



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TITULO DEL TRABAJO
“MEDICIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO
EN NIÑOS CON CRISIS ASMÁTICA”: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

PRESENTA:

**DR. LUIS GUILLERMO MEAVE CUEVA
CON FIN DE OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN URGENCIAS
PEDIÁTRICAS**

TUTORES DE TESIS

**DRA. BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO
DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ HERNÁNDEZ
M. en C. LUISA DIAZ GARCÍA**

MÉXICO, D. F. MAYO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DEL TRABAJO
"MEDICIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO
EN NIÑOS CON CRISIS ASMÁTICA": REVISIÓN SISTEMÁTICA



DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



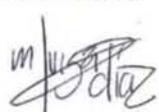
DR. MARIO A. ACOSTA BASTIDAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS



DRA. BEATRIZ LLAMOSAS GALLARDO
TUTOR CLÍNICO



DRA. ANA ALEJANDRA ORTIZ HERNÁNDEZ
TUTOR CLÍNICO



M en C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO

INDICE

Resumen Estructurado	04
Marco Teórico	
Asma	05
Óxido Nítrico	13
Planteamiento del Problema	17
Pregunta de Investigación	17
Justificación	18
Objetivos	19
Material y Métodos	
<i>Diseño de Estudio</i>	20
<i>Búsqueda y Análisis de la Literatura</i>	20
<i>Unidad de Análisis</i>	20
<i>Criterios de Selección</i>	20
<i>Instrumento de Medición</i>	21
Consideraciones Éticas y Conflictos de Interés	22
Resultados	23
<i>Revisión Sistemática: Medición del Óxido Nítrico Exhalado en Niños con Crisis Asmática</i>	25
Discusión y Conclusiones	35
Bibliografía	38
Anexos	
<i>Anexo 1: Nivel de Evidencia de la USPSTF</i>	42
<i>Anexo 2: Establecimiento de las Recomendaciones de la USPSTF</i>	42
<i>Anexo 3: Significado de los Grados de Recomendación de la USPSTF</i>	43
<i>Anexo 4: Artículos Revisados y Excluidos</i>	43

RESUMEN ESTRUCTURADO

"Medición del Óxido Nítrico Exhalado en niños con Crisis Asmática: Revisión Sistemática"

Antecedentes: El asma es la enfermedad crónica más común en niños; es un proceso crónico inflamatorio de la vía aérea, que se caracteriza por la presencia de hiperreactividad bronquial y clínicamente se expresa por episodios recurrentes de sibilancias, tos y dificultad para respirar. La intensidad y frecuencia de los síntomas está determinada por el grado de inflamación y obstrucción bronquial existente que es característicamente reversible y a su vez, existen evidencias suficientes para considerar que el control de la inflamación condiciona en gran medida la evolución de la enfermedad. El óxido nítrico es un radical libre que se produce en las células endoteliales de la pared bronquial como parte intrínseca del proceso inflamatorio. La medición de la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FENO) puede ser un marcador sencillo de utilizar en sujetos asmáticos y a través de su medición monitorizar el tratamiento y la evolución del niño luego de una crisis.

Planteamiento del Problema: Los criterios para egresar a un paciente con crisis asmática de los servicios de urgencias no están perfectamente definidos. Se propone la determinación de la FENO como una herramienta con la que cuenta el médico para poder cuantificar y tal vez gradar la inflamación de la vía aérea inferior. Si la medición de la FENO realmente traduce inflamación bronquial, el clínico en un futuro podrá apoyarse en esta medición para egresar al paciente del servicio de urgencias de forma temprana y efectiva. En el control ambulatorio, la FENO puede ser útil para disminuir el tiempo de tratamiento domiciliario y con ello, disminuir los costos y los posibles efectos adversos del medicamento.

Pregunta de Investigación: La medición de la FENO en niños de entre 6 y 18 años con crisis asmática ¿tiene utilidad para evaluar inflamación bronquial que permita valorar la respuesta inicial al tratamiento, decisión de egreso hospitalario y control ambulatorio?

Justificación: La posibilidad de medir la FENO durante la crisis permitirá evaluar la presencia de inflamación bronquial al inicio de la terapia de rescate y posterior a ésta. Puede servir como parámetro evaluador de mejoría posterior al tratamiento en conjunto con los métodos convencionales, logrando ser además una herramienta eficaz no invasiva y fácil de utilizar que abata costos a los familiares y a los servicios de urgencias. Existen un gran número artículos que relaciona el Óxido Nítrico con asma, sin embargo pocos son los que tienen un diseño adecuado y un rigor metodológico aceptable que permita emitir una recomendación para el uso cotidiano de la medición de la FENO.

Objetivos: Valorar la utilidad de la medición de la FENO para evaluar la presencia de inflamación bronquial, respuesta inicial al tratamiento, decisión de egreso hospitalario y control ambulatorio en niños entre 6 y 18 años con crisis asmática reportados en la literatura.

Material y métodos: Revisión Sistemática de Prueba Diagnóstica para la cual se realizó una búsqueda de todas las publicaciones que estudien la validez de la FENO para el diagnóstico de inflamación bronquial y respuesta al tratamiento en el niño asmático de entre 6 y 18 años. Se examinaron los estudios y lo que informaron los revisores se plasmó en un formulario de recolección de datos con las siguientes variables: autores, año y país de publicación, diseño de estudio, nivel de evidencia y grado de recomendación, número y características de los pacientes, descripción de la prueba, validación del instrumento ó resultados y conclusiones de los autores.

Resultados: Se encontraron 47 artículos distintos, se excluyeron 39 explicándose los motivos. Se analizaron 8 publicaciones en la hoja de recolección de datos. Tres de ellos tienen un diseño de prueba diagnóstica y dos de ellos recomiendan la FENO para detectar HRAB (hiperreactividad bronquial). Una cohorte recomienda utilizar la FENO como parte de la ruta diagnóstica del paciente con sospecha de asma, otra sugiere que la FENO ayuda a diferenciar la severidad del asma así como el apego al tratamiento, otra apunta que la FENO es útil para detectar recaída del paciente en control bajo esteroides inhalados y un ensayo clínico controlado no recomienda el uso rutinario de la FENO como predictor de recaídas en el paciente bajo control con inhalados luego de una haber sufrido una crisis.

Discusión y Conclusiones: Es necesaria la realización de investigaciones que evalúen la utilidad de la FENO en el niño *con crisis asmática* a su ingreso, durante y como co-adyuvante en el egreso hospitalario. Con respecto al control ambulatorio, también es necesaria la realización de nuevos proyectos ya que existe discordancia entre los investigadores; es prioritario que nuevas publicaciones tengan un mejor nivel de evidencia con resultados extremadamente recomendables (I A) para con ello, alentar al pediatra a que integre a su práctica cotidiana la medición de la FENO en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento óptimos del niño asmático.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma en el niño es un problema frecuente con un impacto biológico, psicológico y económico en los pacientes y en sus familias. Existen métodos de control y seguimiento del paciente asmático que están en relación a la evolución clínica, la función pulmonar, el número de crisis mensuales y anuales, las visitas a un servicio de urgencias durante la misma crisis, la cantidad de ingresos hospitalarios, la adherencia terapéutica, el número de accesos nocturnos, cuestionarios y la evolución del óxido nítrico espirado.

En el asma, el diagnóstico de crisis, el control y la respuesta al tratamiento se realizan primordialmente de forma clínica. Los criterios para egresar a un paciente con crisis asmática de los servicios de urgencias no están perfectamente definidos, sin embargo, se recomienda no egresar y brindar tratamiento intrahospitalario a quien luego de recibir tratamiento en el área de urgencias persista con dificultad respiratoria, tenga saturación arterial por debajo de 90%, intolerancia a la VO, PEFr menor 50% del predicho, factores de riesgo intrínsecos asociados (DBP, FQ, enfermedad neuromuscular, etc).⁵⁰ Se propone la determinación de la FENO como una herramienta con la que cuenta el médico para poder cuantificar y tal vez gradar la inflamación de la vía aérea inferior. Si la medición de la FENO realmente traduce inflamación bronquial, el clínico en un futuro cercano podrá apoyarse en esta medición para egresar al paciente del servicio de urgencias de forma temprana y efectiva (con mínimo riesgo de recidiva).

El control a largo plazo de un paciente luego de una crisis asmática se realiza con glucocorticoides inhalados primordialmente así como con antileucotrienos y B-agonistas de acción prolongada. Se ha demostrado que el tratamiento con esteroide inhalado debe mantenerse por al menos tres meses para mantener minimizada la broncoconstricción y evitar la reestructuración de la vía respiratoria.⁴⁹⁻⁵¹ Aunque en menor escala que con el tratamiento sistémico, los esteroides inhalados han demostrado efectos adversos asociados a su uso prolongado con un significado clínico minúsculo. Los ARLT y los esteroides inhalados además, son medicamentos caros que en ocasiones, no pueden ser solventados por los padres de los pacientes. La medición de la FENO puede ser útil para disminuir el tiempo de tratamiento domiciliario y con ello, disminuir los costos y los posibles efectos adversos del tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La medición de la FENO en niños de entre 6 y 18 años con crisis asmática ¿tiene utilidad para evaluar inflamación bronquial que permita valorar la respuesta inicial al tratamiento, decisión de egreso hospitalario y control ambulatorio?

MARCO TEORICO

Asma

Impacto epidemiológico:

En Estados Unidos cerca de 15 millones de la población sufren de asma. En 1995 el asma fue responsable de más de 1.5 millones de visitas en los departamentos de urgencias, generando cerca de 500,000 hospitalizaciones y más de 5,500 muertes. El costo estimado de esta enfermedad en 1998 se reportó en 11.3 billones.¹⁻² Cerca de un tercio de este costo es atribuido solo a hospitalización.³ Las visitas a los departamentos de urgencias se incrementaron de 1992 a 1995, siendo más frecuentes en el sexo femenino. El 17% de las visitas a los departamentos de urgencias en EU correspondieron a pacientes en etapa pediátrica. Estas visitas a los departamentos de urgencias resulta en aproximadamente un cuarto de millón de admisiones hospitalarias, con un costo social de 10 millones de pérdidas de días-escuela.⁴

El asma es la enfermedad crónica más común en niños, afectando más de 4 millones de niños en Estados Unidos.⁵ Con una prevalencia estimada entre la población pediátrica de 3 a 5%⁶ y en Gran Bretaña del 15%.⁷ La prevalencia en población pediátrica es 50% mayor en niños en relación a las niñas. En niños afro-americanos es 44% más alta que en los caucásicos. Los niños hispanos tienen una prevalencia comparable a los caucásicos.⁴ Desde la década de los 70s la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad del asma ha incrementado, especialmente en menores de 5 años.^{6,8-12} Estos incrementos resultan desconcertantes dado el desarrollo de tratamientos cada vez más efectivos.

Aunque en la población general, la mortalidad por asma pareció estabilizarse entre 1989 y 1994, en los grupos de 5 a 34 años ha continuado mostrando aumentos, reportando un incremento anual del 10% en las tasas de mortalidad,¹³⁻¹⁵ presentándose la mitad de estas defunciones en los servicios de urgencias y el 50% restante a nivel extrahospitalario. El mayor riesgo de mortalidad ocurre en adolescentes y en aquellos que requirieron de intubación de la vía aérea. Un inapropiado retraso en la solicitud de atención médica y limitado acceso a cuidados médicos son probablemente los factores más significativos en la muertes en etapa pediátrica.¹³ La inexperiencia en el uso temprano de esteroides sistémicos y el uso excesivo de los beta-agonistas son también factores que incrementan la mortalidad.⁴

El aumento en la morbilidad se refleja en ausentismo escolar, deterioro en la calidad de vida, aumento en las cifras de hospitalización, admisiones en unidades de cuidados intensivos y visitas a los departamentos de urgencias debido a agudización del asma.^{5,16,17} En el Instituto Nacional de Pediatría la crisis asmática representa la tercera causa de ingreso al departamento de cuidados intermedios e intensivos de Urgencias, reportándose anualmente la admisión de 434 casos,¹⁸ clasificados como moderados a severos y cuya mayor incidencia es en los meses de otoño e invierno, con un promedio mensual de 36 casos; generando hospitalizaciones con una estancia de 3 a 5 días. En el año 2003 se atendieron 57 pacientes por mes con crisis asmática en el Instituto, de los cuales, 65% fueron leves y el 35% fueron moderadas a severas.¹⁹

Definición

El asma es un proceso crónico inflamatorio de la vía aérea, que funcionalmente se caracteriza por la presencia de hiperreactividad bronquial y clínicamente se expresa por episodios recurrentes de sibilancias, tos y dificultad para respirar (fatiga, disnea, sensación de dolor u opresión torácica). La intensidad y frecuencia de los síntomas está determinada por el grado de inflamación y obstrucción bronquial existente misma que es, característicamente reversible.

El componente genético del asma está cada vez mejor estudiado. Este componente no es suficiente para su expresión clínica, esta se produce cuando dicho componente se combina con otros factores genéticamente determinados (como la atopia) o con factores de tipo ambiental (tabaco, contaminación, infecciones, etc)

Las diferentes combinaciones posibles han permitido identificar varios fenotipos de asma, reconociendo en la actualidad tres fenotipos en la infancia:

Las *sibilancias transitorias precoces* que no están asociadas a atopía, se inician de forma precoz en el primer año de vida y desaparecen antes de los 3-5 años de vida.

Las *sibilancias persistentes no atópicas*, de características similares a las anteriores, tienden a persistir en toda la edad pediátrica, desapareciendo en la mayor parte de las ocasiones en la pre-adolescencia. También llamada *asma intrínseca*, se asocia frecuentemente con exacerbaciones de infecciones broncopulmonares y sinusales.

Las *sibilancias asociadas a atopía (asma extrínseca)*, también llamado fenotipo asma atópico o IgE asociado, con presencia de inflamación eosinófila bronquial y buena respuesta a los antiinflamatorios. Se puede iniciar en cualquier momento de la edad pediátrica y frecuentemente persistirá en la edad adulta. Tiene una naturaleza familiar y se asocia frecuentemente con otros fenómenos atópicos como eczema y rinitis alérgica.^{20, 21, 22}

Cuadro I Fenotipos del Asma Infantil						
	Edad debut (años)	Edad desaparición	Función Pulmonar inicial(1)	Función Pulmonar final(2)	Anteced. familiares atopía	Atopía personal(3)
Sibilancias transitorias precoces	<3	antes 3 años	↓	↓	(-)	(-)
Sibilancias persistentes no Atópicas	<3	antes 13 años	N	N/↓	(-)	(-)
Sibilancias Atópicas						
Precoz	<3	Persiste	N/↓	↓	(+)	(+)
Tardío	<3	Persiste	N	↓	(+)	(+)
(1) antes del inicio de síntomas (2) al llegar a la adolescencia (3) presencia de IgE específica frente a alimentos a neuroalérgenos						

Aspectos fisiopatogénicos

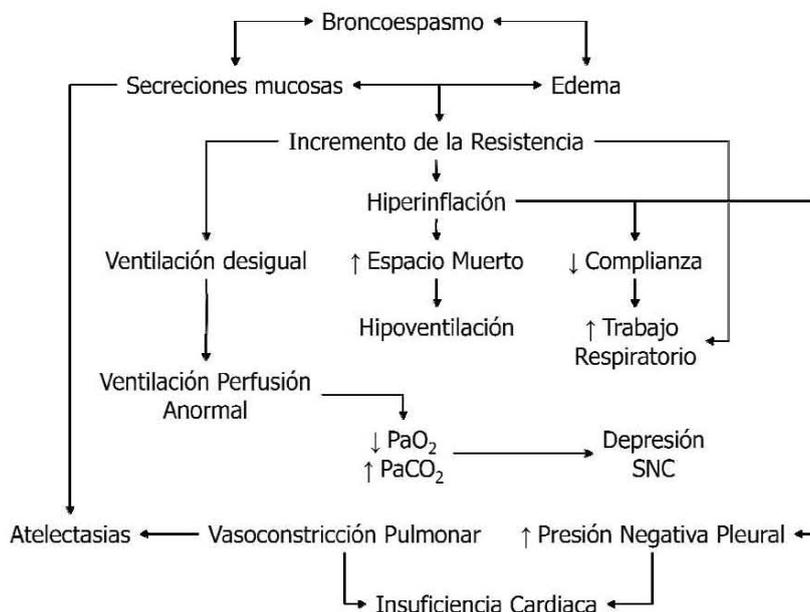
El asma es una enfermedad pulmonar caracterizada por broncoconstricción reversible, inflamación de la mucosa e incremento de producción de moco. Las exacerbaciones del asma o crisis asmática, se manifiestan por respiraciones cortas, tos, sibilancias, aumento de la frecuencia respiratoria, hipoventilación o cualquier combinación de estos síntomas. La dificultad respiratoria es común y de no ser tratada oportunamente puede ser causa de falla respiratoria y muerte.

