



ORIGINAL

Utilidad de la fracción espirada de óxido nítrico en pacientes con enfermedad de células falciformes



Agustín Muñoz-Cutillas^{a,*}, Sara Bellón-Alonso^a, Eduardo Bardón-Cancho^{b,c}, Santiago Rodríguez-Tubío-Dapena^d, Lucía Díez-Llamazares^d, Rosa Rodríguez-Fernández^d y Juan Luis Rodríguez-Cimadevilla^a

^a Sección de Neumología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Sección de Hemato-oncología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, CSUR Eritropatología, ERN-EuroBloodNet, Madrid, España

^c CIBERER, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Sección de Pediatría, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 23 de enero de 2024; aceptado el 27 de junio de 2024

Disponible en Internet el 18 de julio de 2024

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de células falciformes;
Pruebas de función pulmonar;
Fracción exhalada de óxido nítrico;
Obstrucción de la vía aérea;
Asma;
Enfermedad pulmonar

Resumen

Introducción: Los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) presentan diferentes patrones en el estudio de función pulmonar. En concreto, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) ha sido poco estudiada y sus valores e interpretación en estos pacientes han sido objeto de debate en los últimos años.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal realizado entre noviembre de 2021 y enero de 2023 que incluye a pacientes de seis a 18 años con enfermedad de células falciforme capaces de realizar el examen de FeNO. Se utilizaron valores de referencia Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI)-2012 y estándares de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society (ATS/ERS). Significación $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes, con una mediana de edad de 12 años (rango intercuartílico [IQR] 10-15). Se consiguieron espirometrías en 34 pacientes, mostrando 20 (59%) un patrón normal, nueve (26%) un patrón obstructivo y cinco (15%) un patrón restrictivo. El rango de valores de FeNO fue de 5-50 ppb con una mediana de 14 ppb (IQR 10- 23 ppb). No se encontró relación entre un FeNO significativamente elevado (≥ 25 ppb) y el diagnóstico de asma ($p 0,37$), el patrón obstructivo en espirometría ($p 0,67$), una PBD positiva ($p 0,53$), clínica de hiperreactividad bronquial (HRB) en procesos catarrales ($p 0,48$), tos con el ejercicio ($p 0,42$) o tos nocturna ($p 1,0$); sí con la presencia de eosinofilia periférica ($p < 0,01$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amunozcuti@gmail.com (A. Muñoz-Cutillas).

Conclusiones: No se demostró asociación entre el valor de FeNO y los indicadores clásicos de asma, tanto clínicos como espirométricos, en pacientes con enfermedad de células falciformes, por lo que es probable que estos pacientes presenten mecanismos de inflamación de la vía aérea diferentes.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Sickle cell anemia;
Lung function tests;
Fractional exhaled
nitric oxide testing;
Airway obstruction;
Asthma;
Lung disease

Role of fractional exhaled nitric oxide in patients with sickle cell disease

Abstract

Introduction: Patients with sickle cell disease exhibit different patterns in pulmonary function tests. In particular, there is little evidence on the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) test, and its value ranges and its interpretation in these patients have been under debate in recent years.

Methods: We conducted a cross-sectional, observational and descriptive study between November 2021 and January 2023 including patients aged 6 to 18 years with sickle cell disease able to perform the FeNO test. We applied the GLI-2012 reference values and the ERS/ATS standards. We defined statistical significance as $P < .05$.

Results: The sample included 43 patients with a median age of 12 years (IQR, 10-15). We did not find an association between significantly elevated FeNO (≥ 25 ppb) and the diagnosis of asthma ($P = .37$), an obstructive pattern in spirometry ($P = .67$), a positive bronchodilator test ($P = .53$), clinical bronchial hyperreactivity in the context of cold or flu-like symptoms ($P = .48$), cough with exercise ($P = .42$) or nocturnal cough ($P = 1.0$), but found an association with peripheral eosinophilia ($P < .01$).

