



Javier Mallol
Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile
javier.mallol@usach.cl

Comparación de valores de óxido nítrico exhalado en niños sanos y asmáticos

Comparison of values of exhaled nitric oxide between healthy and asthmatic children

Javier Mallol, Viviana Aguirre, Marcela Martínez, Pablo Córdova, Alejandro Gallardo, Eliana Cortez, Carlos Riquelme y Carlos Sánchez.
Médicos Neumólogos Pediatras, Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Hospital y CRS El Pino.

Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

Resumen

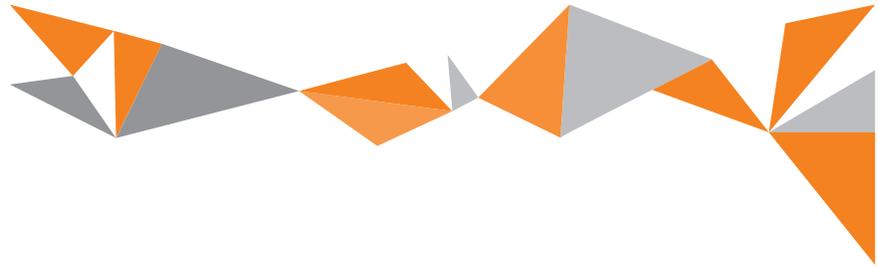
El asma es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente en la niñez y existe consenso mundial en que el evento fisiopatológico subyacente más importante, es la inflamación de la vía aérea. Actualmente es ampliamente aceptado que la fracción espirada de óxido nítrico (FENO) es un marcador útil de la presencia de inflamación eosinofílica en pacientes asmáticos. En nuestro país no existen estudios comparativos de valores de FENO entre niños asmáticos y sanos. Este estudio se realizó para comparar los valores de FENO obtenidos en 177 niños asmáticos diagnosticados por especialista y 190 niños sanos cuyas mediciones se hicieron mediante un dispositivo analizador computarizado (Niox MINO, modelo 09-1000 Aerocrine, Suecia) portátil y de acuerdo con las recomendaciones internacionales. Los valores promedio de FENO en los niños asmáticos (26,58 ppb IC 95% 23,33-29,83) fueron significativamente mayores que en los niños sanos (16,39 ppb IC 95% 15,54-17,24), $p < 0.001$. Los valores de FENO se asociaron directamente con la edad, pero solamente en el grupo de niños asmáticos. Un 8,4% IC95% 5,3-13,2) de los niños sanos tuvieron FENO anormal (sobre 27 ppb) y en los asmáticos ese porcentaje fue de 33,3% IC 95% 26,8-40,6). Este estudio demuestra que el FENO es un indicador de asma en niños y junto con la clínica representa una herramienta útil para discriminar entre sujetos sanos y asmáticos.

Palabras claves: Oxido nítrico; Exhalado; FENO; Asma; Sanos; Niños.

Abstract

Asthma is the most frequent chronic respiratory disease in childhood. There is a worldwide consensus that its main cause is the inflammation of the airway which would be caused by multiple factors, mainly environmental. Currently it is widely accepted that the expired fraction of nitric oxide (FENO) is a useful marker of the presence of eosinophilic inflammation in asthmatic patients. This study compares the values of FENO obtained in 170 asthmatic children and 190 healthy children whose measurements were made using the online method with a computerized analyzer device (Niox MINO, model 09-1000 Aerocrine, Sweden) and in accordance with international recommendations. The average values of FENO in asthmatic children (26.58 ppb IC95% 23.33-29.83) were significantly higher than in healthy children (16.39 ppb IC95% 15.54-17.24), $p < 0.001$. The values of FENO were directly associated with age, but only in the group of asthmatic children. 8.4% IC 95% 5.3-13.2) of healthy children with abnormal FENO (over 27 ppb) and in asthmatics that percentage was 33.3% IC 95% 26.8-40.6). This study demonstrates that FENO measurement is a reasonable indicator of asthma in children and together with the clinical history and physical examination represents a useful tool to discriminate between healthy and asthmatic subjects.

Keywords: Exhaled nitric; Oxide; FENO; Asthmatic children; Healthy children.



Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la niñez y en nuestro país su prevalencia ha aumentado de acuerdo con los datos entregados por el International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC, 2018). A pesar de los avances en el manejo de la enfermedad el asma aún permanece subdiagnosticada y sub-tratada especialmente en la niñez. Las razones de lo anterior no están claras y podrían ser varias, pero al menos una de ellas podría ser la tendencia de los médicos a solicitar un examen objetivo que confirme el diagnóstico clínico de asma, es decir aquel que se plantea basándose solamente en la historia clínica y el examen físico. Establecer que un paciente es asmático, o no, es muy importante puesto que hacer el diagnóstico de asma es requisito para la instauración de un tratamiento de largo plazo con medicamentos controladores como los corticoides inhalados. Es ampliamente aceptado en la actualidad que el evento fisiopatológico más importante del asma es la presencia de inflamación de la mucosa bronquial, la cual sería la responsable de la expresión sintomática y fun-

cional de la enfermedad; por eso, la medición de biomarcadores de inflamación en aire exhalado o esputo inducido, es motivo de amplia investigación en la actualidad siendo la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) uno de los más empleados. El FENO permitiría medir la inflamación eosinofílica ("alérgica") de la vía aérea en forma fácil, rápida y no invasiva, lo cual lo hace ideal para su uso en pacientes pediátricos (Sandrini et al., 2010) especialmente si son alérgicos o atópicos; sin embargo, una importante revisión reciente concluye que el FENO tendría una precisión moderada para diagnosticar asma en personas mayores de cinco años (Wang et al., 2017).

Hasta el momento no existe información comparativa de valores de FENO en escolares chilenos sanos y asmáticos en relación a su precisión diagnóstica para asma. En este estudio se comparan los valores de FENO en niños normales y asmáticos medidos en nuestro laboratorio de función pulmonar en el Hospital y CRS El Pino, San Bernardo, Santiago de Chile.

Metodos

Este es un estudio observacional transversal comparativo que se desarrolló en el Departamento de Medicina Respiratoria Infantil (MRI) del Hospital y CRS El Pino, para comparar los valores de FENO en niños sanos y asmáticos. Los niños participantes fueron escolares asmáticos que ingresaron a nuestro departamento con el diagnóstico hecho por especialista, y los niños sanos fueron seleccionados al azar de colegios cercanos al Hospital El Pino por los mismos neumólogos pediatras; a todos los niños participantes se le midió el FENO según normas internacionales (Dweik et al., 2011).

Se procedió a comparar los valores de FENO obtenidos en 177 escolares asmáticos, con edades entre 7 y 14 años, enviados desde la atención primaria por asma no controlada a pesar de tratamiento con corticoides inhalados, con los de 190 escolares sanos. El diagnóstico de asma se hizo de acuerdo con la historia clínica referida por los padres (sibilancias recurrentes, tos, sensa-

ción de pecho apretado). El grupo control estuvo constituido por 190 escolares sanos seleccionados aleatoriamente de colegios cercanos al hospital El Pino, en la comuna de San Bernardo, Santiago, Chile.

Medición de FENO

Las mediciones de FENO se hicieron en línea usando un equipo portátil que mide el FENO en una sola respiración (NIOX MINO, Aerocrine AB, Solna, Suecia), y de acuerdo con las directrices de la American Thoracic Society (ATS) para la medición e interpretación de FENO (Dweik et al., 2011). El procedimiento consiste en solicitar a los niños que inhalen profundamente hasta la capacidad pulmonar total a través de la boquilla conectada al dispositivo FENO y luego exhalar durante 10 segundos a 50 ml/seg; el tiempo de espiración y el flujo sostenido se logran mediante la asistencia de señales visuales y auditivas proporcionadas por el dispositivo y que se visualizan en la pantalla del ordenador. El mismo equipo médico realizó las mediciones de los niños asmáticos en el hospital y de los niños sanos en sus colegios, usando en todos ellos el mismo dispositivo y la técnica estándar empleada en nuestro Dpto. de Medicina Respiratoria Infantil para medir FENO. Los valores de FENO ≥ 27 ppb se consideraron anormales de acuerdo con nuestros hallazgos previos (Mallo et al., 2015). Los niños asmáticos se seleccionaron consecutivamente de aquellos enviados desde la atención primaria con el diagnóstico de asma no controlada (síntomas persistentes a pesar del tratamiento), y cuyo diagnóstico clínico fue confirmado en nuestro servicio por especialistas acreditados en neumología pediátrica. Las mediciones de FENO se hicieron en la mañana y antes de

cualquier otro examen de función pulmonar.