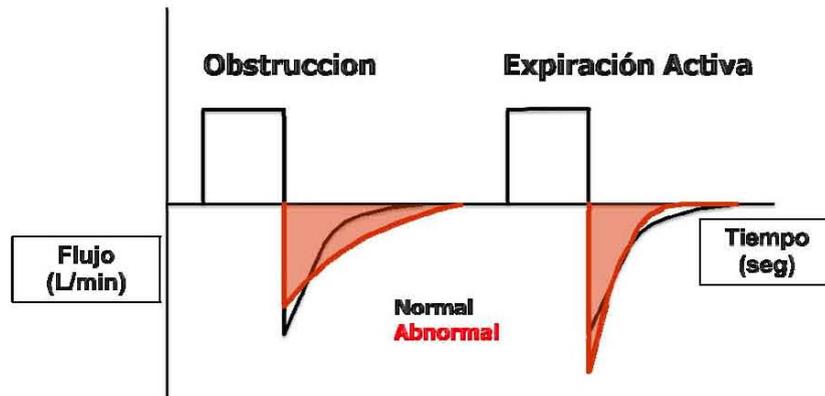
El aumento en la reactividad bronquial inespecífica parece constituir el eje central o defecto básico de la enfermedad. Actualmente se postula que la inflamación de las vías aéreas sería en gran parte, la responsable de la hiperrespuesta bronquial y jugaría un rol fundamental en la patogenia del asma bronquial. Los principales factores que intervienen en la respuesta de la vía aérea son el *sistema nervioso autónomo* (sistema beta adrenérgico, alfa adrenérgico, colinérgico), *daño del epitelio bronquial e inflamación de la vía aérea*.²³

La inflamación de la vía aérea, es un factor clave en el asma, presente en el momento de la exposición a ciertos factores "disparadores", como alérgenos o irritantes en el medio ambiente, infecciones respiratorias, estrés psicológico, ejercicio, reflujo gastroesofágico, medicamentos etc. Estos factores inicialmente causan hiperreacción del músculo liso de la vía aérea y broncoconstricción. Esta

respuesta temprana o inmediata es mediada por múltiples factores incluyendo la vía neural y derivados de células mastoideas tal como histamina, LTC₄ y LTD₄²⁴. El incremento en la inflamación se debe a la degranulación de mastocitos y a la estimulación de macrófagos con liberación de enzimas pro-inflamatorias, factor activador de plaquetas y leucotrienos²⁵. La liberación de los mediadores estimula la producción de moco, el cual no puede ser movilizado por las anomalías mucociliares, la obstrucción del bronquio y la lesión y denudación del epitelio.

La broncoconstricción, el edema inflamatorio y la formación del esputo espeso producen aumento en la resistencia de la vía aérea (tabla 1) y del trabajo respiratorio que se manifiesta a través de aumento en la frecuencia respiratoria y del uso de músculos accesorios. El trabajo respiratorio se acentúa conforme el atrapamiento de aire y el volumen residual funcional incrementen, causando aplanamiento del diafragma con una acción menos efectiva y requiriendo del uso de músculos accesorios (intercostales, supraesternales, supraclaviculares y esternocleidomastoideo) para mantener el flujo de aire, que durante la inspiración se torna extremadamente difícil. De igual forma, la exhalación (normalmente pasiva) requiere de un esfuerzo activo para compensar la resistencia de la vía aérea. Esta alteración en la inspiración-espriación, disminuye la ventilación efectiva reflejándose en la incapacidad para el intercambio O₂ y salida de CO₂.





Cuando el diámetro de la vía aérea disminuye debido a la broncoconstricción y el edema inflamatorio, modifica el flujo de gas a través de la vía, de laminar a turbulento. La presencia de un flujo turbulento favorece el esfuerzo y el incremento trabajo respiratorio que puede conducir a la falla respiratoria con una mala ventilación e incapacidad para mantener un intercambio de gas adecuado.

Evaluación y diagnóstico de la gravedad de la crisis asmática

El niño con crisis asmática deberá ser evaluado en forma oportuna y eficiente para poder brindar una terapia apropiada. La medición correcta de la gravedad de la crisis asmática es esencial en el tratamiento y monitorización de respuesta a la terapia. La evaluación clínica ajustada a la experiencia no siempre determina con exactitud el grado de obstrucción de la vía aérea, sin embargo utilizada con frecuencia proporciona un punto de partida, ya que dependiendo de la experiencia del evaluador, los hallazgos clínicos pudieran ser interpretados de manera diferente. Por lo que se ha considerado que el método de mayor utilidad para evaluar la gravedad de la crisis lo constituye la espirometría; procedimiento que permite realizar un número de determinaciones de la función pulmonar como la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado al 1er. segundo (FEV_1). McFadden²⁶ estudió la función pulmonar durante la recuperación del asma aguda y demostró mayor sensibilidad de la función pulmonar sobre la evaluación clínica. No obstante, la espirometría requiere de personal capacitado para el desarrollo e interpretación de los resultados. La determinación de la función pulmonar a través de FEV_1 y el intervalo del flujo espiratorio pico (PEFR) han sido considerados como índices estándar de eficacia en los estudios de asma.²⁷

En exacerbación aguda del asma, los datos de FEV_1 (o PEFR) son considerados para toma de decisiones clínicas entre las que se incluyen ingreso de pacientes a hospitalización así como su egreso, como se describe en las Guías de Consenso Internacional.²⁸ Varios son los estudios en los que se ha demostrado que el FEV_1 es superior comparado con PEFR cuando son usados en situaciones de urgencias.^{29, 30} Clasificándose en leve a aquellos pacientes con un valor de $FEV_1 >80\%$, moderado 50-80% y grave en $<50\%$ del valor predictivo o del mejor valor del paciente en aquellos en los que se tenga medición previa, sin que hayan tenido crisis.

Muchos otros métodos objetivos han sido empleados para evaluar la gravedad del asma. Esto incluye Pulmonary Index (IP),³¹ Wood-DownesScore,³² Pulmonary Score³⁵ y el Score de Asma Clínico,³³⁻³⁴ etc. Recientemente ha sido publicado y validado en dos pruebas formales de constructo y de criterio en población pediátrica un sistema denominado Pulmonary Score³⁵ (PS, ver tabla 2) que

puede ser usado para evaluar la obstrucción de la vía aérea en niños, quienes son incapaces de desarrollar otras medidas tales como PEF y usada como guía para instituir terapéutica y respuesta al tratamiento. Estratificando en <= 3 crisis leve, 4-6 crisis moderada y >6 crisis grave.

Cuadro II. Pulmonary Score

Score	FR		Sibilancias*	Uso músculos Esternocleidomastoideo
	<6a	>6 ^a		
0	< 30	<20	Ninguna	No hay aumento aparente
1	31-45	21-35	Final espiración C/estetoscopio	Leve aumento
2	46-60	36-50	Toda espiración C/estetoscopio	Aumento
3	> 60	>50	Inspiración en toda espiración s/estetoscopio	Máxima actividad

* Si las sibilancias no se auscultan por pobre movimiento de aire, score 3

El Pulmonary Score puede ser un sustituto práctico para estimar la obstrucción de la vía aérea en aquellos pacientes tan pequeños o tan enfermos que sean incapaces de poder efectuar otras mediciones tales como el flujo espiratorio pico. De los sistemas de puntaje para la evaluación de gravedad de la crisis asmática ésta es la que sus componentes son fáciles de evaluar con una buena correlación con medidas estándar de gravedad y adecuada validación.

Otra de las medidas objetivas para la evaluación de la severidad es la determinación de la oximetría de pulso, si bien la PaO₂ es el valor más fiel de la oxigenación arterial, esta puede ser estimada a través de la oximetría de pulso. Aunque pueden existir variaciones individuales en la curva de disociación de la hemoglobina, una saturación de oxígeno de 90% es equiparable con una PaO₂ de 60 mmHg y una saturación de 75% con una PaO₂ de 40 mmHg, esta última representando una significativa alteración en la ventilación-perfusión. Varios estudios han demostrado que una saturación <91% tanto antes como justo después del primer tratamiento inhalado, es 100% predictivo de la necesidad de una terapia médica de urgencia.³⁶

Tratamiento:

El tratamiento inmediato de la crisis asmática debe ser dirigido hacia la mejoría de las tres primeras áreas de alteración: hipoxia, broncoconstricción e inflamación.

La hipoxia secundaria a una alteración en la ventilación-perfusión deberá ser tratada con la administración adecuada de oxígeno manteniendo saturaciones de oxígeno mayores de 91%.

Los beta-adrenérgicos son las drogas de primera elección por su potente efecto broncodilatador. Siendo el método más efectivo de administración a través de nebulizadores con evidencia sustancial de que las dosis de 0.15 a 0.3 mg/kg son seguras^{37, 38} y pueden ser utilizados frecuentemente hasta un máximo de 5 mg por tratamiento (salbutamol), administrándose tres dosis cada 20 minutos durante la terapia de rescate.

El tratamiento temprano con corticoesteroides ha sido efectivo en prevenir la progresión de la respuesta inflamatoria y evitar una terapéutica más agresiva incluyendo la hospitalización. Los mecanismos postulados por los que los esteroides son utilizados en el tratamiento de la crisis asmática se describen en la tabla 3.³⁹

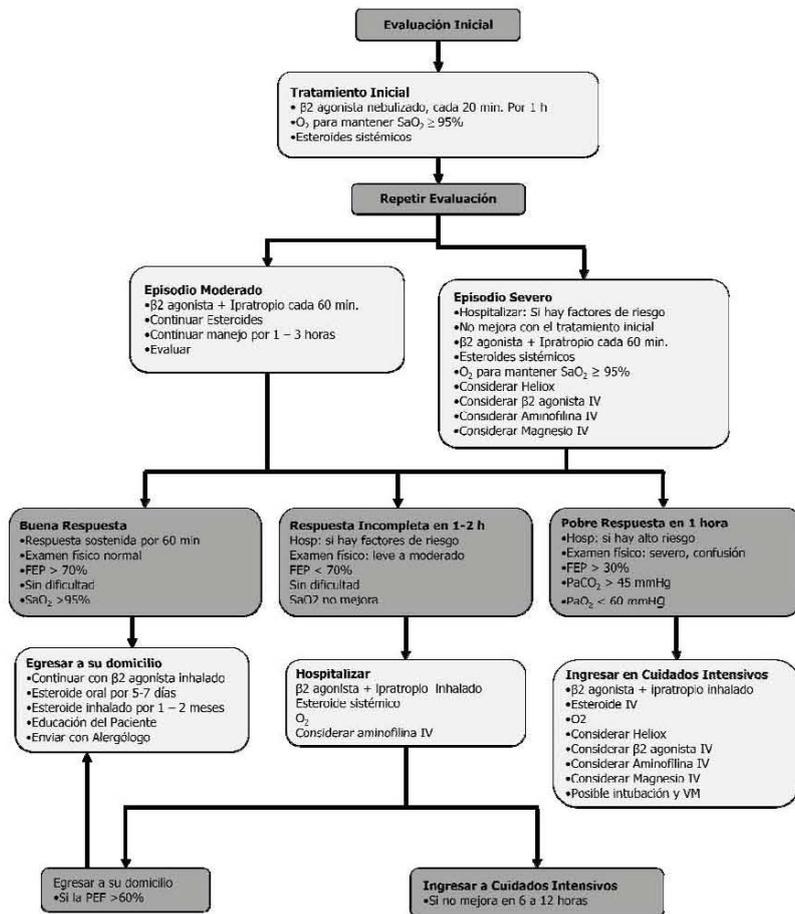
Cuadro III. Mecanismos Postulados para el Uso de Corticoesteroides en el Tratamiento de Asma
1. Interfieren con la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios
2. Mejoran la respuesta a catecolaminas
3. Estimula el metabolismo de AMPc
4. Restauran o incrementan la síntesis de receptores beta adrenérgicos
5. Inhiben la catecol-O-metiltransferasa
6. Inhibición de fosfodiesterasa
7. Disminuyen los efectos de la estimulación colinérgica a través de la inhibición de GMPC
8. Mejoran el movimiento muco-ciliar.
9. Estabilización de lisosomas
10. Alteran el número y actividad de los leucocitos.

En un estudio realizado por Pierson et al.⁴⁰, se reportó que los corticoesteroides mejoraron de manera significativa la hipoxia en la crisis asmática. Los corticoesteroides usados comúnmente son la prednisona oral y metilprednisolona intravenosa o intramuscular. La NHLBI recomienda uso temprano de corticoesteroides en todos los pacientes con crisis asmática de moderada a grave. Estos podrán ser administrados en las diferentes presentaciones (VO o IV) según el grado de gravedad. Los estudios han demostrado que intravenoso, intramuscular y la administración oral producen un mismo efecto.⁴¹⁻⁴⁴ En el estudio aleatorizado, doble ciego, en población pediátrica realizado por Becker y cols.⁴⁵ con el propósito de evaluar la eficacia de la prednisona oral vs. metilprednisolona intravenosa para el tratamiento de crisis asmática, se demostró que no hay diferencias en el tiempo de hospitalización entre los dos grupos $p= .052$, sin embargo el costo es 10 veces más en el grupo de metilprednisolona comparado con el de prednisona. De acuerdo al análisis de la evidencia realizado por Rodrigo⁴⁶ se reporta que las pruebas de función pulmonar de los pacientes que recibieron corticoesteroides parenterales, no demostrando ser diferente a aquellos a quienes se les administró por vía oral con crisis asmática atendidos en los departamentos de urgencias. El efecto clínico de los corticoesteroides se presenta de 1 a 3 horas y con un efecto máximo de 4 a 8 hrs.

Dado que el nervio vago inerva la vía aérea, causando broncoconstricción vía efecto colinérgico, agentes con inhibición vagal han sido evaluados. Un derivado atropínico, el bromuro de ipratropio ha sido utilizado demostrando tener un efecto agregado de broncodilatación con significativa mejoría en el PEF cuando es utilizado en conjunto con el salbutamol.⁴⁷ La dosis de 250 mcg cada 20 minutos junto con salbutamol en la primera hora y posteriormente cada 2 a 4 hrs, es utilizada con efectos colaterales mínimos. Cuando se estratificó de acuerdo a la gravedad, se observó que el bromuro de ipratropio es menos efectivo en pacientes con crisis de leve a moderada, pero mejora significativamente los síntomas y reduce la tasa de hospitalización en algunos con crisis asmática grave, especialmente cuando es utilizado en múltiples dosis.

La terapia convencional de los pacientes de crisis moderada a severa se establece de acuerdo a las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de asma.⁴⁸

- Administrar oxígeno suplementario humidificado 10 lt/min.
- Nebulización de salbutamol 2.5mg diluido en 2.5 ml de solución fisiológica cada 20 minutos 3 dosis. Posteriormente 0.15-0.3 mg/kg cada 1-4 horas como sea necesario.
- Uso temprano de corticoesteroides en todos los pacientes con crisis moderada a grave. Prednisona o prednisolona 1 mg/kg o metilprednisolona 1 mg/kg, cada 6 horas hasta mejoría clínica o hasta el FEV1 o PEF este en el 50% que habitualmente ocurre dentro de las primeras 48 horas. Posteriormente 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) dividido en 2 dosis por 3 a 10 días.



La respuesta a la terapia inicial en los departamentos de urgencias es el mejor predictor de necesidad de hospitalización, la cual está basada en la severidad de la obstrucción de la vía aérea, la severidad de los síntomas y el curso y severidad de las crisis previas.