Conclusions: We found no association between FeNO values and the classic features of asthma (clinical or spirometric) in patients with sickle cell disease. Therefore, airway inflammation mechanisms are probably different in these patients.

© 2024 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis es una patología de herencia autosómica recesiva definida por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en los eritrocitos¹. Se caracteriza por eventos vasooclusivos intermitentes y anemia hemolítica crónica, con afectación multisistémica en su evolución^{1,2}.

Esta entidad conlleva complicaciones respiratorias tanto de carácter agudo como crónico, entre las que destacan el síndrome torácico agudo (STA), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS); siendo causa de importante morbimortalidad en los pacientes con esta enfermedad²⁻⁵.

Respecto a la función pulmonar, los pacientes en edad pediátrica suelen presentar alteraciones de carácter obstructivo siendo predominante el patrón restrictivo en adolescentes y adultos⁶⁻¹⁶.

Este patrón obstructivo predominante en la etapa pediátrica se ha traducido clásicamente en una alta prevalencia del diagnóstico de asma en los pacientes con esta entidad. Sin embargo, la valoración del asma en estos enfermos puede ser desafiante, ya que a pesar de la aparente mayor incidencia de obstrucción e hiperreactividad bronquial

(HRB), muchos pacientes no cumplen las características clínicas que habitualmente definen el asma en pediatría^{2,4}.

Así, el uso de marcadores asociados habitualmente a inflamación eosinofílica de la vía aérea y por tanto al «asma Th2» podría ser de utilidad para apoyar o descartar el diagnóstico de asma en estos pacientes. Sin embargo, hasta el momento, el papel de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en pacientes con ECF y posible asma ha sido controvertido¹⁷⁻²³.

Por tanto, el objetivo principal de este estudio es evaluar la utilidad de la FeNO en el seguimiento de los pacientes con ECF y relacionarla con marcadores clínicos, espirométricos y analíticos de asma/HRB en este grupo de pacientes.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal realizado en un hospital de alta complejidad (nivel IIIC) y unidad de referencia en eritropatología entre noviembre de 2021 y enero de 2023. Se incluyó a pacientes de seis a 18 años de edad con ECF capaces de efectuar el examen de FeNO. Se excluyeron, por tanto, aquellos pacientes con colaboración insuficiente, aquellos que presentaban sintomatología

respiratoria aguda en el momento de realizar la prueba y aquellos que no firmaron el consentimiento informado.

Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y de función pulmonar. El diagnóstico previo de asma se realizó desde el punto de vista clínico considerando síntomas y signos clínicos de sospecha (sibilancias, disnea o dificultad respiratoria, tos y opresión torácica) apoyados, cuando era posible, por una prueba de función respiratoria compatible y la respuesta tanto clínica como funcional al broncodilatador²⁴. Se definió eosinofilia como el aumento del número total de eosinófilos por encima de $500/\mu\text{L}$ ²⁵.

Estudio de función pulmonar

Para evaluar la función pulmonar se realizó una espirometría forzada (con prueba broncodilatadora [PBD]) y una prueba de fracción de óxido nítrico exhalado.

Se utilizó el espirómetro marca Jaeger, modelo MasterScreen Combi, v5.31 JLab (Jaeger Corp., Omaha, NE, Estados Unidos), con paquete de programas SentrySuite (Vyaire Medical, Mettawa, IL, Estados Unidos), bajo MS-Win-7 profesional (Microsoft, Redmond, Washington) siguiendo los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad estandarizados según las últimas recomendaciones de la American Thoracic Society y la European Respiratory Society (ATS/ERS)²⁶.

Los parámetros espirométricos recogidos fueron: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el cociente FEV1/FVC. Se utilizaron las ecuaciones estandarizadas de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar (GLI) del año 2012²⁷, registrando tanto valores absolutos como *z-score*. Se definió: patrón normal como $\text{FEV1/FVC} \geq -1,64$ *z-score*, $\text{FEV1} \geq -1,64$ *z-score* y $\text{FVC} \geq -1,64$ *z-score*; patrón obstructivo como $\text{FEV1/FVC} < -1,64$ *z-score*; patrón restrictivo como $\text{FVC} < -1,64$ *z-score*; y patrón mixto cuando se cumplían ambas condiciones²⁸.