En los niños sanos, las mediciones de FENO se hicieron después que el equipo de médicos especialistas identificara a los escolares posibles candidatos a ser medidos, luego se conversó con sus padres acerca de su salud para verificar la ausencia de rinitis o asma, u otras patologías que pudieran afectar las mediciones de FENO.

La realización de este estudio fue autorizada por las correspondientes autoridades del Hospital El Pino, de los colegios, y de los niños y niñas participantes. Además, se obtuvo el consentimiento informado y firmado por los padres de los niños; este estudio tuvo el permiso del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur, Ministerio de Salud de Chile (MINSAL).

Análisis Estadístico

Los datos de FENO en niños sanos y asmáticos se compararon mediante pruebas de t-student para muestras independientes, y cuando la distribución no fue normal las variables se transformaron en logaritmos para las comparaciones con estadística paramétrica. Las proporciones entre los distintos grupos se compararon mediante prueba de chi cuadrado para proporciones, la asociación entre FENO y edad se estimó mediante regresión lineal. Además, se empleó estadística diagnóstica para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para determinar el grado de precisión diagnóstica del FENO para asma. Los datos fueron analizados con un software estadístico (MedCalc Statistical Software version 18.2.1; Ostend, Belgium), y se consideró

como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los resultados se expresaron en promedio e intervalo de confianza al 95%, excepto para edad, peso y talla en que se expresaron como promedio \pm desviación estándar.

Resultados

Los resultados que se describen a continuación corresponden a los 190 niños sanos y 177 asmáticos. El grupo de asmáticos tuvo una edad promedio de $10,3 \pm 2,2$ años; el peso y talla promedio fueron $44,3 \pm 12,7$ kg y $140,9 \pm 21,1$ cm, respectivamente. El grupo de sanos tuvo una edad promedio de $11,5 \pm 1,7$ años; el peso y talla promedio fueron $47,7 \pm 14,3$ kg y $147,7 \pm 10,9$ cm, respectivamente. Las diferencias entre sanos y asmáticos en los valores promedios de edad, peso y talla, fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$). En cuanto a la composición por género, en cada grupo hubo un 45,8% y 55,8% de niñas en el grupo de asmáticos y sanos, respectivamente; la diferencia en las proporciones de niñas y niños en los grupos de sanos y asmáticos no fue significativa ($p = 0,18$). Las diferencias entre sanos y asmáticos en los valores promedios de edad, peso, talla y composición por género (niñas/n niños), fueron estadísticamente significativas ($p < 0,01$). En cuanto a la composición por género en cada grupo hubo un 45,8% y 55,8% de niñas en el grupo de asmáticos y sanos, respectivamente; la diferencia en las proporciones de niñas y niños en los grupos de sanos y asmáticos no fue significativa ($p = 0,18$).

Los valores de FENO en el grupo de niños asmáticos (26,58ppb IC 95% 19,60-23,33) fueron significativa-

mente más altos que en los niños sanos (16,39 IC 95% 15,54-17,24), $p < 0,0001$, Figura N° 1, y solo en los asmáticos el FENO se asoció significativamente con la edad ($p < 0,001$); los resultados gráficos del análisis de regresión para FENO vs edad en niños asmáticos y sanos se observan en la Figura N° 2.

La especificidad fue de 91,6% (IC 95% 86,7-95,1) y sensibilidad 33,4% (IC 95% 26,4-40,8); el valor predictivo positivo fue 78,7% (IC 95% 68,8%-86,03%) y el valor predictivo negativo fue 59,6% (IC 95% 56,9%-62,3%).

En el grupo de asmáticos el FENO estuvo anormalmente elevado sola-

mente en un 36,2%, en el resto del grupo el FENO estuvo dentro del rango normal. La presencia de atopia fue un importante factor para FENO alto en los niños asmáticos: un 44,7% de los niños asmáticos atópicos tuvo FENO alterado en comparación con solo un 2,9% de los asmáticos no atópicos ($p < 0,001$).