Control a largo plazo

El asma persistente de leve a moderada debe tratarse con medicamentos controladores, como antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides inhalados, Beta-agonistas de acción larga y modificadores de los leucotrienos.

El cromoglicato es un antiinflamatorio no esteroideo que puede inhibir los componentes precoz y tardío de las respuestas asmáticas inducidas por el alérgeno, así como el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Está indicado para el asma de leve a moderada y se considera fármaco antiinflamatorio de primera línea en niños con asma persistente leve. No es tan eficaz como las otras dos clases principales de medicamentos controladores, los glucocorticoides inhalados y los modificadores de los leucotrienos.

Los glucocorticoides inhalados son el tratamiento de elección para los pacientes con asma persistente. Este tratamiento reduce los síntomas de asma, mejora la función pulmonar basal y reduce la hiperreactividad bronquial. Además, en los niños con asma persistente de leve a moderada reduce la necesidad de B-agonistas de acción corta de "rescate" y de prednisona, y puede reducir hasta en un 50% las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios por asma aguda. Se ha demostrado recientemente que el tratamiento con esteroide inhalado a dosis bajas, "protege" frente a la muerte por asma.⁴⁹

Se recomienda el tratamiento con dosis bajas de esteroide inhalado en todos los pacientes con asma persistente para evitar la reestructuración de la vía respiratoria. Retrasar el inicio del glucocorticoide inhalado reduce la respuesta terapéutica.⁵⁰ El propionato de fluticasona, el furoato de mometasona y, en menor medida, la budesonida, son considerados esteroides inhalados de "segunda generación" ya que muestran una actividad tópica respecto a la sistémica mejor, optimizando su índice terapéutico. La NAEPP recomienda empezar dosis altas de glucocorticoides inhalados e ir reduciendo de manera escalonada la dosis a medida que mejore el control del asma. Los esteroides inhalados pueden ser eficaces administrándose una o dos veces al día. Los efectos adversos locales del esteroide inhalado han demostrado ser mínimos con la aplicación de éste a través de aéreo-cámara y los efectos sistémicos sobre la densidad ósea y el crecimiento no son significativos.⁵¹

El salmeterol y el formoterol son B-agonistas inhalados de acción larga (BAAL) que se consideran medicamentos controladores. El salmeterol tiene un inicio de acción prolongado (1 hora). Los dos tienen efecto prolongado de al menos doce horas. Dada la larga duración de su acción, son adecuados para pacientes con asma nocturna y para niños que necesitan inhalaciones frecuentes de B-agonistas de acción corta durante el día para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Su principal aplicación es como "complementario" en los pacientes que no se controlan de forma óptima sólo con glucocorticoides inhalados. Es preferible agregar BAAL al tratamiento que duplicar la dosis del glucocorticoide inhalado en pacientes que no logran un control óptimo sólo con el esteroide.⁴⁹

Los leucotrienos son potentes mediadores pro-inflamatorios que pueden inducir broncoespasmo, secreción de moco y edema en la vía respiratoria. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) tienen propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias dirigidas y bloquean la broncoconstricción inducida por el ejercicio, la aspirina y el alérgeno. El montelukast es el ARLT más administrado en niños, administrado una vez al día ha demostrado mejora en los síntomas del asma, reducción en la necesidad de B-agonistas complementarios y mejoría en la función pulmonar en los pacientes con asma. Los ARLT parecen menos eficaces que los glucocorticoides inhalados en los pacientes con asma persistente moderada. En general, se ha encontrado que los glucocorticoides inhalados mejoran la función basal pulmonar en un 10-15%, mientras que los ART lo hacen en un 5-7%. No se han demostrado en estos fármacos efectos adversos significativos.⁴⁹

Durante la crisis asmática y en la etapa aguda, el Pulmonary Score así como la espirometría son los mejores parámetros para examinar el éxito-fracaso del tratamiento instaurado. Posteriormente, los criterios más utilizados para evaluar las intervenciones realizadas así como la evolución en el paciente en su domicilio son: progreso de la función pulmonar, el número de crisis, el número de visitas imprevistas en un mismo episodio, el número de ingresos, los efectos secundarios de los tratamientos, la adherencia terapéutica, los síntomas nocturnos (tos en especial), calidad de vida autocomunicada (cuestionarios) y **la evolución del óxido nítrico exhalado**.

Oxido Nítrico

El óxido nítrico es un radical libre que se produce en las células endoteliales de la pared bronquial como parte intrínseca del proceso inflamatorio.

En la actualidad se considera que la alteración fundamental de enfermedades como el asma, enfermedad obstructiva crónica, fibrosis quística y rinitis entre otras, es un proceso inflamatorio que condiciona la presencia de la enfermedad, su evolución y su respuesta a tratamiento. La evaluación precisa de la inflamación nos puede permitir monitorizar la progresión de la enfermedad, valorar la respuesta del tratamiento y considerar la actitud terapéutica a adoptar.

El proceso inflamatorio y el remodelado de la vía aérea desempeñan un papel fundamental en la patogenia del asma bronquial, existiendo evidencias suficientes para considerar que el control de la inflamación condiciona en gran medida la evolución de la enfermedad. Esta necesidad de monitorizar la inflamación ha condicionado la descripción de diferentes técnicas exploratorias en este sentido. Se dispone de técnicas "invasivas", que se basan en la realización de broncoscopias con la toma de biopsias, cepillados y lavados broncoalveolares, siendo éstas difíciles de realizar dada la agresividad de los procedimientos.

Se han desarrollado nuevos métodos "no invasivos" clasificados en: técnicas de medición de la inflamación a través del estudio del esputo inducido, a través del análisis de gases en el aire espirado (óxido nítrico, monóxido de carbono, pentanos), y la cuantificación en sangre y orina de mediadores de la inflamación.

El óxido nítrico o monóxido de nitrógeno (NO) es un gas altamente lipofílico que difunde de forma rápida a través de membranas biológicas a favor de gradiente, lo que junto a su corta vida media le permite actuar como mediador en diferentes sistemas intracelulares y de transducción de señales.^{52, 53} Se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por la acción de la óxido-nítrico sintetasa (ONS) en diferentes células. Existen tres isoformas de ONS, dos denominadas constitutivas y calcio dependientes que son la endotelial y la neuronal (eONS o tipo I y nONS o tipo III) que sintetizan NO en condiciones normales, y la inducible y calcio independiente (iONS o tipo II) que no se expresa o lo hace de forma muy débil en condiciones fisiológicas.

En el aparato respiratorio, el NO modula el funcionamiento del músculo liso y los vasos sanguíneos de la vía aérea, participa en el control de la motilidad ciliar, posee acción antiinfecciosa, y participa en el origen y mantenimiento de diferentes procesos inflamatorios.^{54, 55} El hecho de que la iONS se encuentre en diferentes células del tracto respiratorio (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales), y sea inducida por endotoxinas y diferentes citocinas pro-inflamatorias (IL-1, TNF, INF), ha hecho considerar al NO como un marcador de la inflamación en la vía respiratoria.

Las mediciones del NO se realizan en el aire mediante analizadores de quimioluminiscencia. También se puede determinar en muestras biológicas de forma indirecta a través de la determinación de productos de degradación (nitratos y nitritos), de la reacción con proteínas (peroxinitritos), y de la cuantificación en la expresión de las isoformas de NOS.⁵⁶⁻⁶⁰

Metodología en la medición del óxido nítrico exhalado

La forma de medir el óxido nítrico es analizándolo en el aire espirado por el paciente. La técnica de medición de la FENO (fracción exhalada de óxido nítrico) ha sido recientemente estandarizada de forma conjunta por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS).⁶¹ El flujo considerado estándar por la ATS-ERS para la realización de la medición es de 0.05 lts por segundo o lo que es lo mismo 50 mililitros por segundo.

Se han utilizado tres maniobras para la medición del NO exhalado: dos para la medición *on-line*: espiración lenta desde la capacidad pulmonar total con un flujo constante contra resistencia, y respiración lenta a volumen corriente durante un tiempo, y una para la medición *off-line*: espiración profunda única no controlada dentro de un reservorio. La más utilizada en la actualidad es la espiración lenta controlada.

La medición *on-line* del NO exhalado, se debe de realizar a través de una maniobra de espiración lenta desde la capacidad pulmonar total hasta el volumen residual total manteniendo un flujo constante de 0,05L/s (10%) y una presión oral entre 5-20 cmH₂O. Estado sentado, sin oclusión nasal, y de forma preferente tras inhalación de aire libre de NO (<5ppb). Tras la inspiración, se debe de realizar de forma inmediata la espiración debido a que la apnea puede modificar el valor obtenido. El tiempo de espiración debe de ser de 6-15 segundos. Se deben repetir tres maniobras válidas con un período mínimo entre ellas de 30 segundos y calcular la media de los valores.



Factores que influyen en el NO exhalado

La edad no parece tener influencia en los valores del NO exhalado en adultos ni en edades pediátricas entre 6 y 17 años. Tampoco tienen influencia el peso, el índice corporal, la talla, el sexo, el ciclo menstrual y el embarazo.^{62,64} La ingesta de agua y alcohol puede reducir de forma transitoria los valores, afectando el alcohol sólo en pacientes asmáticos y no en población normal. La medición de NO exhalado de forma repetida no modifica los valores obtenidos.^{65,66} El ritmo circadiano tampoco aunque se aconseja la realización de las mediciones seriadas a la misma hora del día.⁶⁶ El hábito tabáquico reduce los valores de NO exhalado, mientras que fumar antes de la medición los aumenta.⁶⁷ Se ha demostrado un descenso del NO exhalado tras el ejercicio^{68,69} por lo que no se recomienda la realización de ejercicios bruscos antes de la medición.

La atopia es un factor determinante en el aumento de los valores del NO exhalado. Se han encontrado valores más elevados en población sana, dependiendo de si las pruebas cutáneas eran positivas o negativas, con una elevada significación estadística ($p > 0,0001$). En pacientes atópicos, aun asintomáticos, se han encontrado valores superiores a los controles sanos, y también valores más elevados en asmáticos y riniticos alérgicos que en no atópicos.⁷⁰ Procesos infecciosos de las vías respiratorias aumentan los niveles de NO exhalado, tanto en sujetos normales como en asmáticos, por lo que se recomienda no realizar la medición de NO en el caso de una infección respiratoria presente o reciente.^{71,72}

La evidencia de que el NO exhalado puede ser un marcador de inflamación en sujetos asmáticos, y que a través de su medición se pueda monitorizar el tratamiento antiinflamatorio, ha hecho que se estudie la relación entre diferentes fármacos y los valores de NO exhalado. El tratamiento con corticoides orales o inhalados reduce los valores en pacientes asmáticos, mientras que no lo modifica en sujetos normales. Esta reducción podría estar mediada por la inhibición directa de la iNOS, la

inhibición de citocinas inflamatorias, o bien la inhibición del reclutamiento de células inflamatorias que expresan iNOS.⁷³ Los antileucotrienos también disminuyen el NO exhalado, pero en menor medida que los corticoides. Los B2-agonistas no parecen tener efecto directo sobre el NO exhalado, salvo el efecto indirecto que puedan tener al mejorar el grado de obstrucción bronquial.^{73,74}

Óxido nítrico exhalado y asma

El NO juega un papel importante en el reclutamiento, migración e infiltración de eosinófilos y otras células en el árbol bronquial de los sujetos asmáticos. Se ha demostrado que el aumento del NO exhalado está relacionado con factores que incrementan la inflamación en el asma, como la exposición a alérgenos y las infecciones respiratorias.⁷⁵⁻⁷⁷

Los esteroides orales o inhalados reducen los valores de NO espirado de forma dosis dependiente. Algunos estudios sugieren la correlación entre los valores del NO exhalado y la intensidad de los síntomas, la hiperrespuesta bronquial, la atopia y otros marcadores de la inflamación. Por estos hechos, se ha planteado la posibilidad que la medición del NO espirado pueda ser útil en el control de los enfermos asmáticos.^{62, 70, 73, 78-81}

Muchos autores han estudiado los valores de NO exhalado en sujetos normales, tanto mediante el método *on-line* como *off-line*, publicándose cifras de normalidad con un rango muy variable, que se explican por las diferentes metodologías utilizadas.^{62, 78}

Cuadro IV Valores de referencia del Óxido Nítrico

Adultos sanos	5-20ppb
Niños sanos (menores de 12 años)	5-15ppb
Criterio de Inflamación bronquial	20ppb y superior
Criterio de riesgo de re-agudización	49ppb y superior
Criterio de pérdida de control	Aumento del 60% del valor Vs evaluación previa

Cuadro V Circunstancias que pueden modificar el valor de NO (se indica el % de incremento ó reducción posible)

Pueden aumentar el resultado del FENO	Pueden disminuir el resultado del FENO
Infección vírica de las vías respiratorias (100%)	Fibrosis Quística (60%)
Rinitis Alérgica (50%)	Hipertensión (50%)
Dieta rica en Nitratos (50%)	Discinesia ciliar (45%)
	Actividad física (5-25%)
	Consumo de Alcohol (20%)

Los valores del NO espirado están en directa relación con la atopia (valores de IgE y positividad de las pruebas cutáneas).⁸¹ Además se ha descrito que pacientes con asma atópica tienen valores más elevados que en los no atópicos, lo que podría demostrar diferentes mecanismos de inflamación bronquial.

El NO exhalado aumenta en las exacerbaciones asmáticas y al reducir las dosis de corticoides, es decir, sus valores varían en relación con la sintomatología y tratamiento antiinflamatorio.^{66, 76, 80} Es un marcador extremadamente sensible y rápido para valorar el efecto de los corticoides en el asma bronquial, se ha demostrado una reducción significativa a las 6 horas de la nebulización única de corticoides y a los 2-3 días del tratamiento con corticoides inhalados, reducción que ha demostrado ser

dosis dependiente,⁸²⁻⁸⁴ por lo que el NO espirado puede servir para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

Los parámetros que se utilizan en el seguimiento del paciente asmático valoran aspectos diferentes de la enfermedad, y ninguno de ellos por sí solo, nos ofrece una visión global de la enfermedad. La función pulmonar y la hiperreactividad bronquial no son parámetros relacionados directamente con la inflamación.

Indicaciones para la medición del Óxido Nítrico

- Contribuir al diagnóstico de asma bronquial. El óxido nítrico está elevado cuando existe una inflamación bronquial, situación típica en el asma. La elevación del óxido nítrico se produce especialmente, aunque no exclusivamente, en la inflamación eosinofílica, es decir en la relacionada con la atopia, esto quiere decir que es un excelente marcador del asma atópico.
- Seguimiento-monitorización de la inflamación bronquial. Hasta la fecha, la toma de decisiones terapéuticas relacionadas con el tratamiento antiinflamatorio para el asma, se basaba en datos indirectos (estado clínico, función pulmonar). En esta situación, el pediatra comúnmente basándose en una evaluación un tanto subjetiva decide cuando es conveniente la introducción, incremento ó finalización de corticoides inhalados, antileucotrienos, etc. La medición del óxido nítrico permite establecer si el bronquio está inflamado y por tanto ajusta mejor las decisiones a lo que ocurre en realidad en los bronquios del paciente.^{85,86}

Utilidades adicionales del Óxido Nítrico

- Predice una pérdida de control de la enfermedad. Si el nivel de la FENO de un paciente aumenta en más de un 60% de una visita a otra, incluso en la ausencia de síntomas de asma, esto tiene un valor predictivo positivo de más del 80% de un inminente empeoramiento del control del asma.⁸⁷
- Un valor próximo a 50 ppb identifica un alto riesgo de recidiva. Cuando un grupo de niños asintomáticos de una remisión clínica dejó de tomar corticosteroides, un nivel de la FENO superior a 49 ppb entre 2 y 4 semanas más tarde fue un eficaz elemento de previsión de una recidiva del asma.⁸⁸
- Ayuda a identificar situaciones de incumplimiento o mala técnica inhalatoria. La medición de la FENO proporciona una herramienta fácil de utilizar y no invasiva para supervisar el cumplimiento del tratamiento con corticosteroides. En la práctica clínica, unos niveles elevados de la FENO en los pacientes que tomaban dosis de mantenimiento de los corticosteroides inhalados significa que el paciente no está recibiendo una cantidad suficiente, que no está siguiendo el tratamiento que se le ha prescrito o que toma de una manera inadecuada la medicación.⁸⁹

JUSTIFICACION

En el Instituto Nacional de Pediatría la crisis asmática representa la tercera causa de ingreso al departamento de cuidados intermedios e intensivos de Urgencias, reportando anualmente la admisión de 434 casos¹⁸ clasificados como moderados a severos con mayor incidencia en los meses de otoño e invierno¹⁹ con un promedio mensual de 36 casos; generando hospitalizaciones con una estancia de 3 a 5 días. El control adecuado de estos pacientes reducirá los reingresos, disminuyendo con ésto los recursos hospitalarios y optimizando los días - escuela de los pacientes.