Con respecto a la PBD, se utilizó un salbutamol inhalado (400 μg) con cámara. Se consideró PBD positiva cuando tras su administración hubo un incremento del FEV1 del 12% o superior con respecto al valor obtenido en la espirometría forzada basal²⁹. Se recogieron los pacientes con una prueba positiva en el momento del estudio y aquellos con antecedente de prueba positiva en el año previo.

Para la realización del FeNO se utilizó el dispositivo NiOX Vero de la marca Circassia® (Circassia AB, Uppsala, Suecia). La técnica consiste en realizar una espiración máxima y a continuación una inspiración profunda, próxima a capacidad pulmonar total, por una boquilla que le proporciona al paciente aire sin óxido nítrico. Posteriormente se realiza una exhalación lenta mantenida durante 10 segundos con un flujo constante (50 mL/s) contra resistencia, determinándose los niveles de nitrógeno (NO) en el gas exhalado. Se realizaron tres determinaciones válidas, obteniendo el valor final del promedio de las tres maniobras. Dicha prueba se efectuó previo a la realización de la espirometría. Se recogieron los valores absolutos de óxido nítrico medidos en partes por billón (ppb). Se estableció FeNO elevado ≥ 25 ppb^{17,30}.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan como medianas y rangos intercuartílicos (IQR), las categóricas como frecuen-

Tabla 1 Características de la muestra

	Total (n = 43)
Sexo varón	28 (65)
Edad (años)	12 (10-15)
Genotipo SS	43 (100)
Antecedentes familiares asma	9 (21)
Diagnóstico asma/HRB	15 (35)
AP de síndrome torácico agudo	24 (56)
AP de trasplante de médula ósea	17 (40)
Tratamiento con hidroxiurea	28 (65)
Tratamiento con corticoides inhalados	13 (30)
Dermatitis atópica	6 (14)
Alergia a neumolígenos	7 (16)

AP: antecedentes personales; HRB: hiperreactividad bronquial. Los datos de las variables cualitativas se expresan como frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico.

cias absolutas y relativas. El análisis bivalente se realizó con *U* de Mann-Whitney/Kruskal-Wallis en caso de variables cuantitativas y con χ^2 en el caso de variables cualitativas. Para analizar la relación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se estableció significación estadística en $p < 0,05$. Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 26 (Minnesota, Estados Unidos).

Resultados

Se incluyeron 43 pacientes, con una mediana de edad de 12 años (IQR 10-15), siendo 28 (65,1%) varones. En la [tabla 1](#) se describen las características de la muestra.

Se consiguieron espirometrías que cumplieren estándares de calidad en 34 pacientes. La mediana del FEV1 expresado en *z-score* fue -1,31 (IQR -2,01 a -0,67) y la de la FVC de -1,10 (IQR -1,74 a -0,78). La mediana de la relación FEV1/FVC fue 85,23% (IQR 81,17- 89,92) y expresado como *z-score* de -0,41 (IQR -0,72 a 0,30). Mostraron un patrón normal 20 pacientes (20/34, 59%), nueve (9/34, 26%) obstructivo y cinco (5/34, 15%) restrictivo. Ocho pacientes (8/34, 24%) presentaron una PBD positiva en el momento del estudio o la habían presentado en el año previo. Al comparar pacientes con y sin antecedente de trasplante de médula ósea no se encontraron diferencias significativas ni en el FEV1 (p 0,648) ni en la FVC (p 0,382) ni en la relación FEV1/FVC (p 1,000). En el momento del estudio ninguno de los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos tenía diagnóstico ni sospecha de enfermedad injerto contra huésped con afectación pulmonar.