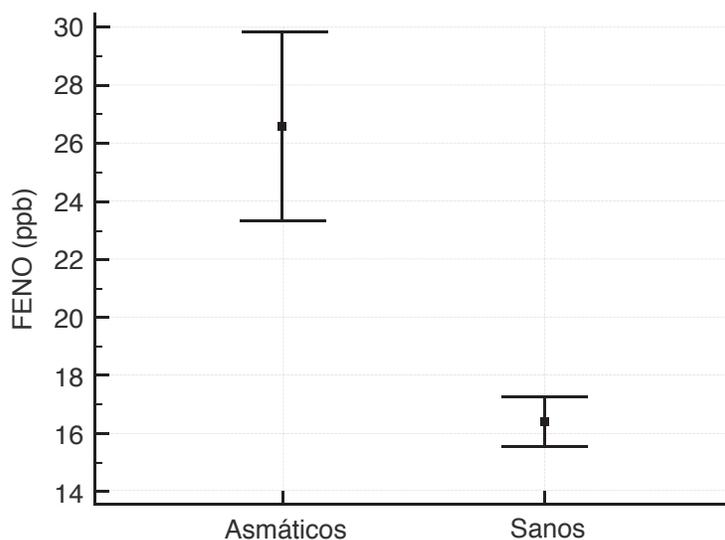


Figura N° 1. Valores de FENO (promedio \pm IC 95%) en escolares asmáticos y sanos.

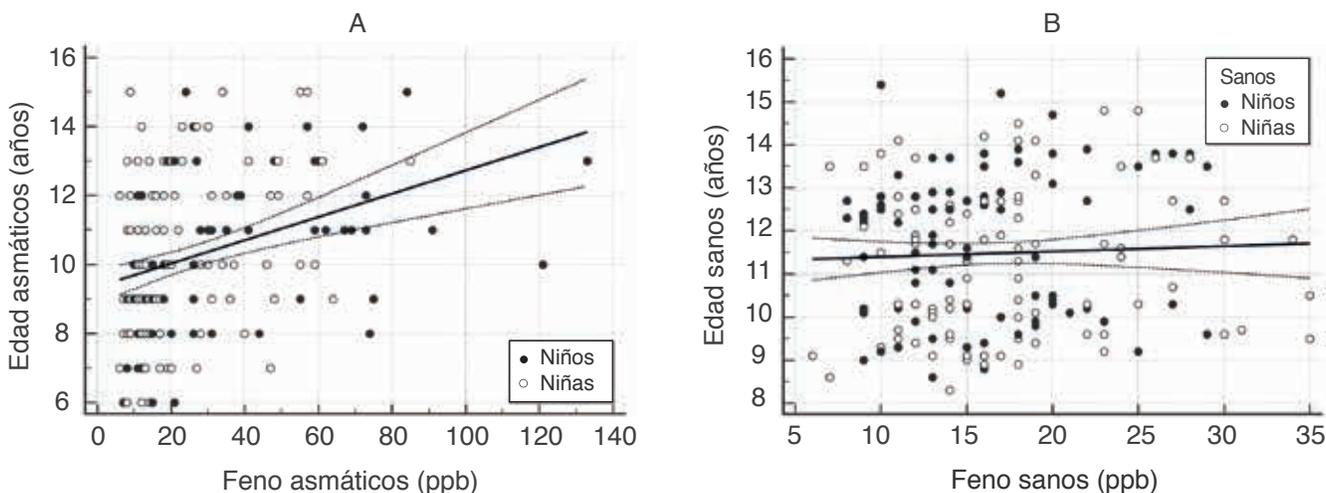


Figura N° 2. Regresión de la edad versus FENO en niños y niñas, asmáticos (A) y sanos (B).



Los valores promedio de FENO en niños asmáticos fueron significativamente más altos que en los no-atópicos ($p < 0.001$), Figura N° 3.

