
3. Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$.

API (+) = un criterio mayor o dos menores.
Sensibilidad 16%, especificidad 97%, valor predictivo positivo 77% y valor predictivo negativo 68%.

se detallan en la *Tabla 2*. Treinta y un pacientes (60%) tuvieron API (+) y 21 (40%), API (-). No se encontraron diferencias respecto a la edad, el sexo, la asistencia a una guardería ni la exposición al tabaco entre ambos grupos.

Los pacientes con un índice (+) presentaron valores de FE_{NO} expresados como mediana (rango) de 13,5 (0,7-31) ppb, mientras que en

aquellos con un índice (-) fue de 5,6 (0,1-20,8) ppb ($p < 0,01$) (*Figura 1*). Se observó FE_{NO} elevado (>8 ppb) en el 74% de los niños con API (+) y en el 26% de los niños con API (-) ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

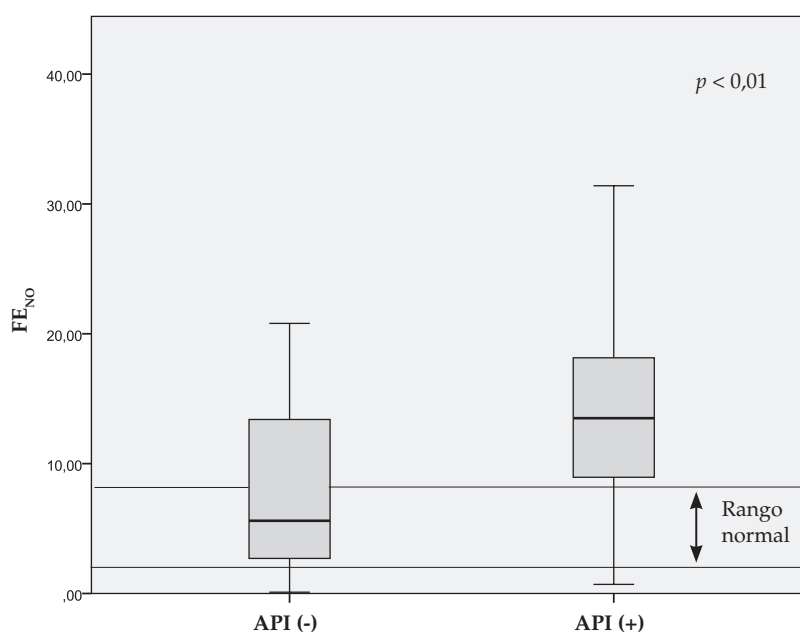
En el presente estudio encontramos una asociación entre los niveles elevados de óxido

TABLA 2. Características generales de la población estudiada (n= 52)

Variable	API (+) (n= 31)	API (-) (n= 21)	Valor de p
Edad (meses), media ± DE	19,8 ± 11	15,6 ± 8	0,13
Varones	71%	62%	0,66
Peso (kg), media ± DE	12,2 ± 2	10 ± 3	0,01
Talla (cm), media ± DE	83,5 ± 10	76,8 ± 10	0,02
Asma en alguno de los progenitores	51,6%	0%	<0,001
Eccema diagnosticado por un médico	29%	0%	0,007
Rinitis diagnosticada por un médico	41,9%	0%	0,001
Sibilancias no asociadas a resfrios	96,7%	81%	0,15
Eosinofilia ≥4%	66,6%	11,7%	0,001
Medición de FE _{NO} en vigilia	9/31	7/21	0,56
Asistencia a guardería	16%	4,7%	0,38
Exposición prenatal al tabaco	16%	19%	0,78
Exposición posnatal al tabaco	45%	52%	0,60

FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico.

FIGURA 1. Niveles de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) según el índice predictor de asma (API)



Valores de FE_{NO} expresados en ppb (partes por billón).

Grupo API (+): mediana 13,5; rango intercuartílico (8,9 a 18,1); valor mín. 0,7; valor máx. 31,4.

Grupo API (-): mediana 5,6; rango intercuartílico (2,7 a 13,4); valor mín. 0,1; valor máx. 20,8.

nítrico exhalado y un índice predictor de asma positivo en niños menores de 3 años con sibilancias recurrentes, lo que refleja la presencia de una inflamación eosinofílica en las vías aéreas.