Al dividir la muestra entre la mediana de edad, en el grupo de menos de 12 años, en 9/14 (64,28%) pacientes se observó un patrón normal, en 4/14 (28,6%) un patrón obstructivo y en 1/14 (7,11%) un patrón restrictivo; mientras que, en el grupo de más de 12 años, 11/20 (55,0%) pacientes presentaron un patrón normal, 5/20 (25%) un patrón obstructivo y 4/20 (20%) uno restrictivo, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,182) ([fig. 1](#)). En cuanto a la FVC expresada como *z-score*, la mediana del grupo de menos de 12 años fue -0,85 (IQR -0,20 a -1,19) vs. -1,55 (IQR

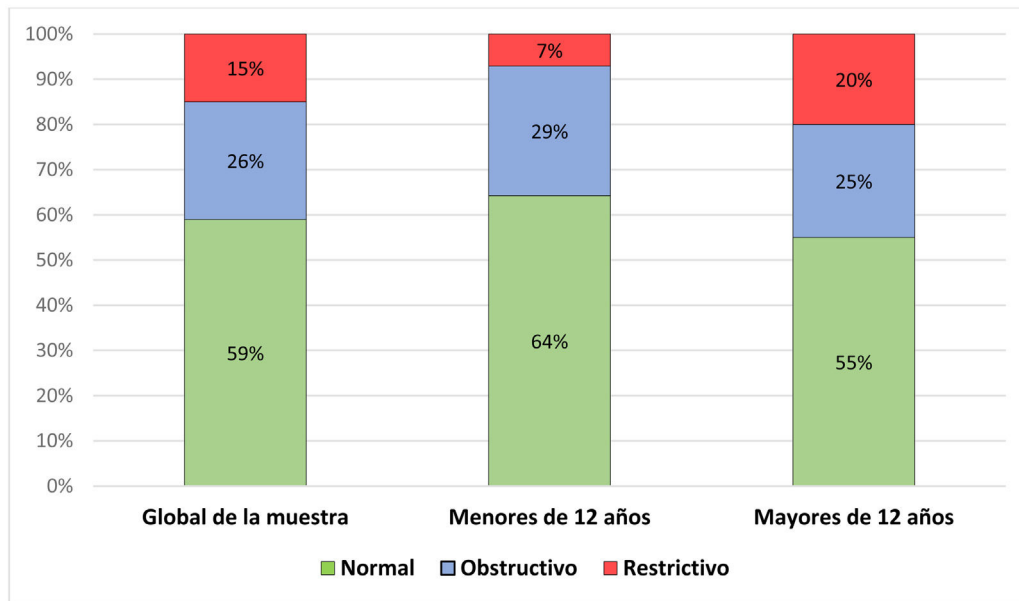


Figura 1 Patrón espirométrico la muestra.

-0,84 a -2,20) en el grupo de más de 12 años, con diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,012).

Respecto al estudio de FeNO, se encontraron valores entre 5 y 50 ppb, con una mediana de 14 ppb (IQR 10-23 ppb).

Se detectó un FeNO significativamente elevado (≥ 25 ppb) en nueve pacientes (9/43, 21%).

No se encontró relación entre un FeNO elevado (≥ 25 ppb) y el diagnóstico de asma/HRB ni ninguno de sus síntomas clásicos por separado. Sí se encontró asociación entre la elevación del FeNO y la presencia de eosinofilia periférica (tabla 2).

Al evaluar estas mismas variables con el valor absoluto de FeNO los resultados fueron similares (tabla 3, fig. 2).

En cuanto a la relación del FeNO con la función pulmonar, no se objetivaron diferencias significativas en el valor absoluto del FeNO según el patrón espirométrico (p 0,829) (fig. 3).

Centrándonos en el patrón obstructivo, el 33% (2/6) de los pacientes con FeNO elevado presentaban dicho patrón, por un 25% (7/28) de aquellos con FeNO normal, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p 0,672).

Del mismo modo, no se encontraron diferencias respecto al resultado positivo de la PBD entre los pacientes con FeNO elevado (2/6, 33%) y aquellos con FeNO normal (6/28, 21%) (p 0,527). No se encontraron diferencias en los valores de FeNO de pacientes con PBD en el momento del estudio y aquellos con prueba positiva previa (p 0,724).