Discusión

Este estudio sugiere que la medición de FENO tiene una especificidad y sensibilidad moderada para diagnosticar asma por sí solo, lo cual concuerda con resultados de estudios de casos controles y metaanálisis recientes (Sandrini et al., 2010; Li et al., 2016; Tang et al., 2016; Wang et al., 2018); sin embargo, y como reconocen los autores, los datos empleados en los metaanálisis son muy heterogéneos y deben interpretarse con precaución, especialmente considerando la presencia o ausencia de atopia. Los valores de especificidad y sensibilidad diagnóstica del FENO para asma encontrados en nuestro estudio están dentro de lo reportado por otros autores. En un metaanálisis que evaluó la precisión diagnóstica de FENO para asma se observó una amplia variabilidad entre los distintos estudios tanto para la especificidad

(0,52-0,93) como para la sensibilidad (0,26-0,91), con un promedio para la sensibilidad diagnóstica (verdaderos positivos) de 0,78 y de 0,74 para la especificidad (verdaderos negativos) (Li et al., 2015). Otros estudios han indicado también una capacidad insuficiente del FENO para diagnosticar asma en niños (Tang et al., 2016); sin embargo, en nuestro estudio y en acuerdo con varios otros, el FENO tuvo una especificidad más alta que la sensibilidad lo cual sugiere que este marcador de inflamación eosinofílica tiene un mayor potencial para determinar el diagnóstico de asma que para descartarlo (Woo et al., 2012; Schneider et al., 2015; Karrasch et al., 2017). Al igual que otros autores, nuestros resultados indican que el FENO sería útil y tendría una precisión razonable para hacer el diagnóstico de asma en niños. (Sivan et al., 2009; Dweik et al., 2011; Woo et al., 2012; Karrasch et al., 2017). En niños asmáticos los valores normales de FENO también deben interpretarse con cautela, ya que el concepto convencional de que el asma es una enfermedad

inflamatoria de la vía aérea no parece ser generalmente aplicable. Un número importante de niños asmáticos estables y que cumplen con los criterios clínicos y funcionales para el diagnóstico de asma, no tienen inflamación eosinofílica (alérgica) de la vía aérea (Brooks et al., 2016). En niños normales (sanos) se ha demostrado que los valores de FENO son más elevados en niños sanos atópicos que en los no atópicos, y en consecuencia las mediciones de FENO no deben interpretarse sin saber el estado atópico de los pacientes (Malmberg et al., 2006). En este estudio un alto porcentaje de los niños atópicos tuvo FENO elevado mientras que en los asmáticos no-atópicos solo un 3% tuvo FENO elevado. Nosotros hemos demostrado previamente que la mitad de niños asmáticos chilenos en el área sur de Santiago no son atópicos (Mallol et al., 2014).

Debido a que no existe una prueba única para el diagnóstico de asma, la literatura concuerda en que la medición de FENO debe emplearse en conjunto con los síntomas y sig-

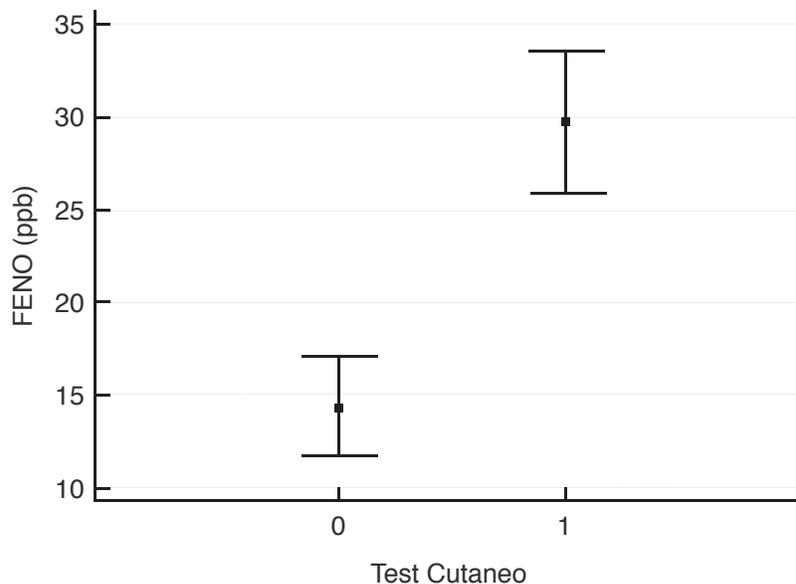


Figura N° 3. Valores promedio (IC 95%), de FENO en los niños asmáticos atópicos (1=test cutáneo positivo) y no-atópicos (0=test cutáneo negativo).