La posibilidad de medir Óxido Nítrico Exhalado durante una crisis asmática permitirá evaluar la presencia de inflamación bronquial al inicio de la terapia de rescate y posterior a ésta. Puede servir como parámetro evaluador de mejoría posterior al tratamiento en conjunto con los métodos convencionales (score pulmonar y FEV1). Logra ser además una herramienta eficaz no invasiva y fácil de utilizar que al traducir inflamación bronquial, abate costos tangibles a los familiares e intangibles en los servicios de urgencias ya que disminuirá los tiempos de estancia, la posibilidad de ingresos innecesarios, facilitará terapias ambulatorias y la detección temprana de complicaciones. En el control a largo plazo del paciente, logrará predecir una posible recaída, así como la necesidad de continuar por más tiempo la terapia con esteroide inhalado y/o agregar otro medicamento en combinación (antileucotrienos ó β -agonistas de acción prolongada).

Existen un gran número artículos que relaciona el Óxido Nítrico con asma, sin embargo pocos son los que tienen un diseño adecuado y un rigor metodológico aceptable que permita emitir una recomendación para el uso cotidiano de la medición de la FENO. Consideramos re-evaluar la utilidad del FENO en un trabajo metodológicamente robusto para poder comprobar la importancia de medirlo en el tratamiento y seguimiento cotidiano del niño con crisis asmática.

Esta es la primera investigación que relaciona el control y seguimiento del niño con crisis asmática y el uso del FENO. Este proyecto servirá como sustento para la realización de proyectos prospectivos que nos permitan evaluar la efectividad de dicha herramienta.

OBJETIVOS

General:

- Valorar la utilidad de la medición de la FENO para evaluar la presencia de inflamación bronquial, respuesta inicial al tratamiento, decisión de egreso hospitalario y control ambulatorio en niños entre 6 y 18 años con crisis asmática reportado en la literatura.

Específicos:

- Evaluar la utilidad de la medición de la FENO ante la presencia de inflamación bronquial en el paciente con crisis asmática de entre 6 y 18 años.
- Estimar si la medición de la FENO tiene algún beneficio para evaluar la respuesta inicial al tratamiento de crisis asmática.
- Evaluar si la medición de la FENO tiene utilidad en la decisión de egreso hospitalario en el niño con crisis asmática.
- Valorar si la medición de la FENO tiene utilidad en el seguimiento y monitorización ambulatoria del paciente pediátrico posterior a un evento de crisis asmática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Revisión Sistemática de Prueba Diagnóstica

Búsqueda y análisis de la literatura:

Se realizó una búsqueda de todas las publicaciones que estudian la validez de la FENO para el diagnóstico de inflamación bronquial y respuesta al tratamiento del niño asmático con los límites edad pediátrica de 6 a 18 años, sin límites de fecha de publicación ni de idioma.

En el cuadro siguiente se muestran, la biblioteca virtual y los términos MeSH que se utilizaron para la búsqueda.

Cuadro VI. Bibliotecas virtuales y terminos MeSH utilizados en la búsqueda

BIBLIOTECA VIRTUAL	TÉRMINOS MeSH UTILIZADOS
PubMed	utility FENO AND asthma
PubMed	validity FENO AND asthma
PubMed	sensibility FENO AND asthma
PubMed	Specificity FENO AND asthma
Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma
Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma AND niños
Scielo	óxido nítrico exhalado
Scielo	óxido nítrico exhalado AND niños
Artemisa	No activa en el servidor al momento de la búsqueda

Unidad de Análisis

Los artículos originales que se lograron obtener realizando la búsqueda descrita y cumpliendo los criterios de inclusión.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

Estudios de Prueba Diagnóstica donde se evaluó la utilidad del FENO en pacientes asmáticos de 6 a 18 años.

Criterios de exclusión:

Estudios de Prueba Diagnóstica que incluyeron pacientes adultos y reportaron sus resultados de forma combinada y no fue posible extraer exclusivamente los datos de la población pediátrica; estudios que no evaluaron la utilidad de la FENO en el niño asmático; publicaciones que evaluaron la utilidad de la FENO en otras patologías o revisiones narrativas basadas en la opinión de algún experto.

Instrumento de Medición

Formato de Recolección de Datos:

Es un puente entre lo que informaron los investigadores de los estudios primarios y lo que, en último término, informaron los revisores. Está directamente relacionado con la pregunta formulada en la revisión y con la evaluación que se planeó de los estudios incluidos. Es el almacén de datos del que surgió el análisis.

Los estudios se revisaron por un par de revisores independientes que evaluaron el nivel de evidencia y grado de recomendación de cada uno de los artículos. Una vez seleccionados los estudios se analizó la información llenando los formularios de recolección de datos. El nivel de evidencia y grado de recomendación se evaluó mediante la clasificación propuesta por la USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force), considerado un sistema que logra equilibrar sencillez, factibilidad y adecuada calidad al calificar la evidencia y gradar las recomendaciones.³¹

El formulario de recolección de datos está constituido por diversas variables. Sus definiciones operacionales se describen a continuación:

Autores, Año de Publicación y País: Se plasmó el apellido de los dos primeros autores del artículo así como el año, ciudad y país de publicación.

Diseño de Estudio: Se comentó si se trata de un estudio transversal con prueba diagnóstica, Casos y Controles, Cohorte, Ensayo Clínico Controlado ó Revisión Sistemática según el caso.

Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación: Por calidad de la evidencia científica se entiende la confianza que se tiene en que el efecto que reflejan los estudios es cierto; hace referencia a la seguridad de que la estimación de un efecto sea adecuada para apoyar una recomendación. Cuánto más alta sea la calidad, mayor es la confianza y por tanto disminuye la posibilidad de que estudios posteriores modifiquen el efecto observado. Se utilizó la clasificación propuesta por la USPSTF descrita detalladamente en los anexos 1-3

Número y Características de los Pacientes: Se plasmó la cantidad de pacientes sujetos a cada estudio así como, cuantos brazos (grupos de tratamiento) se tienen en caso de un ensayo clínico. También se describieron las edades, sexo, raza, y características propias del grupo de pacientes de cada estudio. Además aquí se colocaron los criterios de selección de los pacientes en cada estudio. La búsqueda estuvo limitada a niños entre 6 y 18 años dado que los seis años es la mínima edad recomendada para que un paciente coopere en una correcta medición de la FENO.

Descripción de la Prueba o Intervención: Se describió el objetivo principal del estudio y el material y métodos utilizados para la realización de éste, la prueba que se realizó y el tiempo de seguimiento de los pacientes o si sólo fue una evaluación, se describieron las condiciones de la misma. Se comentó brevemente las aplicaciones estadísticas más importantes del estudio.

Validación del Instrumento y/o Principales Resultados del Estudio: En los estudios de prueba diagnóstica se describió aquí la sensibilidad, especificidad y/o los valores predictivos así como la curva ROC de la prueba en estudio (FENO) para diagnóstico de asma, crisis, hiperreactividad bronquial, edema de la vía aérea y/o recaída de una crisis según sea el caso. En los estudios que no son de prueba diagnóstica, los principales resultados se comentaron en este rubro del formulario.

Conclusión de los Autores: Se describieron los comentarios, conclusiones y recomendaciones de los autores conforme a la utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el niño asmático y sus diversas aplicaciones.

Al evaluar los artículos, encontramos varios que cumplen los criterios de exclusión por lo que se aclararan las causas en el cuadro del anexo 4.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El grupo de trabajo declara no tener conflicto de interés con ninguna entidad pública o privada implicada en el seguimiento del niño con asma. Este trabajo será realizado por iniciativa de los propios autores sin financiamiento externo o de la industria farmacéutica.

RESULTADOS

El total de artículos encontrados fue de 52. De éstos, cinco de ellos se repiten ya que varias bibliotecas los mencionan por lo que en realidad son 47 artículos distintos. En el anexo 4 se describen los artículos excluidos, sus autores, la biblioteca virtual y los terminus MeSH utilizados para su búsqueda así como la causa por la que fueron excluidos; es también en este anexo, donde se señala a los artículos que fueron encontrados en más de una biblioteca virtual.

En el cuadro de resultados (VII) se enumeran los artículos encontrados luego de haber explicado la biblioteca virtual y los terminus MeSH con que fueron buscados. El único límite de la búsqueda fue la edad (pacientes pediátricos). Es importante mencionar que a la biblioteca virtual ARTEMISA no se tuvo acceso en el periodo de realización de la búsqueda.

Utilizando además los terminos MeSH asthma attack y asthma crisis se buscaron artículos relacionados en todas las bibliotecas virtuales y en ninguna de estas se encontraron publicaciones.

Cuadro VII. Publicaciones encontradas en las bibliotecas virtuales

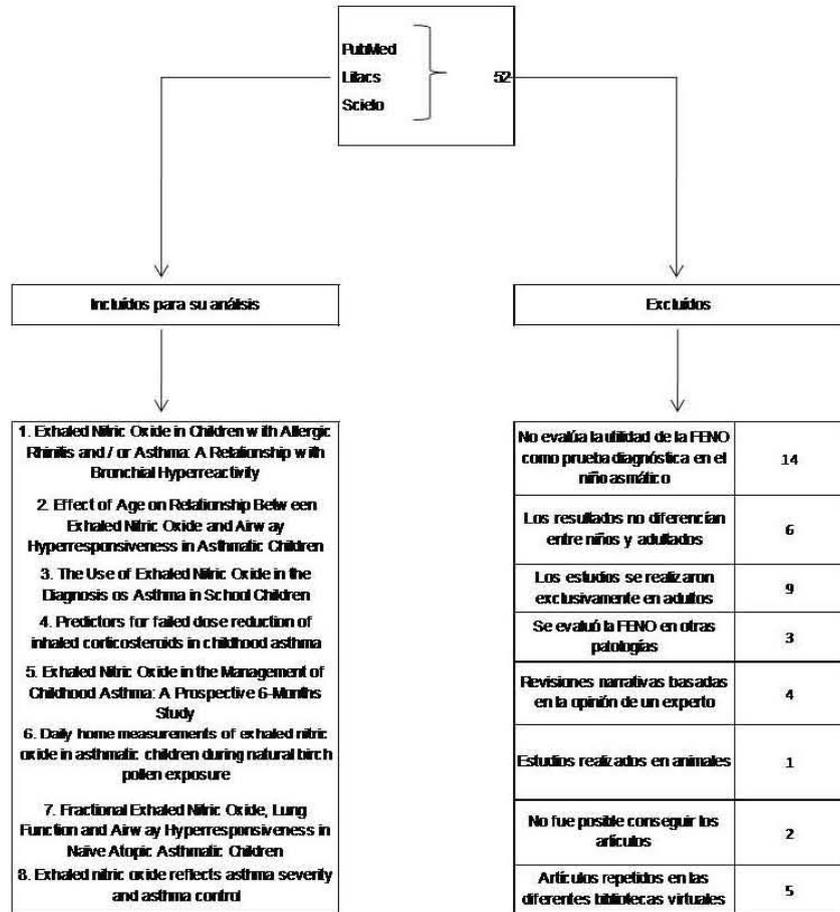
BIBLIOTECA VIRTUAL	TÉRMINOS MeSH UTILIZADOS	N° ARTÍCULOS
PubMed	utility FENO AND asthma	7
PubMed	validity FENO AND asthma	2
PubMed	sensibility FENO AND asthma	0
PubMed	Specificity FENO AND asthma	31
Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	6
Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma AND niños	1
Scielo	óxido nítrico exhalado	5
Scielo	óxido nítrico exhalado AND niños	0

Fueron analizados ocho artículos (ver cuadro VIII), los revisores reportan el análisis cualitativo de cada uno de ellos en el cuadro IX.

Cuadro VIII. Artículos revisados, autores, revista y año de publicación

ARTÍCULO	AUTORES	REVISTA Y AÑO DE PUBLICACIÓN
Exhaled Nitric Oxide in Children with Allergic Rhinitis and / or Asthma: A Relationship with Bronchial Hyperreactivity	Ciprandi G, Tosca MA, et al.	Journal of Asthma 2010
Effect of Age on Relationship Between Exhaled Nitric Oxide and Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Children	Motomura Ch, Odajima H, et al.	CHEST 2009
The Use of Exhaled Nitric Oxide in the Diagnosis os Asthma in School Children	Sivan Y, Gadish T, et al.	The Journal of Pediatrics 2009
Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma	Albert M. LI, Tony W T. et al.	Respirology 2008
Exhaled Nitric Oxide in the Management of Childhood Asthma: A Prospective 6-Months Study	Fritsch M, Uxa S, Horak Jr F, Putschoegl B, et al.	Pediatric Pulmonology 2006
Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure	Vahlkvist S, Sinding M, et al.	J Allergy Clin Immunol 2006
Fractional Exhaled Nitric Oxide, Lung Function and Airway Hyperresponsiveness in Naive Atopic Asthmatic Children	Miraglia del Giudice M, Brunese P et al.	Journal of Asthma 2004
Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control	Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP., et al.	Pediatr Crit Care Med 2004

Flujograma 1. Búsqueda inicial, título de artículos evaluados y causas de exclusión del resto. En el anexo 4 se pueden observar los títulos y autores de dichos artículos excluidos.