Los estudios previos en pacientes asmáticos colaboradores describieron la asociación entre valores elevados de FE_{NO} (técnica de respiración única) y el recuento aumentado de eosinófilos en el esputo inducido, en el lavado broncoalveolar y en el material de la biopsia bronquial.^{12,13} En los niños incapaces de colaborar, la técnica más utilizada para medir el FE_{NO} es la de respiración múltiple y sus valores de referencia han sido publicados por Daniel y cols.¹⁴ A diferencia de otros estudios que evaluaron la asociación entre el API y el FE_{NO} en niños pequeños con sibilancias recurrentes, la presente investigación incluyó un número mayor de pacientes que nunca recibieron tratamiento con corticosteroides inhalados ni antagonistas de los receptores de leucotrienos. Estos fármacos reducen los niveles de óxido nítrico en las vías aéreas, ya que disminuyen la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible en el epitelio respiratorio de los pacientes asmáticos.^{15,16} En un estudio publicado recientemente, Sardón Prado y cols., obtuvieron resultados similares con una muestra de pacientes más limitada y con un 25% de los pacientes que recibían tratamiento antiinflamatorio.¹⁷ Asimismo, Moeller y cols., utilizando una técnica diferente de medición en la cual se almacena el aire exhalado para cuantificarlo posteriormente (método *off line*), llegaron a conclusiones semejantes.¹⁸ Gabriele y cols. compararon niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar, fibrosis quística y sibilancias recurrentes, y evidenciaron que solo los niños atópicos de este último grupo presentaban valores de FE_{NO} significativamente más elevados.¹⁹

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el API tiene una baja sensibilidad para predecir el asma bronquial. Fue elegido por ser el método más difundido para la predicción del asma y porque no se cuenta con otra herramienta de mayor eficacia. Para salvar esta dificultad y determinar la sensibilidad, la especificidad y el valor del FE_{NO} como índice predictor de asma, estos niños continúan en seguimiento clínico y con determinaciones periódicas de óxido nítrico. Ello permitirá establecer, en el futuro, en qué medida el agregado de la medición de FE_{NO} modifica la capacidad predictiva del API. En segundo lugar, si bien la técnica para la determinación de los

valores de óxido nítrico elegida para medir a los niños incapaces de colaborar en un ámbito clínico es la recomendada por las guías internacionales, probablemente no sea la más sensible. Es probable que las muestras de FE_{NO} obtenidas con una mascarilla facial de un solo compartimiento (nariz y boca) contengan óxido nítrico proveniente no solamente de las vías aéreas inferiores sino también de las superiores. Nuestra elección se basó en su simplicidad y practicidad, aunque ello podría explicar la variabilidad y la superposición de los resultados. La medición del FE_{NO} , separando el óxido nítrico nasal del proveniente de las vías aéreas inferiores, requiere una técnica más compleja y la sedación del paciente, por lo que deja de ser un método fácilmente ejecutable.²⁰ Por otra parte, Franklin y cols., en un artículo donde describen la metodología ideal para la determinación de FE_{NO} en los niños pequeños, no encontraron diferencias al medir el óxido nítrico exhalado a través de un compartimiento nasal con los niveles determinados por la nariz y la boca de manera conjunta.²¹

Los episodios de obstrucción bronquial son muy frecuentes durante los primeros años de vida y muchos tienden a mejorar hacia la edad escolar. Los niños con API (+) tienen una mejor respuesta al tratamiento antiinflamatorio que los pacientes con API (-) y son los que tienen mayor probabilidad de presentar asma durante los años escolares.²²

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio encontramos una asociación entre los niveles elevados de óxido nítrico exhalado y un índice predictor de asma positivo en niños pequeños con sibilancias recurrentes. Consideramos que la determinación de FE_{NO} puede colaborar en la identificación de subgrupos de niños con síntomas respiratorios similares que pueden tener una evolución y una respuesta terapéutica diferentes. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
2. Stein R, Martinez F. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Resp Rev* 2004;5:155-61.
3. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
4. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene

- receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35.
5. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
 6. Castro-Rodríguez JA. Assessing the risk of asthma in infants and pre-school children. *Arch Bronconeumol* 2006;42(9):453-6.
 7. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index. A very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(2):212-6.
 8. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
 9. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J* 2005;25:455-61.
 10. American Thoracic Society 2005 European Respiratory Society 2005 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.
 11. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:42-6.
 12. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-57.
 13. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-81.
 14. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:42-6.
 15. Moeller A, Franklin, Hall G, Turner S, et al. Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:250-5.
 16. Ghironi L, Zanconato S, Rampon O, Piovan V, et al. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002;20:630-4.
 17. Sardón Prado O, Pérez Yarsa E, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, et al. Oxido Nítrico exhalado e índice predictivo de asma en menores de dos años. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(5):234-8.
 18. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):705-9.
 19. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van der Wiel EC, Hofhuis W, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res* 2006;60:461-5.
 20. Martinez T, Weist A, Williams T, Clem C, et al. Assessment of exhaled nitric oxide kinetics in healthy infants. *J Appl Physiol* 2003;94:2384-90.
 21. Franklin PJ, Turner S, Mutch R, Stick S. Measuring Exhaled Nitric Oxide in infants during tidal breathing: methodological issues. *Pediatric Pulmonol* 2004;37:24-30.
 22. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Martinez FD, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.