nos de asma y otras pruebas diagnósticas como la espirometría con broncodilatadores (Schneider et al., 2015; Kim et al., 2017; Yin et al., 2017), provocación bronquial, esputo inducido, pruebas de atopia, entre otras, y siempre dentro del contexto clínico (historia y examen físico compatibles) con el fin de aumentar la probabilidad de hacer el diagnóstico de asma con mayor certeza (Sandrini et al., 2010; Schneider et al., 2015; Wang et al., 2017; Kim et al., 2017; Yin et al., 2017).

Es posible que el FENO, al igual que los otros exámenes que se usan para el diagnóstico y control del asma, puedan ser positivos o negativos durante periodos de activación o remisión de la enfermedad, y como ocurre con cierta frecuencia, no concordar entre ellos. Aún más, un grupo importante de niños sanos tiene hiperreactividad bronquial a la metacolina (Mallol et al., 2008), cuya presencia se considera un pilar fundamental en la fisiopatología del asma. Lo anterior junto con reflejar las complejidades etiopatogénicas y las diversas expresiones clínicas del asma, indica que, en la actualidad, no solamente el FENO sino también las otras pruebas disponibles son claramente insuficientes para hacer el diagnóstico de asma con precisión, e incluso para identificar con certeza los eventos fisiopatológicos subyacentes como inflamación y remodelación, y que finalmente se expresarán en los distintos fenotipos asmáticos conocidos.

Es por ello que en la práctica diaria el "gold standard" para el diagnóstico del asma especialmente en pediatría es la historia clínica cuidadosa que incluya antecedentes familiares (asma, rinitis o dermatitis alérgica en familiares directos) y desencadenantes biológicos (virus respiratorios) y ambientales (contaminación). En los antecedentes

personales destaca la presencia de síntomas recurrentes típicos de asma (sibilancias, tos, sensación de pecho apretado, tos con ejercicio), que generalmente comenzaron en los primeros dos años de vida, la respuesta positiva al tratamiento antiasmático, más la positividad (en cualquier momento de la evolución) de alguna de las pruebas de asma, especialmente la respuesta a broncodilatadores inhalados (reversibilidad bronquial).

A pesar de sus limitaciones para el diagnóstico de asma, el FENO permite medir el efecto de los corticoides inhalados (CI) en pacientes asmáticos, ayudaría a predecir cuales pacientes responderán mejor a esos medicamentos y permitiría evaluar el grado de adherencia al tratamiento con CI (Sandrini et al., 2010; Dweik et al., 2011; Price et al., 2013; Wang et al., 2017; Yin et al., 2017; Hanania et al., 2018). La medición del FENO, por ser una técnica no invasiva y fácil de realizar, sería una estrategia de primer nivel tanto en el diagnóstico del asma alérgica cuando es positivo, como en el seguimiento del paciente asmático atópico, permitiendo una mejor valoración de la inflamación de la vía aérea y un ajuste terapéutico concordante (determinar las dosis más bajas posibles de CI para un buen control de la enfermedad). Se ha demostrado que las variaciones en el valor del FENO, y especialmente su elevación en niños asmáticos en tratamiento con CI, indican pérdida de control de la enfermedad y mayor riesgo de exacerbaciones (Sandrini et al., 2010; Dweik et al., 2011; Kim et al., 2017; Visitsunthorn et al., 2017; Yin et al., 2017).