Cuadro IX: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
REVISIÓN SISTEMÁTICA: Medición del Óxido Nítrico Exhalado en Niños con Crisis Asmática

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores																																									
Opando G, Tosca M et al. Genova, Italia 2010	Transversal de Prueba Diagnóstica	II-3 B	260 niños entre 8 y 16 años, fueron agrupados por su diagnóstico en pacientes con rinitis, asma o ambos. Los pacientes con IVAS o defectos nasales anatómicos y los que se encontraban bajo inmunoterapia, uso de esteroides o antileucotrienos fueron excluidos. La correlación entre los valores de FENO, parámetros espirométricos, log PC20 para MCH y la edad fue calculada.	Se midió la hiperreactividad bronquial luego de un reto con metacolina (MCH) que se hizo solo si el FEV1 basal fue \geq del 80% del predicho. Se calculó el PC20 definido como la concentración de MCH inhalada capaz de causar una caída del FEV1 del 20%. Se hizo una regresión logística múltiple para evaluar el rol de diferentes variables independientes en relación a la hiperreactividad bronquial (HRAB). La correlación entre los valores de FENO, parámetros espirométricos, log PC20 para MCH y la edad fue calculada.	Se muestran los parámetros clínicos de los pacientes divididos en tres grupos de acuerdo a su patología de base: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rinitis</th> <th>Asma</th> <th>Asma y Rinitis</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td>11</td> <td>13</td> <td>12</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>97</td> <td>86</td> <td>84</td> <td>0.02</td> </tr> <tr> <td>FENO</td> <td>31</td> <td>37</td> <td>41</td> <td><.001</td> </tr> <tr> <td>PC20</td> <td>5.88</td> <td>1.41</td> <td>1.32</td> <td><.001</td> </tr> </tbody> </table> La sensibilidad (% de verdaderos positivos) la especificidad (% de falsos positivos) y los puntos de corte predictivos para detectar HRBA con PC20 \leq 4mg/ml se describen: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Predictores</th> <th>Sensibilidad (95% CI)</th> <th>Especificidad (95% CI)</th> <th>Mejor punto de corte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td>71</td> <td>62</td> <td>> 12</td> </tr> <tr> <td>FEV1 %</td> <td>58</td> <td>65</td> <td>< 67</td> </tr> <tr> <td>FENO</td> <td>61.7</td> <td>88.7</td> <td>\geq 32</td> </tr> </tbody> </table> El área bajo la curva ROC = 0.68, con el mejor punto de corte \geq 32ppb demuestra tener un discreto papel al discriminar entre HRAB moderada a grave Vs HRAB ausente o muy leve.		Rinitis	Asma	Asma y Rinitis	P	Edad	11	13	12	0.15	FEV1	97	86	84	0.02	FENO	31	37	41	<.001	PC20	5.88	1.41	1.32	<.001	Predictores	Sensibilidad (95% CI)	Especificidad (95% CI)	Mejor punto de corte	Edad	71	62	> 12	FEV1 %	58	65	< 67	FENO	61.7	88.7	\geq 32	Existe una fuerte relación entre niveles de FENO y el grado de HRAB en niños con asma. En niños que no están recibiendo esteroides y con función pulmonar normal, la FENO puede ser un marcador de utilidad para detectar HRAB. Una limitante de este estudio es que se realizó en un grupo muy específico de pacientes que son los que no están recibiendo esteroides y que tienen una función pulmonar normal.
	Rinitis	Asma	Asma y Rinitis	P																																											
Edad	11	13	12	0.15																																											
FEV1	97	86	84	0.02																																											
FENO	31	37	41	<.001																																											
PC20	5.88	1.41	1.32	<.001																																											
Predictores	Sensibilidad (95% CI)	Especificidad (95% CI)	Mejor punto de corte																																												
Edad	71	62	> 12																																												
FEV1 %	58	65	< 67																																												
FENO	61.7	88.7	\geq 32																																												

25

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores																																																																																
Motomura CH, Odajima H et al. Fukuoka, Japón 2009	Transversal de Prueba Diagnóstica	II-3 B	Incluidos 267 pacientes entre 5 y 20 años con diagnóstico de asma por criterios de GINA, todos con adecuado control. Tratados con esteroide inhalado se encontró a 129 pacientes. Los pacientes con la presencia de IVAS o crisis asmática en el mes previo al estudio fueron excluidos. 147 de los pacientes fueron menores de 12 años y 120 mayores de 12 años	Se examina el efecto de la edad en la relación FENO e HRAB en niños asmáticos. Se realizó una prueba reto con un estímulo directo con acetilcolina (Ach) + S. salina nebulizada en pacientes con FEV1 > 70%. La nebulización de la mezcla se realizó hasta que el FEV1 disminuyó un 20% del nivel basal. Se hizo una regresión lineal múltiple buscando la asociación de la función pulmonar y la medición de la FENO, teniendo como variable independiente el PC20 reportando coeficientes de correlación de Spearman ajustados para la edad.	Se describieron de forma inicial la función pulmonar al inicio y las diferentes respuestas a la prueba reto de acuerdo a edad. La asociación de los parámetros de función pulmonar y FENO con HRAB (PC20): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parámetro</th> <th>nitos = 12 años</th> <th>Adolescentes = 12 años</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FEV1</td> <td>93.0</td> <td>94.5</td> <td>0.99</td> </tr> <tr> <td>PC20 (95% CI)</td> <td>1.5</td> <td>1.5</td> <td>3.33</td> </tr> <tr> <td>FENO (95% CI)</td> <td>36</td> <td>54</td> <td>0.001</td> </tr> </tbody> </table> Se describieron de forma inicial la función pulmonar al inicio y las diferentes respuestas a la prueba reto de acuerdo a edad. La asociación de los parámetros de función pulmonar y FENO con HRAB (PC20): <table border="1"> <thead> <tr> <th>Correlación de Spearman</th> <th>β Ajustado</th> <th>95% CI</th> <th>Valor P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infantes</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>-0.1</td> <td>-2</td> <td>-1.1 a 1.2</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>Log FENO</td> <td>-0.45</td> <td>-0.28</td> <td>-0.38 a -0.18</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>Adolescentes</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>0.02</td> <td>0.5</td> <td>2.1 a 3.8</td> <td>0.902</td> </tr> <tr> <td>Log FENO</td> <td>-0.18</td> <td>-0.14</td> <td>-0.25 a -0.08</td> <td>0.02</td> </tr> </tbody> </table> La asociación de los parámetros de función pulmonar y la HRAB (PC20) con la FENO se describen: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Correlación de Spearman</th> <th>β Ajustado</th> <th>95% CI</th> <th>Valor P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infantes</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>-0.11</td> <td>-2.9</td> <td>-7.4 a 2.6</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>Log PC20</td> <td>-0.43</td> <td>-0.67</td> <td>-0.3 a -0.44</td> <td>< 0.001</td> </tr> <tr> <td>Adolescentes</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>-0.05</td> <td>-1.5</td> <td>-7.1 a 4.0</td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>Log PC20</td> <td>-0.18</td> <td>-0.14</td> <td>-0.25 a -0.03</td> <td>0.02</td> </tr> </tbody> </table>	Parámetro	nitos = 12 años	Adolescentes = 12 años	P	FEV1	93.0	94.5	0.99	PC20 (95% CI)	1.5	1.5	3.33	FENO (95% CI)	36	54	0.001	Correlación de Spearman	β Ajustado	95% CI	Valor P	Infantes				FEV1	-0.1	-2	-1.1 a 1.2	0.21	Log FENO	-0.45	-0.28	-0.38 a -0.18	< 0.001	Adolescentes				FEV1	0.02	0.5	2.1 a 3.8	0.902	Log FENO	-0.18	-0.14	-0.25 a -0.08	0.02	Correlación de Spearman	β Ajustado	95% CI	Valor P	Infantes				FEV1	-0.11	-2.9	-7.4 a 2.6	0.21	Log PC20	-0.43	-0.67	-0.3 a -0.44	< 0.001	Adolescentes				FEV1	-0.05	-1.5	-7.1 a 4.0	0.58	Log PC20	-0.18	-0.14	-0.25 a -0.03	0.02	La FENO entre los adolescentes fue significativamente mayor que entre los niños. La FENO incrementa con la edad en niños sanos debido al crecimiento de los pulmones y al aumento de la superficie de la vía aérea. FENO y la HRAB representan diferentes aspectos del remodelado y del proceso inflamatorio del niño asmático a diferentes edades. El pediatra debe reconocer que esta relación varía de acuerdo a la edad. Al realizar en esta prueba un estímulo directo para evaluar la HRAB, el Ach actúa directamente en los receptores del músculo liso de la VA (receptores muscarínicos). Un estímulo indirecto sobre la vía aérea (ej. ejercicio) puede provocar de mejor manera inflamación de la vía aérea; lo que limita de alguna forma este estudio ya que evalúa la respuesta solamente a estímulos directos que no son los más frecuentes en la vida cotidiana.
Parámetro	nitos = 12 años	Adolescentes = 12 años	P																																																																																			
FEV1	93.0	94.5	0.99																																																																																			
PC20 (95% CI)	1.5	1.5	3.33																																																																																			
FENO (95% CI)	36	54	0.001																																																																																			
Correlación de Spearman	β Ajustado	95% CI	Valor P																																																																																			
Infantes																																																																																						
FEV1	-0.1	-2	-1.1 a 1.2	0.21																																																																																		
Log FENO	-0.45	-0.28	-0.38 a -0.18	< 0.001																																																																																		
Adolescentes																																																																																						
FEV1	0.02	0.5	2.1 a 3.8	0.902																																																																																		
Log FENO	-0.18	-0.14	-0.25 a -0.08	0.02																																																																																		
Correlación de Spearman	β Ajustado	95% CI	Valor P																																																																																			
Infantes																																																																																						
FEV1	-0.11	-2.9	-7.4 a 2.6	0.21																																																																																		
Log PC20	-0.43	-0.67	-0.3 a -0.44	< 0.001																																																																																		
Adolescentes																																																																																						
FEV1	-0.05	-1.5	-7.1 a 4.0	0.58																																																																																		
Log PC20	-0.18	-0.14	-0.25 a -0.03	0.02																																																																																		

26

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del Instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores																																										
Sivan Y, Gadsh T, et al. Tel Aviv, Israel 2009.	Cohorte prospectiva con estudio de Prueba Diagnóstica	II-2 B	Incluidos 150 niños de entre 5 y 18 años referidos al hospital de estudio que tuvieron síntomas sugestivos de asma, por al menos tres meses, con o sin tratamiento, y que aceptarían el seguimiento de al menos un año. Se excluyeron los pacientes que tuvieron con respecto a las condiciones respiratorias que pudieran afectar la FENO. Las tres variables (FENO, eos% y espirimetría) fueron analizadas y comparadas para el diagnóstico de asma. La asociación entre las variables fue evaluada por los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman. Se usaron curvas ROC para esilar los puntos de corte.	A todos los pacientes se les realizó medición inicial de la FENO seguido de espirimetría y cuenta del % de eosinófilos en esputo durante el seguimiento por al menos un año. A los 18 meses se evaluó el estado de los pacientes diagnosticándose por un experto la posibilidad de asma con los criterios clínicos convencionales. El experto estuvo cegado con respecto a los resultados de % de eosinófilos y FENO de un inicio. Las tres variables (FENO, eos% y espirimetría) fueron analizadas y comparadas para el diagnóstico de asma. La asociación entre las variables fue evaluada por los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman. Se usaron curvas ROC para esilar los puntos de corte.	Al final del estudio, 69 pacientes tuvieron asma sin tratamiento esteroidal, 37 asma bajo tratamiento con esteroides inhalados (ICS) y en 44 no se documentó asma. El área bajo la curva para diagnóstico de asma de la asociación eos% + FENO con sus mejores puntos de corte es de 0.92 lo que nos sugiere la precisión de esta asociación para el diagnóstico. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de asma se muestran a continuación. <table border="1" data-bbox="817 510 1088 676"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>Punto de corte</th> <th>Sensib. (%)</th> <th>Especif. (%)</th> <th>VPP (%)</th> <th>VPN (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FENO (ppb)</td> <td>19ppb</td> <td>85</td> <td>88</td> <td>92</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>FENO</td> <td>25ppb</td> <td>75</td> <td>89</td> <td>83</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>FENO</td> <td>15ppb</td> <td>90</td> <td>76</td> <td>83</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>EOS (ppb)</td> <td>2.7ppb</td> <td>85</td> <td>88</td> <td>83</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>FENO + Eos</td> <td>3%</td> <td>87</td> <td>86</td> <td>92</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>80%</td> <td>52</td> <td>72</td> <td>75</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	Punto de corte	Sensib. (%)	Especif. (%)	VPP (%)	VPN (%)	FENO (ppb)	19ppb	85	88	92	80	FENO	25ppb	75	89	83	76	FENO	15ppb	90	76	83	82	EOS (ppb)	2.7ppb	85	88	83	81	FENO + Eos	3%	87	86	92	81	FEV1	80%	52	72	75	48	La medición de la FENO es útil para el diagnóstico temprano del asma en el paciente pediátrico, especialmente en aquellos casos en los cuales el diagnóstico no es tan claro. Una limitante de este estudio es que fue realizado en pacientes con stomatología sugestiva y no con diagnóstico establecido lo que incrementa sus falsos positivos (44 pacientes con FENO elevado sin asma). Además la validez de la prueba cambia con variaciones pequeñas en las ppb de la FENO.
Variable	Punto de corte	Sensib. (%)	Especif. (%)	VPP (%)	VPN (%)																																											
FENO (ppb)	19ppb	85	88	92	80																																											
FENO	25ppb	75	89	83	76																																											
FENO	15ppb	90	76	83	82																																											
EOS (ppb)	2.7ppb	85	88	83	81																																											
FENO + Eos	3%	87	86	92	81																																											
FEV1	80%	52	72	75	48																																											

27

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del Instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores																												
Li AM, Tsang TW et al. Hong Kong, China 2008	Cohorte prospectiva con intervención realizada en dos fases	II-2 B	50 niños entre 6 y 18 años (media 11.6 años) con asma clínicamente estable (no exacerbaciones en 4 semanas previas al estudio o utilización de tratamiento de rescate más de tres veces a la semana) en tratamiento con esteroides inhalados (ICS). Se excluyó a quien presentara alguna complicación pulmonar concomitante o que estuviera bajo otro tratamiento alternativo o en otro ensayo en estudio.	Este prospectivo se realizó en dos fases. La primera fase fue de dos semanas en la que continuaron su tratamiento y se hizo un diario de síntomas basal. Al final de esta etapa, quienes tuvieran una enfermedad estable se les aplicaron inducción de esputo, pruebas cutáneas, FENO y pruebas de función pulmonar (PFP) basales. La segunda fase fue el seguimiento de los pacientes con esteroides inhalados (ICS) disminuyendo la dosis a la mitad cada 8 semanas. Esta fase concluyó al presentarse una recaída o al terminar el destete del esteroides. Se realizaron mediciones de FENO, espirimetría y esputo antes de cada reducción del tratamiento. La evolución diaria se siguió mediante un cuestionario de síntomas de donde además se sustentaron los criterios para definir una exacerbación. Se utilizaron curvas ROC para examinar qué marcador predijo mejor exacerbación.	El 22% de los pacientes (n=11) durante el estudio tuvo una exacerbación. Se encontraron diferencias significativas en los niveles de la FENO en la visita previa a la exacerbación Vs el basal, demostrándose lo mismo con el eos%; no hubo diferencias significativas en el género y la FEV1. El área bajo la curva ROC para la FENO y la severidad del asma fue significativa en 0.78, con un CI al 95% (0.58-0.97), p=0.013. También fue significativa el área bajo la curva ROC para eos% con 0.76, con un CI al 95% (0.58-0.98) con p=0.016. El área bajo la curva para FEV1 no fue significativa con 0.12 con un CI al 95% (0.08-0.56), p=0.0013. El área bajo la curva para la FENO como predictor de exacerbación asmática fue nuevamente significativa en 0.81 con un CI 95% (0.69-0.91), p=0.002. Las características demográficas de los marcadores de asma en los niños y sus exacerbaciones se muestran a continuación. <table border="1" data-bbox="817 1429 1088 1550"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>No. exacerbación</th> <th>Exacerbación</th> <th>Valor de P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>11.4</td> <td>14.5</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>FENO</td> <td>35.7</td> <td>33.2</td> <td>0.483</td> </tr> <tr> <td>FEV1 de predicho</td> <td>36.2</td> <td>32.2</td> <td>0.202</td> </tr> <tr> <td>Urea eos</td> <td>26.5</td> <td>19.6</td> <td>0.302</td> </tr> <tr> <td>FEV1 de predicho</td> <td>39.7</td> <td>35.8</td> <td>0.263</td> </tr> <tr> <td>FENO + Urea eos Basal</td> <td>25.8</td> <td>22.9</td> <td>0.300</td> </tr> </tbody> </table>	Variable	No. exacerbación	Exacerbación	Valor de P	Basal	11.4	14.5	0.81	FENO	35.7	33.2	0.483	FEV1 de predicho	36.2	32.2	0.202	Urea eos	26.5	19.6	0.302	FEV1 de predicho	39.7	35.8	0.263	FENO + Urea eos Basal	25.8	22.9	0.300	Este estudio nos muestra que las mediciones de la FENO y eos% ambos, son útiles para guiar la reducción de los esteroides (ICS) en el niño asmático. No existen a la fecha, ECC que demuestren una disminución en las exacerbaciones al utilizar la FENO como guía para el destete de los ICS. Los puntos de corte óptimos de niveles de FENO y eos% varían entre razas por lo que hace falta establecer puntos de corte por raza y edad.
Variable	No. exacerbación	Exacerbación	Valor de P																															
Basal	11.4	14.5	0.81																															
FENO	35.7	33.2	0.483																															
FEV1 de predicho	36.2	32.2	0.202																															
Urea eos	26.5	19.6	0.302																															
FEV1 de predicho	39.7	35.8	0.263																															
FENO + Urea eos Basal	25.8	22.9	0.300																															

28

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del Instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores
Fritsch M, Uxa S et al. Viena, Austria, 2008	ECC	I B	Se incluyeron 47 niños con diagnósticos de asma leve a moderada. Las edades variaron de entre 6 y 18 años. Estos pacientes acudieron a revisión cada seis semanas durante seis meses en este ensayo. Los pacientes que recibieron esteroide VO ó IV 4 semanas previas al estudio fueron excluidos.	En la primera visita, a los pacientes se les asignó de forma aleatoria el grupo de FENO (n=25) y/o un grupo control (n=22). En cada visita se registraron los síntomas, el uso de 3-2 inhalados y el Tx con ICS; además se realizó espirometría y medición de la FENO en cada visita. El grupo control fue tratado según las guías actuales de manejo del asma. En el otro grupo se hizo lo mismo pero se ajustó el tratamiento además dependiendo de los resultados de la medición de la FENO (20ppb según literatura mundial). Se realizó una curva ROC para calcular el punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad de la FENO para predecir exacerbaciones. Se realizó además una regresión logística para examinar la asociación entre FENO e HRAS.	No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en lo que corresponde a la frecuencia de las exacerbaciones, incremento en los ciclos de esteroides oral, aumento en las consultas no programadas, incremento en la severidad de los síntomas y/o un descenso del FEV1 de más del 10% del predicho. En la última visita, el punto de corte para la FENO antes de una exacerbación que demostró mayor sensibilidad y especificidad fue en 22.3 ppb. Se encontró una sensibilidad del 80%, especificidad del 65% y VPP de 53% para exacerbación asmática en el paciente pediátrico. No se encontró una relación significativa entre la FENO y otras pruebas de función pulmonar como el FEV1% del predicho. Lo único que encontró relación fue la sintomatología de las últimas 4 semanas con la FENO así como con HRBA. Se encontró una relación inversa significativa entre la FENO y las dosis de los ICSs ($\beta = -8.67, p < 0.002$).	La FENO puede predecir exacerbaciones en el paciente asmático según otros autores, sin embargo, este estudio no soporta esa hipótesis. Los niveles bajos de FENO luego de la terapia con ICS no reflejan por completo una ausencia del edema subyacente de la VA. Estos niveles bajos son posiblemente consecuencia de los cambios en la expresión de la iNOS (óxido nítrico sintetasa). Es necesario realizar más ECC con un tamaño mayor de muestra y así, en un futuro, tal vez se pueda demostrar el beneficio de la FENO en el control cotidiano del niño asmático.