Tampoco se encontró relación entre la cifra de FeNO y el valor de FEV1 expresado como z -score ($r = -0,2$; p 0,121).

Discusión

Como se ha comentado previamente en este artículo, la función pulmonar en pacientes con ECF es un tema discutido en la bibliografía⁶⁻¹⁶. A nivel espirométrico, aunque algunos estudios describen el restrictivo como el patrón patológico

más frecuente en pediatría¹⁴⁻¹⁶, la mayoría de los trabajos recientes muestran, como ocurre en nuestro caso, un predominio del obstructivo como alteración más frecuente en este grupo de edad⁶⁻¹². Así, en nuestro estudio, la frecuencia de patrón obstructivo (26%) es similar a otros trabajos como los de Koumbourlis et al.¹³ (22%) y Lunt et al.⁶ en su segunda cohorte (24%), y algo menor que la objetivada por Lunt et al.⁶ en su primera cohorte (34%) y por Angel et al.¹¹ (31%). Según la bibliografía, la presencia de un patrón obstructivo se observa ya desde la etapa de lactante⁷. Su fisiopatología, aunque aún no bien conocida, se ha relacionado con la inflamación sistémica, marcadores de hemólisis y diámetro de los vasos pulmonares^{6,12,31}.

Estudios longitudinales como el de Lunt et al.⁶ y MacLean et al.¹⁴ muestran un aumento del patrón restrictivo con la edad. Estos y otros trabajos recogidos en el metaanálisis de Taksande et al.¹² encuentran que la inflamación pulmonar crónica y los episodios recurrentes de STA contribuyen a cambios fibróticos en el parénquima pulmonar provocando el progreso hacia la enfermedad pulmonar restrictiva descrita, que se objetiva también en el paciente de edad adulta avanzada³¹⁻³³. En nuestro caso se objetiva un descenso significativo de la FVC en los pacientes de mayor edad y, aunque no alcanza la significación estadística, se observa un aumento del patrón restrictivo en este grupo de pacientes.

En cuanto a la FeNO, su significado en la ECF es, como ya se ha expuesto previamente, difícil de interpretar. En nuestro estudio, la mediana de FeNO fue de 14 ppb, hallazgo similar al de otros estudios previos. Así, varios trabajos encuentran incluso niveles más bajos de FeNO en pacientes con ECF respecto a sujetos sanos^{21,22}. Una reciente revisión expone cómo la hemólisis propia de los pacientes con drepanocitosis consume óxido nítrico a través de diferentes vías, explicando la disminución de niveles respecto a sujetos sanos y produciendo vasoconstricción e inflamación²³. Por el contrario, Radhakrishnan et al.¹⁸ encuentra una elevación

Tabla 2 Comparación entre pacientes con FeNO elevado y normal

	FeNO elevado (n = 9)	FeNO normal (n = 34)	p
Sexo varón	6 (67%)	22 (65%)	1
Antecedentes familiares asma	2 (22%)	7 (21%)	0,91
Diagnóstico asma/HRB	2 (22%)	13 (38%)	0,37
AP de síndrome torácico agudo	4 (44%)	20 (59%)	0,48
AP de trasplante de médula ósea	3 (33%)	14 (41%)	0,67
Tratamiento con hidroxiurea	7 (78%)	21 (62%)	0,46
Tratamiento con corticoides inhalados	2 (22%)	11 (34%)	0,69
Dermatitis atópica	3 (33%)	5 (14%)	0,20
Alergia a neuroalérgenos	3 (33%)	4 (12%)	0,12
Bronquitis con CVA	3 (33%)	8 (23%)	0,48
Síntomas con ejercicio	3 (33%)	7 (20%)	0,42
Tos nocturna	1 (11%)	4 (12%)	1
Eosinofilia	5 (55%)	2 (8%)	< 0,01

AP: antecedentes personales; CVA: catarro de vías altas; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