Algunos autores han informado de ausencia de inflamación evaluada mediante FENO en adolescentes asmáticos (Brooks et al., 2016); en nuestro estudio más de la mitad de

los pacientes asmático atópicos no tenía FENO elevado, lo cual también podría interpretarse como que no tenían inflamación, por lo menos al momento del examen. Lo anterior puede deberse más a actividad o inactividad del proceso inflamatorio, debido a un aumento o disminución de la exposición a irritantes en el momento de la medición más que a una ausencia total de este. En niños asmáticos atópicos sintomáticos que se trasladan a lugares de mayor altitud, los niveles de FENO y de función pulmonar disminuyen o se normalizan sin ninguna otra intervención terapéutica medicamentosa (Bersuch et al., 2017) lo cual refleja la gran importancia del ambiente en la expresión clínica del asma en niños. Según las especificaciones de los fabricantes del equipo NIOX el valor de FENO en niños sanos varía entre 5 y 25 ppb, pero una guía internacional respecto a medición e interpretación de FENO indica valores más altos como punto de corte para normalidad (Dweik et al., 2011). Algunos autores asiáticos han reportado que los niños chinos de Hong Kong tienen valores de FENO más altos que los caucásicos (Wong et al., 2005) mientras que en niños sanos de China continental y nortáfricanos se han encontrados valores de FENO más bajos que en niños de Hong Kong y europeos, respectivamente (Rouatbi et al., 2013; Zhang et al., 2013). Nosotros hemos encontrado que en escolares sanos chilenos el punto de corte es de 27 ppb, sugiriendo que cualquier valor mayor que ese sería anormal (Mallol et al., 2015). El tratamiento con corticoides inhalados demuestra que el FENO disminuye a valores normales rápidamente en un grupo de niños asmáticos, pero en otros este efecto no se aprecia hasta después del tercer mes de tratamiento y en algunos simplemente el FENO no disminuye con respecto al



valor basal (Silkoff et al., 2001; Mehta et al., 2009; Mallo et al., 2016). Lo anterior confirma que existe una respuesta individual de los pacientes asmático a los CI y que el FENO en caso de mantenerse elevado por tres meses apoyaría al clínico para decidir objetivamente un alza de las dosis de CI en esos pacientes.

Las limitaciones de este estudio son varias e inherentes al tipo de diseño casos-controles, en particular el tamaño y selección de la muestra lo que no permite una extrapolación adecuada a la población general. Sin embargo, las cantidades de niños sanos y asmáticos en el presente estudio son similares a las de

varios de otros estudios incluidos en metaanálisis recientes (Li et al., 2015; Wang et al., 2018). Es probable que la realización de trabajos análogos en población general, así como estudios longitudinales a mediano plazo en niños sanos y asmáticos, pueda aportar con un mayor conocimiento acerca de cuál es el valor científico de las mediciones de FENO en pacientes asmáticos de diferentes edades a nivel nacional, pero esos son estudios caros y en los cuales los datos tardan en coleccionarse y analizarse. Nuestro estudio aporta por primera vez en el país información acerca del rol del FENO en el diagnóstico y manejo del asma en niños chilenos.

Conclusiones

La precisión diagnóstica del FENO para el diagnóstico de asma fue moderada, lo cual coincide con lo informado por otros autores. Sin embargo, la alta especificidad encontrada indicaría que el FENO puede ayudar a identificar pacientes con asma atópica y por lo tanto representa una estrategia diagnóstica útil, especialmente en niños por ser una técnica de fácil realización y no invasiva. La medición de FENO ofrece ventajas para el diagnóstico y manejo del asma infantil, pero debe interpretarse en dentro del contexto clínico y junto con los resultados de las otras pruebas diagnósticas.