29

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del Instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores
Vahikvist S, Sinding M, et al. Copenhague, Dinamarca, 2006	Cohorte	II-2 B	Once niños entre 5 y 15 años con asma y alergia al polen del abedul participaron por un espacio de seis semanas.	Se les realizaron mediciones diarias domiciliarias de la FENO "on-line" con un equipo portátil durante la temporada de exposición natural al polen del abedul (6 semanas). También se realizó diariamente una espirometría y se registraron los síntomas de los pacientes diariamente. Se realizó una transformación logarítmica para analizar los valores de FENO. También se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.	La media del predicho del FEV1 al inicio del estudio fue del 95%. Todos los niños utilizaron durante el estudio 3-2 inhalados conforme lo requirieron. Dos pacientes utilizaron montelukast y otros dos ICS. El pico de polinización natural del abedul fue en la primer semana de mayo. La FENO incrementó conforme incrementó la cantidad de polen así como el PEFR ($P < 0.001$). La correlación de Pearson entre el polen y la cantidad de FENO fue la siguiente: FENO en el mismo día 0.124 ($P = 0.26$), FENO un día después 0.169 ($P = 0.12$) y FENO dos días después 0.035 ($P = 0.75$). PEFR y FEV1 no mostraron cambios durante el periodo de observación.	La FENO incrementa durante la temporada de polinización aunque los pacientes sólo reportaron escasos síntomas y no hubo aumento en PEFR o en la espirometría. La monitorización diaria de la FENO es factible, y pudiera detectar un deterioro temprano de la enfermedad. Una limitante de este estudio es que sólo se realizó durante los meses de más polinización, desconociendo la utilidad de la medición diaria de FENO en otra temporada.

30

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del Instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores																														
Mraglia del Giudice M, Brunese F.P, et al. Nápoles, Italia 2004	Transversal de Prueba Diagnóstica	II-3 C	Se reclutaron para el estudio 37 niños entre 7.2 y 14.4 años de edad (media de 10.9) con asma leve intermitente previamente diagnosticada. Ninguno de los pacientes estuvo bajo tratamiento anti-inflamatorio por al menos tres meses. Ningún niño tuvo síntomas respiratorios (IVAS) en el mes previo al estudio. Todos los pacientes fueron sometidos a pruebas cutáneas.	A todos los niños se les hizo una prueba reto con metacolina. Se calculó el PC20 definido como la concentración de MCH capaz de causar una caída del FEV1 del 20%. A todos los niños se les midió función pulmonar expresada por FEV1% (volumen espiratorio forzado en un segundo), FEF 25-75% (flujo espiratorio forzado a 25-75% de la capacidad vital), PEF% (flujo espiratorio pico) y FENO expresado en ppb. Los resultados se presentan como media y desviación estándar. Las correlaciones entre varios parámetros fueron determinadas con el coeficiente de correlación de Spearman. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDAD</th> <th>FEV1%</th> <th>FEF 25-75%</th> <th>PEF%</th> <th>FENO ppb</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10.9</td> <td>91.9±10.5</td> <td>45.9±19.3</td> <td>89.3±11.8</td> <td>62.2±26.1</td> </tr> <tr> <td>Media±SD</td> <td>Media±SD</td> <td>Media±SD</td> <td>Media±SD</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>La tabla muestra la función respiratoria en promedio de los 37 pacientes estudiados. Además, el promedio de PC20 fue de $0.93\text{mg/ml} \pm 0.54$. Se encontró una correlación significativa entre el FENO y FEV1 ($r=0.468$, $p<0.0059$.) y entre FENO y FEF 25-75 ($r=0.439$, $p=0.0098$). No se encontró correlación entre FENO y logPC20 ($p=0.14$)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>FEV1</th> <th>FEF 25-75</th> <th>PEF</th> <th>PC20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FENO</td> <td>$p=0.0098$</td> <td>$p=0.0036$</td> <td>$p=NS$</td> <td>$p=NS$</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.468</td> <td>0.44</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	EDAD	FEV1%	FEF 25-75%	PEF%	FENO ppb	10.9	91.9±10.5	45.9±19.3	89.3±11.8	62.2±26.1	Media±SD	Media±SD	Media±SD	Media±SD			FEV1	FEF 25-75	PEF	PC20	FENO	$p=0.0098$	$p=0.0036$	$p=NS$	$p=NS$		0.468	0.44			Una medición aislada de la FENO tiene probablemente un valor predictivo escaso. Se sugiere que la medición de la FENO puede representar un buen marcador de inflamación de la vía aérea y no siempre correlacionar con la HRAB en el paciente con asma leve intermitente sin tratamiento con ICS. Este estudio está limitado a una muestra escasa de pacientes con asma leve intermitente por lo que desconocemos la utilidad en pacientes con asma moderada.
EDAD	FEV1%	FEF 25-75%	PEF%	FENO ppb																																
10.9	91.9±10.5	45.9±19.3	89.3±11.8	62.2±26.1																																
Media±SD	Media±SD	Media±SD	Media±SD																																	
	FEV1	FEF 25-75	PEF	PC20																																
FENO	$p=0.0098$	$p=0.0036$	$p=NS$	$p=NS$																																
	0.468	0.44																																		

31

Autores, año y país de publicación	Diseño de Estudio	*N.E. y G. R.	Número y características de los pacientes	Descripción de la prueba o intervención	Validación del Instrumento y/o Principales resultados del estudio.	Conclusión de los autores
Delgado-Carconan C, Kjosson N, et al. Jacksonville FL USA 2004	Cohorte	II-2 B	Se enrolaron 30 pacientes con asma de entre 7 y 17 años de edad sin infecciones respiratorias en los 15 días previos al inicio del estudio, sin evidencia de obstrucción nasal anatómica, no fumadores y sin patología respiratoria fuera de su asma. Quince pacientes fueron vistos más de una vez registrando un total de 53 consultas. La gravedad del asma se categorizó según la NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) y para fines de este estudio se categorizaron en leve ($n=6$), moderada ($n=17$) y grave ($n=5$)	Una vez en el estudio, se obtuvo por parte de los pacientes un dato de síntomas en la primera entrevista, la incidencia en el uso de β -agonistas, el apego a los esteroides, FENO y FEV1. El tratamiento de los pacientes fue acorde a la NAEPP. Se evaluó a su vez que pacientes se encontraban recibiendo ICS y sus dosis así como montelukast. Se interrogó además el apego a los ICS en la primer visita. Se evaluó además el control del asma según NAEPP, las pruebas de función pulmonar y la FENO. Un análisis de varianza y un análisis correlacional se efectuó para evaluar las distintas relaciones entre las variables. Los hallazgos se consideraron significativos si la $p \leq 0.05$.	Los niveles de FENO fueron significativamente diferentes entre asma leve, moderada y grave (medias±SD, 30 ± 12 , 65 ± 48 , y 104 ± 58 respectivamente; F_2 , 92 , 6.02 , $p=0.005$). Las diferencias entre asma leve y moderada fue significativa ($p=0.002$) y entre leve y grave ($p=0.015$) pero no entre moderada y grave ($p=0.280$). La FENO fue correlacionada significativamente con la severidad del asma ($r=0.44$, $p=0.01$). Las diferencias en la media de la FEV1 entre asma leve, moderada y grave (76 ± 6 , 74 ± 12 , y 80 ± 25) no fue significativa ($F_{2,52} = 0.521$, $p=0.597$). La FEV1 tampoco correlacionó significativamente con la severidad del asma ($r = 0.03$, $p = 0.526$). La siguiente tabla muestra los valores de FENO y FEV1 en relación al apego a tratamiento de los ICS ($\alpha = 0.001$ comparando pobre con buen apego, $p = 0.013$ comparando moderado con buen apego).	La FENO puede ser una herramienta útil para evaluar la severidad del asma y puede ser usado como marcador para evaluar el apego al tratamiento esteroide de los pacientes. Se acepta generalmente que la FEV1 indica calibre de la vía aérea y por lo tanto la respuesta a la terapia con β -agonistas mientras que la FENO refleja inflamación y por ende, la respuesta a esteroides inhalados. Una limitante de esta cohorte es el pobre seguimiento que le dieron a los pacientes, si se hubiera seguido en más consultas a los pacientes, el resultado del estudio además de tal vez cambiar, sería más contundente.

*Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación

32

El siguiente cuadro señala los diseños de estudio de cada publicación encontrada tras la búsqueda descrita.

Cuadro X. Diseño de Estudio de cada Publicación

ARTÍCULO	AUTORES	DISEÑO DE ESTUDIO
Exhaled Nitric Oxide in Children with Allergic Rhinitis and / or Asthma: A Relationship with Bronchial Hyperreactivity	Ciprandi G, Tosca MA, et al.	Transversal de Prueba Diagnóstica
Effect of Age on Relationship Between Exhaled Nitric Oxide and Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Children	Motomura Ch, Odajima H, et al.	Transversal de Prueba Diagnóstica
The Use of Exhaled Nitric Oxide in the Diagnosis of Asthma in School Children	Sivan Y, Gadish T, et al.	Cohorte prospectiva con estudio de prueba diagnóstica
Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma	Albert M. LI, Tony W T. et al.	Cohorte prospectiva con intervención realizado en dos fases
Exhaled Nitric Oxide in the Management of Childhood Asthma: A Prospective 6-Months Study	Fritsch M, Uxa S, Horak Jr F, et al.	Ensayo clínico controlado
Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure	Vahlkvist S, Sinding M, et al.	Cohorte
Fractional Exhaled Nitric Oxide, Lung Function and Airway Hyperresponsiveness in Naive Atopic Asthmatic Children	Miraglia del Giudice M, Brunese P et al.	Transversal de Prueba Diagnóstica
Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control	Delgado-Corcoran C, Kisson N, et al.	Cohorte

Son cuatro los estudios en donde se realizó una *prueba diagnóstica*. El objetivo del primero de ellos (Ciprandi G, Tosca MA et al.) fue evaluar si la medición de la FENO predice HRAB en niños con rinitis alérgica, asma o ambos luego de aplicar una prueba reto con metacolina. Los resultados arrojaron que efectivamente, la medición de la FENO tiene trascendental importancia para detectar HRAB luego de la aplicación de la prueba reto.

El objetivo del segundo (Motomura Ch, Odajima H et al.) fue determinar los efectos de la edad en la relación existente entre FENO e HRAB en niños asmáticos. Sostiene que la FENO tiene trascendental importancia para detectar HRAB luego de aplicar una prueba reto directa sobre los receptores muscarínicos de la vía aérea, además, la edad tiene una estrecha relación sobre la FENO debido a que incrementa con la edad.

En el estudio de Miraglia del Giudice M. y Brunese P et al el objetivo fue evaluar la correlación entre FENO e HRAB luego de un estímulo con metacolina, y entre FENO y la función pulmonar en niños atópicos con asma leve intermitente. Éste, limita la utilidad de la FENO para detectar HRAB sobre todo si se realiza una única determinación aislada. Se sugiere que la medición de la FENO puede representar un buen marcador de inflamación de la vía aérea y no siempre correlacionar con la HRAB en el paciente con asma leve intermitente.

La *cohorte* de Sivan Y. y Gadish T. et al, se trazó como objetivo inicial evaluar en escolares la relevancia de la FENO en el diagnóstico de asma al compararla con la espirometría y la citología de esputo inducido. En este estudio se incluye una prueba diagnóstica debido a que evalúa cuantos de los pacientes referidos por sintomatología sugestiva de asma a quienes se les midió la FENO al momento de la primera evaluación, desarrollaron en realidad la enfermedad. Los autores sugieren utilizar la medición de la FENO como parte de la ruta diagnóstica del paciente con sospecha de asma, especialmente en quienes el diagnóstico no es sencillo.

La *cohorte* de Albert M, Tony W T et al. tuvo como objetivo establecer la eficacia de factores no invasivos como la FENO en la detección de pacientes que presentarán falla terapéutica a la reducción en el esquema de esteroides inhalados luego de haber sufrido una crisis asmática. Se sugiere que la FENO tiene beneficios al detectar tempranamente al paciente que, luego de una crisis y de estar recibiendo tratamiento ambulatorio con esteroide inhalado, tiene probabilidad de sufrir una recaída.

Evaluar si la FENO refleja la severidad del asma y si la FENO ayuda a evaluar el control del asmático bajo tratamiento esteroideo es el objetivo inicial de la *cohorte* de Delgado-Corcoran et al. Los autores proponen que la medición de la FENO ayuda a diferenciar –en conjunto con la clínica- entre asma leve ó grave y leve ó moderada, sin embargo, no es útil en diferenciar entre asma moderada ó grave. Esta misma publicación recomienda el uso de la FENO para monitorear el correcto apego del niño al tratamiento ambulatorio con esteroide inhalado.

La *cohorte* de Vahlkvist S et al. se trazó como objetivo inicial evaluar la factibilidad, repetitividad, sensibilidad y utilidad biológica de las mediciones diarias portátiles de la FENO en época de polinización del árbol abedul. Se establece una relación directa entre la FENO con los meses de mayor polinización del abedul lo que traduce que la FENO incrementa en los meses de abril y mayo, cuando este árbol está en su mayor etapa de polinización.

La hipótesis inicial del *ensayo clínico controlado* de Fritsch M y Uxa S es que la disminución de los valores de la FENO en el paciente asmático predice su control, determinado por el número de exacerbaciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar, control de los síntomas, disminución en el uso de beta agonistas de corta acción y de esteroides inhalados, pretendiéndose en este estudio como objetivo secundario evaluar o detectar de forma temprana posibles recaídas. Se dividió en dos grupos el estudio: quienes llevaron un control convencional luego de una crisis y quienes llevaron además de éste, mediciones periódicas de la FENO. Se encontró una sensibilidad del 80%, especificidad tan sólo del 69% y VPP tan sólo del 53% para detectar exacerbación del paciente luego de una crisis. No existieron diferencias en la sintomatología y en el FEV1 entre ambos grupos por lo que este ensayo no recomienda el uso rutinario de la FENO como predictor de recaídas en el paciente bajo control con inhalados luego de una haber sufrido una crisis.