Tabla 3 Comparación niveles de FeNO y variables categóricas

	Mediana FeNO		p
	No	Sí	
Diagnóstico de asma/HRB	14,5 (10-24,5)	13 (10-23)	0,84
Bronquitis con CVA	14 (9,5-21,5)	16 (11,75-26,50)	0,29
Síntomas con ejercicio	14 (9,5-21,5)	16 (11-26,5)	0,40
Tos nocturna	14,5 (9,75-23)	13 (11-25)	0,75
Patrón obstructivo	13 (11-21,5)	17 (9,5-24,5)	0,97
PBD positiva	15 (9-25)	18 (9,5- 28,25)	0,66
Eosinofilia	13 (9-20)	25 (11,25-28,5)	0,04

CVA: catarro de vías altas; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; HRB: hiperreactividad bronquial; PBD: prueba brondodilatadora.

de FeNO en la vía aérea de pacientes con ECF respecto a sujetos sanos.

Una posible explicación a la heterogeneidad objetivada en los diferentes artículos podría ser la procedencia del óxido nítrico exhalado medido. Así, al estudiar la FeNO a diferentes flujos, Lunt et al.²⁰ encuentran niveles bajos en las vías aéreas y elevación solo a nivel alveolar, encontrando correlación con el aumento del flujo sanguíneo y sugiriendo que la circulación hiperdinámica propia de los pacientes con esta anemia crónica podría explicar dicha elevación.

Aunque múltiples trabajos han estudiado el asma y la HRB en pacientes con ECF, hasta la fecha solo Cohen et al.¹⁷ lo ha relacionado directamente con los niveles de FeNO. En nuestro trabajo, al igual que el mencionado, encontramos relación entre un FeNO elevado (> 25 ppb) y la presencia de eosinofilia periférica en estos pacientes. Sin embargo, al igual que Cohen et al.¹⁷, no encontramos relación entre la elevación del FeNO y marcadores típicos de atopia como dermatitis o alergias ni tampoco entre el aumento de la FeNO y el diagnóstico de asma, el patrón obstructivo en la espirometría, una PBD positiva ni la presencia de clínica clásica de HRB (sibilancias, mala tolerancia a la actividad, tos nocturna). Estos hallazgos son también confirmados por Lunt et al.²⁰, quien tampoco encuentra relación entre los niveles de óxido nítrico en la vía aérea y obstrucción objetivada en

la función pulmonar. Por su parte, Chaudry et al.¹⁹ encuentran que, mientras la sensibilidad a metacolina se relaciona con la eosinofilia y la elevación del FeNO en sujetos sanos, esto no ocurre en pacientes con drepanocitosis, sugiriendo una fisiopatología diferente.

En esta misma línea, una exhaustiva revisión de De et al.²³ demuestra que en pacientes con ECF la obstrucción de las vías respiratorias y la HRB tienen correlación con los niveles de inmunoglobulina E (IgE) y con marcadores de hemólisis como la lactato deshidrogenasa (LDH), pero no con el recuento de eosinófilos, ni con sensibilización a neuroalérgenos demostrada por pruebas alérgicas cutáneas ni con la elevación del óxido nítrico exhalado, marcadores tradicionales de atopia e inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Estos hallazgos, salvo en el caso de los eosinófilos, están en consonancia con lo encontrado en nuestro trabajo y sugieren que aunque la IgE podría estar involucrada en la inflamación de las vías respiratorias en pacientes con drepanocitosis, el mecanismo puede diferir del de la inflamación de las vías respiratorias en el asma alérgica, que incluye además de la IgE, otros mediadores como los eosinófilos, la sensibilización a alérgenos, y en definitiva la inflamación mediada por las células Th2.