Referencias

- Bersuch E, Gräf F, Renner ED, Jung A, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Roduit C. 2017. Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude. *Pediatr Allergy Immunol* 28: 768-775.
- Brooks CR, van Dalen CJ, Zacharasiewicz A, Simpson JL, Harper JL, Le Gros G, Gibson PG, Pearce N, Douwes J. 2016. Absence of airway inflammation in a large proportion of adolescents with asthma. *Respirology* 21: 460-466.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR, American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. 2011. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 602-615.
- Hanania NA, Massanari M, Jain N. 2018. Measurement of fractional exhaled nitric oxide in real-world clinical practice alters asthma treatment decisions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120: 414-418.
- ISAAC. 2018. International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). <http://isaac.auckland.ac.nz/>
- Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleijnen J, Jörres RA, Schneider A. 2017. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 72: 109-116.
- Kim JK, Jung JY, Kim H, Eom SY, Hahn YS. 2017. Combined use of fractional exhaled nitric oxide and bronchodilator response in predicting future loss of asthma control among children with atopic asthma. *Respirology* 22: 466-472.
- Li Z, Qin W, Li L, Wu Q, Wang Y. 2015. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. *Int J Clin Exp Med* 8: 8516-8524.
- Mallo J, Castro-Rodriguez JA, Cortez E, Aguirre V, Aguilar P, Barrueto L. 2008. Heightened bronchial hyperresponsiveness in the absence of heightened atopy in children with current wheezing and low-income status. *Thorax* 63: 167-171.
- Mallo J, Raby P, Cambiazo D, Peñaloza C, Palma R, De Orúe M. 2014. Prevalence of atopy in 1,199 asthmatic children from southern Santiago, Chile. *Rev Med Chil* 142: 567-73.
- Mallo J, Aguirre V, Córdova P, Cortez E, Gallardo A, Riquelme C. 2015. Fraction of exhaled nitric oxide in healthy Chilean schoolchildren aged 8-15 years. *Allergol Immunopathol* 43: 528-532.



Mallol J, Aguirre V, Gallardo A, Cortez E, Sánchez C, Riquelme C, Córdova P, Martínez M, Galindo A. 2016. Effect of once-daily generic ciclesonide on exhaled nitric oxide in atopic children with persistent asthma. *Allergol Immunopathol* 44: 106-112.

Malmberg LP, Petäys T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, Makela MJ. 2006. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol* 41: 635-642.

Mehta V, Stokes JR, Berro A, Romero FA, Casale TB. 2009. Time-dependent effects of inhaled corticosteroids on lung function, bronchial hyperresponsiveness, and airway inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103: 31-37.

Price D, Ryan D, Burden A, Von Ziegenweidt J, Gould S, Freeman D, Gruffydd-Jones K, Copland A, Godley C, Chisholm A, Thomas M. 2013. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care. *Clin Transl Allergy* 3: 37.

Rouatbi S, Alqodwa A, Ben Mdella S, Ben Saad H. 2013. Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) norms in healthy North African children 5-16 years old. *Pediatr Pulmonol* 48: 981-995.

Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. 2010. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology* 15: 57-70.

Schneider A, Wagenpfeil G, Jörres RA, Wagenpfeil S. 2015. Influence of the practice setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma. *BMJ Open* 5: e009676.

Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. 2001. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 119: 1322-1328.

Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. 2009. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr* 155: 211-216.

Tang S, Xie Y, Yuan C, Sun X, Cui Y. 2016. Fractional exhaled nitric oxide for the diagnosis of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clinic Rev Allerg Immunol* <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8573-4>

Visitsunthorn N, Mahawichit N, Maneechotesuwan K. 2017. Association between levels of fractional exhaled nitric oxide and asthma exacerbations in Thai children. *Respirology* 22: 71-77.

Wang Z, Pianosi P, Keogh K, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, Almasri J, Mohammed K, Larrea-Mantilla L, Farah W, Daraz L, Barrionuevo P, Gunjal S, Prokop LJ, Murad MH. 2017. The clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Dec. Report No.: 17(18)-EHC030-EF. Comparative Effectiveness Reviews, No. 197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0098647/>

Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, Almasri J, Mohammed K, Larrea-Mantilla L, Farah W, Daraz L, Barrionuevo P, Morrow AS, Prokop LJ, Murad MH. 2018. The diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide testing in asthma: a systematic review and meta-analyses. *Mayo Clin Proc* 93: 191-198.

Wong GW, Liu EK, Leung TF, Yung E, Ko FW, Hui DS, Fok TF, Lai CK. 2005. High levels and gender difference of exhaled nitric oxide in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 35: 889-893.

Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. 2012. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respir Med* 106:1103-1109.

Yin SS, Liu H, Gao X. 2017. Elevated fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a clinical indicator of uncontrolled asthma in children receiving inhaled corticosteroids. *Int J Clin Pharmacol Ther* 55: 66-77.

Zhang H, Shu L, Cai X, Wang Z, Jiao X, Liu F, Hou P, Wang L, Shan L, Chen N, Shang Y. 2013. Gender and age affect the levels of exhaled nitric oxide in healthy children. *Exp Ther Med* 5: 1174-1178.