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

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Tres de los artículos revisados tienen un diseño de estudio de Prueba Diagnóstica. Los tres utilizan una prueba reto con un estímulo directo para provocar HRAB además que sus criterios de selección son semejantes aunque el objetivo de los estudios es diferente. La primer publicación (Ciprandi G, Tosca MA et al.) concluye que en niños que no están recibiendo esteroide y con función pulmonar normal, la FENO puede ser un marcador de utilidad para detectar HRAB; una limitante de este estudio es que se realizó en un grupo muy específico de pacientes que son los que no están recibiendo esteroide y que tienen una función pulmonar normal, situación que difícilmente encontraríamos en el paciente asmático crónico.

El artículo de Motomura Ch, Odajima H et al. tiene el mismo diseño y utiliza una prueba reto directa como estímulo para desencadenar HRAB, sin embargo esta publicación tiene un objetivo distinto que es encontrar y definir la relación edad-FENO-HRAB. Se concluye que la FENO incrementa con la edad en niños sanos debido al crecimiento de los pulmones y al aumento de la superficie de la vía aérea; la FENO y la HRAB representan diferentes aspectos del remodelado y del proceso inflamatorio del niño asmático a diferentes edades. Esta publicación evalúa la relación ya descrita, estudiando a pacientes sometidos a una prueba con un estímulo directo, sin embargo, existen estímulos indirectos más a menudo en la vida cotidiana que pueden producir HRAB como lo es el "ejercicio" y su relación con HRAB y la FENO los cuales no han sido estudiados.

El otro estudio con un diseño y metodología similar es la publicación de Miraglia del Giudice M, Brunese P et al en el que se realizó una prueba reto directa y se observó la relación de la FENO con HRAB. Se concluyó, a diferencia del estudio hecho por Ciprandi G, Tosca MA et al, que una medición aislada de la FENO tiene un valor predictivo escaso para detectar HRAB. La medición de la FENO puede representar un buen marcador de inflamación de la vía aérea y no siempre correlacionar con la HRAB en el paciente con asma leve intermitente sin tratamiento con ICS. Este estudio está limitado sólo a 37 pacientes (muestra pequeña) con asma leve intermitente en comparación al de Ciprandi G, Tosca MA et al, que cuenta con 280 pacientes que no sólo tienen asma leve intermitente sino que pueden tenerla asociada a rinitis alérgica ó sólo tener rinitis, estas diferencias en el tamaño y tipo de población condiciona que los estudios sean diferentes y pudiera explicar a su vez la discordancia en sus resultados.

La cohorte de Sivan Y. y Gadish T. et al contiene una prueba diagnóstica. Evalúa cuantos de los pacientes referidos por sintomatología sugestiva de asma y a quienes se les midió la FENO al momento de la primera evaluación desarrollaron en realidad la enfermedad. Los autores sugieren que la medición de la FENO es útil para el diagnóstico temprano del asma en el paciente pediátrico, especialmente en aquellos casos en los cuales el diagnóstico no es tan claro. Una de las limitantes de este estudio es que fue realizado en pacientes con sintomatología sugestiva y no con diagnóstico establecido, lo que incrementa la prevalencia de falsos positivos (44 pacientes con FENO elevado no desarrollaron asma) lo que eleva la sensibilidad y disminuye la especificidad de la prueba. Además la validez de la prueba cambia con variaciones pequeñas en las ppb de la FENO.

La cohorte de Albert M, Tony WT et al. sugiere que las mediciones de la FENO y eos% en esputo inducido son útiles para guiar la reducción de la dosis de esteroides inhalados (ICS) en el niño asmático. Según los autores, hace falta establecer puntos de corte por raza y edad para definir los valores de la FENO y eos% óptimos para guiar la reducción en los ICS. A la fecha, no existe un ensayo clínico controlado –que tendría un mejor nivel de evidencia- que demuestre disminución en las exacerbaciones del niño asmático al utilizar la FENO como guía para el destete de los ICS.

La cohorte de Delgado-Corcoran et al. propone que la FENO puede ser una herramienta útil para evaluar la severidad de el asma y puede ser usado como marcador para evaluar el apego al tratamiento esteroideo de los pacientes. Se acepta generalmente que la FEV1 refleja cambios en el calibre de la vía aérea y por lo tanto la respuesta a la terapia con β -agonistas mientras que la FENO refleja inflamación y por ende, la respuesta a esteroides inhalados. Una limitante de esta cohorte es el pobre seguimiento

que le dieron los autores a sus pacientes (tan sólo quince pacientes fueron vistos más de una vez); si se hubiera seguido en más consultas a los participantes en el estudio, el resultado además de tal vez cambiar, sería más contundente.

La cohorte de Vahlkvist S et al. completó los criterios de inclusión y se analizó a pesar de que sus objetivos son muy distintos a los planteados por este trabajo. Esta publicación se incluyó en el análisis debido a que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de crisis en pacientes asmáticos conocidos o no, es la presencia de polinización. Se concluye que la FENO incrementa durante la temporada de polinización del árbol del abedul aunque los pacientes sólo reportaron escasos síntomas y no presentaron disminución en los niveles de PEFr o en la espirometría. La monitorización diaria de la FENO es factible, y pudiera detectar un deterioro temprano en el asmático aunque ésta pudiera ser más bien la hipótesis de futuros ensayos clínicos pendientes por realizar. Este estudio se ejecutó durante los meses de más polinización, desconociéndose la utilidad de la medición diaria de FENO en otra temporada.

Existe la hipótesis que la disminución de los valores de la FENO en el paciente asmático predice su control según unos autores, sin embargo, el ensayo clínico controlado de Fritsch M y Uxa S. no la sustenta. Los niveles bajos de FENO luego de la terapia con ICS no reflejan por completo una ausencia del edema subyacente de la vía aérea, estos niveles bajos son posiblemente consecuencia de los cambios en la expresión de la iNOS (óxido nítrico sintetasa). Es necesario realizar más ECC con un mayor tamaño en la muestra y así, en un futuro, tal vez se pueda demostrar el beneficio de la FENO en el control cotidiano del niño asmático.

Existe evidencia que podría permitirnos inferir que la FENO se encuentra por arriba de las 30ppb al ingreso a urgencias de un paciente con crisis asmática sobre todo, si su crisis es moderada o grave. El niño con asma leve intermitente e hiperreactividad bronquial tiene por lo común, según el estudio de Ciprandi G, Tosca MA et al FENO elevada (32 ppb). Sin embargo, no se encontraron en la literatura publicaciones que infieran el grado de inflamación bronquial con la determinación de la FENO durante una crisis asmática.

En el asma, el diagnóstico de crisis, el control y la respuesta al tratamiento se realizan primordialmente de forma clínica. Como se comentó en el planteamiento del problema de este trabajo, los criterios para egresar a un paciente con crisis asmática de los servicios de urgencias no están perfectamente definidos y como se propuso aquí, si la medición de la FENO realmente traduce inflamación bronquial, el clínico podría apoyarse en esta medición para egresar al paciente del servicio de urgencias de forma temprana y efectiva (con mínimo riesgo de recidiva). Hemos encontrado que *aún no hay publicaciones en la literatura que evalúen la utilidad de la FENO en niños, durante o inmediatamente posterior a una crisis asmática*. Es necesario realizar estudios con la FENO durante una crisis asmática, lo que permitiría evaluar la presencia de inflamación bronquial al inicio de la terapia de rescate y valorar si existen cambios sustantivos posterior a ésta. La FENO podría servir como parámetro de mejoría posterior al tratamiento inicial junto a los métodos convencionales (score pulmonar y FEV1) y como co-adyuvante en la decisión de egreso temprano y efectivo del niño con crisis asmática en los departamentos de urgencias.

En la cohorte de Albert M, Tony W T et al. se comenta que la FENO puede ser útil en predecir recaídas y tratarlas tempranamente y no tanto para acortar el tiempo de tratamiento domiciliario y con ello, disminuir los costos así como los posibles efectos adversos del tratamiento. Esta es la única cohorte en niños que estudia la utilidad de la FENO en el esquema de reducción de ICS. Definitivamente hacen falta más investigaciones que soporten esta afirmación y que además provean de una recomendación más contundente ya que en esta cohorte existe moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los prejuicios (II-2 B).

En esta Revisión Sistemática de Prueba Diagnóstica, el único artículo con un nivel de evidencia I (óptimo) fue el realizado por Fritsch M y Uxa S. y éste *no recomienda* el uso rutinario de la FENO como predictor de recaídas en el paciente bajo control con inhalados luego de haber sufrido una crisis.

Al considerar los objetivos que nos trazamos para realizar este trabajo, podemos **concluir** que al no existir publicaciones que valoren la utilidad de la FENO en el niño *con crisis asmática*, es necesaria la realización de investigaciones que evalúen la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico desde el ingreso al departamento de urgencias, durante su estabilización y como co-adyuvante en la decisión del egreso hospitalario. Con respecto a la duración del tratamiento y la predicción de recaídas (control ambulatorio), también es necesaria la realización de nuevos proyectos ya que existe discordancia entre los resultados que reportan los investigadores; es prioritario que las nuevas publicaciones tengan un mejor nivel de evidencia (Ensayos Clínicos Controlados) y que sus resultados sean extremadamente recomendables (I A) para con ello, alentar al pediatra a que integre a su práctica cotidiana la medición de la FENO en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento óptimos del niño asmático. Ante la imposibilidad de realizar el metanálisis, esta Revisión Sistemática de Prueba Diagnóstica, formará parte del marco teórico del ensayo clínico controlado, a realizar en niños con crisis asmática de moderada a grave en el departamento de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría

ANEXO 1: NIVEL DE EVIDENCIA DE LA USPSTF

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.
II-1	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.
II-2	Estudios de cohortes o de casos-contróles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

ANEXO 2: ESTABLECIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DE LA USPSTF

Calidad de la Evidencia	Beneficio neto Sustancial	Beneficio neto Moderado	Beneficio neto Pequeño	Beneficio neto nulo o negativo
Buena	A	B	C	D
Moderada	B	B	C	D
Mala	E	E	E	E

Los grados de recomendación se establecen a partir de la **calidad de la evidencia** y del **beneficio neto** (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada.

Beneficio neto sustancial a la intervención que claramente comporta más beneficios que riesgos.

Beneficio neto moderado a la intervención que comporta beneficios y riesgos.

Beneficio neto pequeño cuando no es tan claro que la intervención comporte más beneficios que riesgos y.

Beneficio neto nulo ó negativo cuando la intervención claramente no comporta más beneficios que riesgos.

Buena calidad de evidencia a un alto nivel de certeza de que la evidencia disponible incluye resultados consistentes en un estudio de intervención bien conducido y diseñado en poblaciones representativas. La conclusión del estudio es poco probable que se vea fuertemente afectada por los resultados de estudios futuros.

Moderada calidad de evidencia traduce un nivel de certeza moderado de que la evidencia disponible es suficiente para determinar los efectos de un servicio preventivo en resultados en la salud. La confianza de los estudios se ve afectada por el número, tamaño o calidad de estudios individuales, inconsistencia de los hallazgos de los estudios individuales, falta de coherencia en la cadena de evidencia lo que traduce que cuando esté disponible mayor información, la magnitud o dirección del efecto observado puede cambiar y este cambio ser tan importante que altere la conclusión.

Mala calidad de evidencia se refiere a un bajo nivel de certeza. La evidencia disponible es insuficiente para evaluar efectos en la salud. La evidencia es insuficiente por un limitado tamaño de estudio, deficiencias en el diseño y métodos del estudio, hallazgos inconsistentes de los estudios individuales o brechas en la cadena de la evidencia, lo que infiere que futuros estudios cambiarán el resultado obtenido.

ANEXO 3: SIGNIFICADO DE LOS GRADOS DE RECOMENDACIÓN DE LA USPSTF

Grado de Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz, y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).
B	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, y los beneficios superan a los perjuicios).
C	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
D	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).
I	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

ANEXO 4: ARTÍCULOS REVISADOS Y EXCLUIDOS

TÍTULO	AUTORES	BIBLIO-TECA	TÉRMINOS MeSH	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Assessment of high-sensitivity C-reactive protein as a marker of airway inflammation in asthma	Ramirez D, Patel P et al.	PubMed	utility FENO AND asthma	No evalúa la utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el asma
*Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma.	Li AM, Tsang TW, Lam HS, Sung RY, Chang AB.	PubMed	utility FENO AND asthma	No valora la utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el asma.
Exhaled nitric oxide in infants--what is a nice test like FENO doing in a place like this?	van Mastrigt E, Gabriele C, de Jongste JC.	PubMed	utility FENO AND asthma	Comenta la dificultad para la medición de la FENO en el pre-escolar. No evalúa utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el escolar asmático.
*Assessing clinical and spirometric control and the intensity of the inflammatory process in asthma.	Andrade C, Chatkin JM, Augusto P et al.	PubMed	utility FENO AND asthma	Revisión narrativa sobre la evaluación del control clínico y espirométrico, así como la intensidad del proceso inflamatorio en asmáticos. Los resultados no se diferencian del adulto con el niño.
Evaluation of exhaled nitric oxide in patients undergoing myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass.	Amorim, Célio Gomes de; Malbouisson et al.	Scielo	óxido nítrico exhalado	Evaluación del óxido nítrico en el POP de corazón. Valora la utilidad de la FENO en otras patologías.
Expresión de óxido nítrico sintetasas en mucosa sinusal de pacientes portadores de sinusitis crónica versus controles.	Napolitano V, Carla; González G et al.	Scielo	óxido nítrico exhalado	Valora la óxido nítrico sintetasas en la mucosa del paciente con sinusitis. Evalúa la utilidad de la FENO en otras patologías
*Óxido Nítrico Exhalado en el asma infantil / Exhaled nitric oxide in pediatric asthma	Álvarez Caro F, Pérez Guirado A, Ruiz del Arbol Sánchez P et al.	Scielo	óxido nítrico exhalado	Revisión narrativa, literature gris con las opiniones de los expertos.

*Eosinofilia en esputo versus óxido nítrico en aire exhalado: aplicación clínica en el asma	Álvarez MJ, Uribe P, Echegoyen A. et al.	Scielo	óxido nítrico exhalado	Los resultados no se presentan adecuadamente por edades de los pacientes. En este estudio la mayor parte de la muestra fue con adultos.
Nuevas técnicas en el estudio del asma	Ollagüibel JM, Álvarez MJ et al.	Scielo	óxido nítrico exhalado	Revisión narrativa de la literatura donde se plasman técnicas adicionales de evaluación para el funcionamiento pulmonar.
*[Off-line exhaled nitric oxide measurement in children].	Hamouda S, Chevalier-Bidaud B, et al.	PubMed	validity FENO AND asthma	Examina la validez de una nueva forma de medir la FENO: <i>of-line</i> = espiración profunda única no controlada dentro de un reservorio.
Impairment in quality of life is directly related to the level of allergen exposure and allergic airway inflammation.	Roberts G, Mylonopoulou M, et al.	PubMed	validity FENO AND asthma	Relaciona la calidad de vida de los pacientes expuestos a diversos alérgenos así como con edema de la vía aérea inferior. No evalúa la utilidad de la FENO en el asma
Effects of an aerobic physical training program on psychosocial characteristics, quality-of-life, symptoms and exhaled nitric oxide in individuals with moderate or severe persistent asthma	Gonçalves, R. C, Nunes, M. P. T et al.	Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	No evalúa la utilidad del FENO como prueba diagnóstica en el paciente asmático, además, es un estudio realizado con adultos exclusivamente.
Clinical and inflammatory characterization of controlled and non-controlled severe asthma patients and the response to a systematic follow-up and standardized treatment	Pinto, Regina Maria de Carvalho.	Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	ECC que evalúa la respuesta al esteroide con hallazgos clínicos, espirometría y FENO. Está realizado con niños y adultos y se reportan los resultados de forma combinada.
Role of oral tolerance induction in airway remodeling and the expression of neuronal nitric oxide synthase.	Ruiz, Viviane Christina	Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	Estudio realizado en animales (cerdos)
Inflammatory cellularity in chronic obstructive pulmonary disease.	Machado, Mónica Couto	Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	Estudia el proceso inflamatorio de adultos con EPOC. Evalúa la utilidad de la FENO en otras patologías.
The importance of exhaled nitric oxide as inflammatory marker in children and adolescents with asthma.	Heitor, Maria Luisa Zocal Paro	Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma	No se logró extraer el artículo.
Oxido nítrico exhalado como marcador de inflamación en niños con asma.	del Río Navarro BE; Salgado Rabadán C et al.	Lilacs	óxido nítrico exhalado AND asma AND niños	Revisión narrativa de la literatura con la opinión de los expertos
Monitoring asthma control in children with allergies by soft computing of lung function and exhaled nitric oxide.	Pifferi M, Bush A, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	No se logró extraer el artículo
Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma.	Pedrosa M, Cancelliere N et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Utilidad de la FENO como prueba diagnóstica pero en adultos exclusivamente.
Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma.	Schleich FN, Seidel L, Sele J et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Analiza la relación entre eosinofilia en esputo y elevación de la FENO en adultos.
Measurement of fractional exhaled nitric oxide by a new portable device; comparison with the standard technique.	Pisi R, Aiello M. et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Compara un nuevo equipo para medir la FENO con el equipo estándar (NIOX, aereocrine.) siendo éste exclusivamente en adultos.

Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA).	Alvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez Navarro P, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Este estudio prospectivo multicéntrico evalúa FENO, espirometría y el Test de control del asma en 441 pacientes mayores de 12 años. Los resultados no se diferencian entre niños y adultos.
Associations of airway inflammation and responsiveness markers in non asthmatic subjects at start of apprenticeship.	Demange V, Wild P, Zmirou-Navier D, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Realizado en adultos no asmáticos.
Asthma tests in the assessment of military conscripts.	Miedinger D, Mosimann N, Meier R et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Realizado en militares (adultos)
Extended exhaled nitric oxide analysis in field surveys of schoolchildren: a pilot test.	Linn WS, Rappaport EB, Berhane KT, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Se hacen mediciones de ON con diferentes técnicas en diversas partes de tracto respiratorio, no se evalúa la FENO como prueba diagnóstica en el asmático.
Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough.	Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Realizado en adultos con tos exclusivamente, sin diagnóstico de asma.
Asthma Control Test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists.	Ko FW, Leung TF, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Evalúa un cuestionario de síntomas sobre el control del paciente asmático adulto.
Exhaled nitric oxide in a population-based study of southern California schoolchildren	Linn WS, Rappaport EB, Berhane KT, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Miden los niveles de la FENO con técnica <i>off-line</i> y establecen sus valores. No evalúan la utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el niño asmático.
Increased exhaled nitrite in children with allergic asthma is not related to nitric oxide formation.	Zetterquist W, Marteus H, Hedlin G, Alving K.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Evalúa los nitratos del aire condensado exhalado y su relación con la FENO. No evalúa la utilidad de la FENO en el asmático
Exhaled nitric oxide decreases in association with attendance at an asthma summer cAMP	Kaminsky DA, Rice AA, Bissonette M, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Estudia la utilidad del campamento de verano para niños asmáticos, concluyendo que éste disminuye los síntomas, la FENO y el FEV1. No evalúa la utilidad de la FENO en el asmático
The value of sputum 8-isoprostane in detecting oxidative stress in mild asthma.	Louhelainen N, Ryttilä P, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	No estudia la validez de la FENO, además se hizo en niños y adultos.
Exhaled Nitric Oxide in Children: A Noninvasive Marker of Airway Inflammation	Cobos Barroso N, Pérez-Yarza et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Revisión narrativa, "académica", basada en opiniones de expertos
Reliability of a new handheld device for the measurement of exhaled nitric oxide.	Khalili B, Boggs PB, Bahna SL	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Valida la nueva forma de medir la FENO: NIOX Vs NIOX MINO (portátil). No evalúa la utilidad de la FENO en el asmático
Exhaled nitric oxide levels in military recruits with new onset asthma.	Arora R, Thornblade CE, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Mide la FENO en adultos militares con diagnóstico reciente de asma.
Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma	Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Los resultados no diferencian entre niños y adultos
Effect of caffeine ingestion on exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma.	Taylor ES, Smith AD, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	No evalúan la utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el asmático. Estudia si la cafeína afecta los valores de la FENO.

Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites.	Sacco O, Sale R, Silvestri M, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	No evalúan la utilidad de la FENO como prueba diagnóstica en el asmático. Investiga la correlación de la elevación de la IgE con otros parámetros que sugieren atopia e inflamación bronquial incluida la FENO.
NOS1 polymorphism is associated with atopy but not exhaled nitric oxide levels in healthy children.	Ali M, Khoo SK, Turner S, Stick S. et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Estudia las implicaciones genéticas de la elevación de la FENO en pacientes atópicos. No evalúa la utilidad de la FENO en el asmático.
Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 yrs.	Pijnenburg MW, Lissenberg ET, et al.	PubMed	Specificity FENO AND asthma	Se explora un nuevo método para medir ON <i>off-line</i> en menores de 4 años. No evalúa la utilidad de la FENO en el asmático.

*Artículos repetidos, encontrados en más de una biblioteca virtua.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Expert panel report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Pub 1997, 97-4051, 1997.
- ² National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Data Fact Sheet: Asthma statistics US Department of Health and Human Services: January 1999.
- ³ Smith D et al: A national estimate of the economic costs of asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:787-793.
- ⁴ Bolte RG. Management of Pediatric Asthma, *Clin Ped Emerg Med* 2004; 5:256-269
- ⁵ Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD, National Institutes of Health 1998.
- ⁶ Halfon N, Newacheck PW: Trends in the hospitalization for acute childhood asthma, 1970-84 *Am J Public Health* 1996, 76:1308-1311
- ⁷ Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, et al: A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994,70:174-178.
- ⁸ Asthma mortality-Illinois, 1979-1994. *MMWR* 1997,46:877-880
- ⁹ Lenney W: The burden of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997,15(suppl):13-16.
- ¹⁰ Nichol D: Emergency management of status asthmaticus in children. *Pediatr Ann* 1996,25:394-400.
- ¹¹ Wilson S, Scamagas P, Grado J, et al: The Fresno asthma project: A model intervention to control asthma in multiethnic, low-income, inner-city communities. *Health Educ Behav* 25:79-98, 1998.
- ¹² Gergen PJ, Weiss KB: Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979-1987. *JAMA* 1990,264 (13):1688-1692.
- ¹³ Weiss KB, Wagener DK: Changing patterns of asthma mortality: identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990, 264:1683-1687.
- ¹⁴ Halgon N, Newacheck PW: Childhood asthma and poverty: Differential impacts and utilization of health services. *Pediatrics* 1993, 91(1):56-61
- ¹⁵ Sly RM, O'Donnell RO: Stabilization of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997,78:347-354.
- ¹⁶ Paret G, Kornecki A, Szeinber A, et al: Severe acute asthma in a community hospital pediatric intensive care unit: A ten years experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998,80:339-344.
- ¹⁷ Ray N, Thamer M, Fadilioglu B, et al: Race, income, urbanicity and asthma hospitalization in California: A small area analysis. *Chest* 1998, 113:1277-1284.
- ¹⁸ Departamento de Bioestadística y archivo clínico. Instituto Nacional de Pediatría. Año 2000.
- ¹⁹ Vázquez García R, Huerta López José G, Pedroza A, Acosta Bastidas M. Tratamiento de la crisis asmática en niños. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Vol 13, No 3, Septiembre-Diciembre 2004, pp 109-119).
- ²⁰ National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes Of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI /WHO Workshop report. 2006. Bethesda, MD, U.S. NHLBI.
- ²¹ The British Thoracic Society and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network - British Guideline on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline, 2005)
- ²² Guía de Asma del País Vasco Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Guía de la Práctica Clínica sobre Asma, 2005. [En línea]. [Fecha de acceso 5 de Julio de 2007]. Disponible en URL: http://www.respirar.org/iniciativas/gpc_paisvasco.htm.
- ²³ Meneghello J, Fanta E. *Pediatría* 4ta ed, Chile
- ²⁴ Sheth KK, Lemanske RF: Pathogenesis of asthma. *Pediatrician* 1991,18:257-68.
- ²⁵ Jagoda A, Shepherd SM, Spevitz A, et al: Refractory asthma, Part1: Epidemiology, pathophysiology, pharmacologic interventions. *Ann Emerg Med* 1997,29(2):262-274.
- ²⁶ McFadden E, Kiser R, DeGroot W: Acute bronchial asthma, relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1975,288:221-225
- ²⁷ Standardization of Spirometry, 1994, Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36
- ²⁸ A 6 -Part Asthma Management Program. In: Global Strategy for Asthma Management y Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 1995; Revised 2002:93-147

- ²⁹ Silverman R, Scharf SM. Pulmonary Function Testing in the Emergency Department. In Brenner BE, ed. *Emergency Asthma*. New York: Marcel Dekker, 1999:233-52
- ³⁰ Quality assurance of asthma clinical trials. *Control Clin Trials* 2002;23(2):143-56.
- ³¹ Becker A, Nelson N, Simons F: The pulmonary index: Assessment of a clinical score for asthma. *Am J Dis Child* 1984,138:574-576.
- ³² Wood D, Downes J, Lecks H: A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure: Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972,123:227-228
- ³³ Stevens MV, Gorelick MH, Schultz T. Interrater agreement in the clinical evaluation of acute pediatric asthma. *J Asthma* 2003;40:311-5
- ³⁴ Strub M, Frey C Jr., Waskerwitz S, Ulfer S, Luskin AT, Chudwin DS. Clinical assessment score and peak expiratory flow rate. *Illinois Med J*. 170(30):32-2, 1986
- ³⁵ Smith SR, Baty JD: Validation of the pulmonary score: An asthma severity score for children. *Acad Emerg Med* 2002,9(2):99-104
- ³⁶ Wright RO, et al: Evaluation of pre- and post-treatment pulse oximetry in acute childhood asthma. *Acad Emerg Med* 1997,4(2):114-117
- ³⁷ Schuh S, Reider MJ, Canny G, et al: Nebulized albuterol in acute childhood asthma: Comparison of Two doses. *Pediatrics* 1990,86(4):509-513
- ³⁸ Katz RW, Kelly HW, Crowley MR, et al: Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children. *Pediatrics* 1992, 92(5):666-669.
- ³⁹ Bolte R, Emergency Department Management of pediatric asthma. *Clin Ped Emerg Med* 5: 256-269
- ⁴⁰ Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC: A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974,54:282-288.
- ⁴¹ Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260:527-9
- ⁴² Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000;136:298-303.
- ⁴³ Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, et al. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: A randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999;33:487-94.
- ⁴⁴ Lin RY, Pesola GR, Westfal RE, et al. Early parenteral corticosteroid administration in acute asthma. *Am. J Emerg Med* 1997;15:621-5
- ⁴⁵ Becker JM - Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* - 01-APR-1999; 103(4): 586-90
- ⁴⁶ Rodrigo G Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. - *Chest* - 01-AUG-1999; 116(2): 285-95
- ⁴⁷ FitzGerald JM, Grunfeld A, Pare PD, et al. The clinical efficacy of combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators versus nebulized adrenergic bronchodilator alone in acute asthma. Canadian Combivent Study Group. *Chest* 1997;111:311-5
- ⁴⁸ Management of Asthma Exacerbations: Emergency Department and Hospital-Based Care. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pfd>. Accessed on July 20, 2005.
- ⁴⁹ Behrman R, Kliegman R, Jenson H. *Tratado de Pediatría*. 17ªed. Pag. 769-770.
- ⁵⁰ National Asthma Education & Prevention Program; Expert Panel report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
- ⁵¹ Childhood Asthma Management Program research Group: Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Eng J Med* 2000;343:1054-63
- ⁵² Moncada S, Higgs. The L-Arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
- ⁵³ Foresti R, Motterlini R, The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. *Free Radic Res* 1999; 31: 459-475.
- ⁵⁴ Al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 1998; 92: 701-715.
- ⁵⁵ Runer T, Cervin A, Lindberg S, Uddman R. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119 (suppl 3): 278-287.
- ⁵⁶ Grisham MB, Johnson GG, Gautreaux MD, Berg RD. Measurement of nitrate and nitrite in extracellular fluids: a window to systemic nitric oxide metabolism. *Meth Enzymol* 1995; 7: 84-90.

- ⁵⁷ O'Donnell DM, Moynihan J, Finlay GA, Keating VM, O'Connor CM, McLoughlin P et al. Exhaled nitric oxide and bronchoalveolar lavage nitrite/nitrate in active pulmonary sarcoidosis. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1997; 156: 1892-1896.
- ⁵⁸ Casan P, Belda J, Queraltó JM, et al. Determinación de la concentración de nitratos/nitritos en el esputo inducido de pacientes asmáticos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Supl 4): 19-21.
- ⁵⁹ Saleh D, Barnes PJ, Giaid A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1763-1770.
- ⁶⁰ Miralles C, Busquets X, Santos C, Togores B, Hussain S, Rahman I et al. Regulation of iNOS expression and glutathione levels in rat liver by oxygen tension. *FEBS Lett* 2000; 476: 253-257.
- ⁶¹ 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.
- ⁶² Slutski AS, Drazen JM. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
- ⁶³ Sánchez Gutierrez C, Romero Romero B, et al. Estudio de reproducibilidad de la técnica de medición del óxido nítrico en aire exalado en sujetos sanos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 371-374.
- ⁶⁴ Jilma B, Kastner J, Mensik C. Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci* 1996; 58: 469-476.
- ⁶⁵ Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J. Exhaled nitric oxide after B-2 agonists inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 940-944.
- ⁶⁶ Ten Hacken NH, van der Vaart H, van der Mark TW, et al. Exhaled nitric oxide is higher both at day and night in subjects with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 902-907.
- ⁶⁷ Robbins RA, Millatmal T, et al. Smoking cessation is associated an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997; 112: 313-318.
- ⁶⁸ Chirpaz-Oddou MF, Favre-Juvin A, et al. Nitric oxide response in exhaled air during an incremental exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1311-1318.
- ⁶⁹ Phillips CR, Giraud GD, et al. Exhaled nitric oxide during exercise: site of release and modulation by ventilation and blood flow. *J Appl Physiol* 1996; 80: 1865-1871.
- ⁷⁰ Horvat I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1276-1280.
- ⁷¹ Kharitonov SA, Yates D, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995; 8: 295-297.
- ⁷² de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes E, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11: 126-132.
- ⁷³ Barnes PJ. The effect of drugs on exhaled nitric oxide. *Eur Respir Rev* 1999; 68: 231-233.
- ⁷⁴ Bisgaard H, Loland L, Anhoj J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1227-1231.
- ⁷⁵ Alving K, Weitzberg E, Lunberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1268-1270.
- ⁷⁶ Kharitonov SA, Yates D, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatics patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
- ⁷⁷ Perpiñá Tordera M, de Diego Damiá A, et al. Aportación del estudio del óxido nítrico en el asma del adulto. *Arch Bronconeumol* 2001; 37 (Supl 4): 8-14.
- ⁷⁸ Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10 : 1683-1693.
- ⁷⁹ Bernareggi M, Cremona G. Measurement of exhaled Nitric Oxide in humans and animals. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics* 1999; 12: 331-352.
- ⁸⁰ Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur J Respir* 2000; 162: 781-792.
- ⁸¹ Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *Eur Respir Rev* 1999; 68: 212-218.
- ⁸² Stirling RG, Kharitonov SA, et al. Exhaled NO is elevated in difficult asthma and correlates with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroid. *Thorax* 1998; 53: 1030-1034.

- ⁸³ Massaro AF, Gaston B, et al. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 800-803.
- ⁸⁴ Kharitonov SA, Yates DH, et al. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide after a single dose of nebulised budesonide in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454-457.
- ⁸⁵ Smith AD, Cowan JO. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
- ⁸⁶ Pijnenburg MW, Bakker EM. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
- ⁸⁷ Jones SL, Kittelson J, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-43.
- ⁸⁸ Pijnenburg MW, Hofhuis W, et al. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215-8.
- ⁸⁹ Beck-Ripp J, Griese M, et al. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;19:1015-9.
- ⁹⁰ Fleisher G, Ludwig S. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. 6th Ed chapter. 82.
- ⁹¹ Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. For the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current Methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3S):21-35.