En este sentido, De et al.²³ describen como la hemoglobina anómala de la ECF provoca una alteración de la

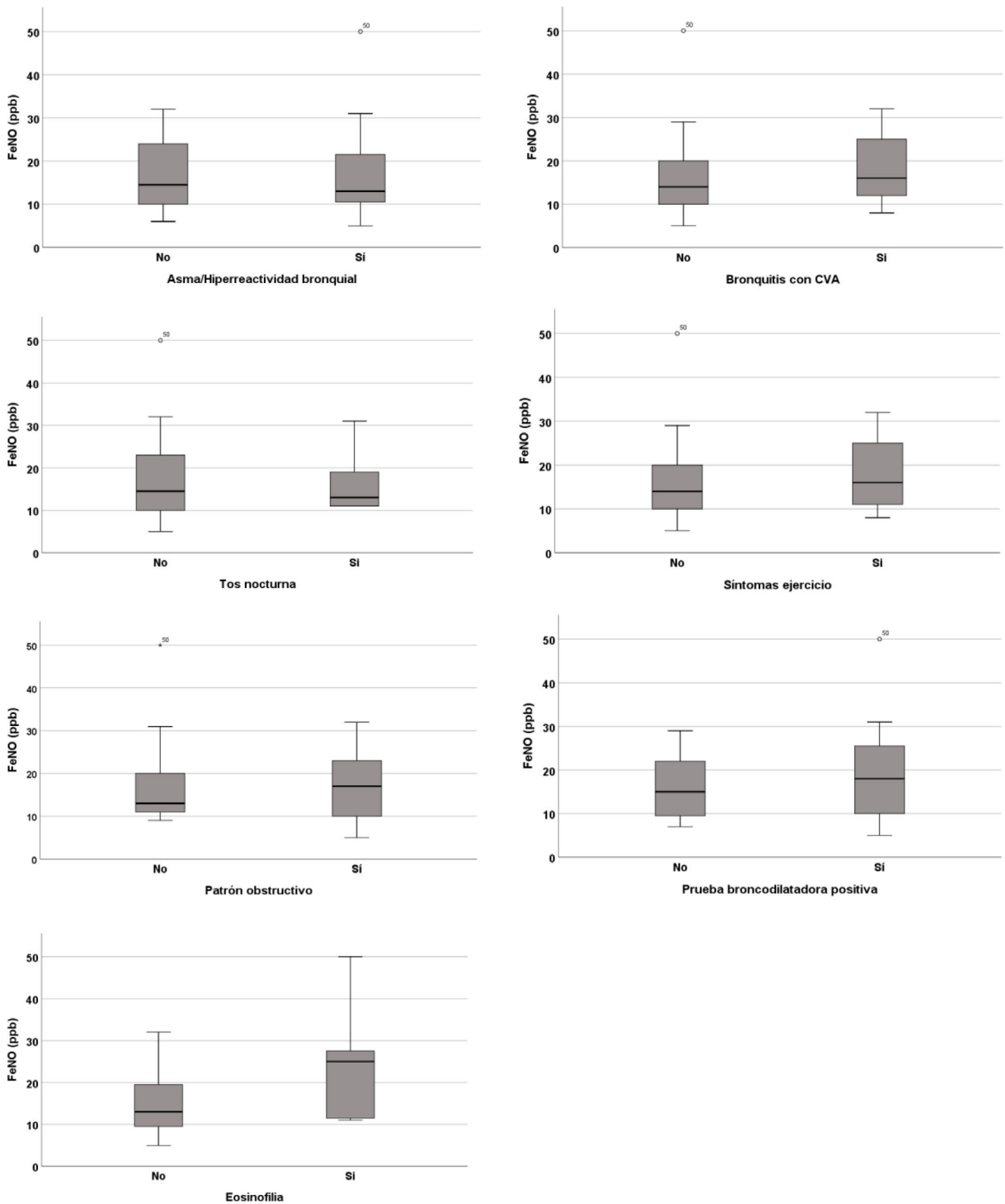


Figura 2 Comparación niveles de FeNO y variables categóricas. CVA: catarro de vías altas; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico.

forma y de las propiedades superficiales de los glóbulos rojos, lo que favorece la inflamación endotelial, la adhesión de neutrófilos, monocitos y plaquetas, la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de la cascada

de coagulación. Todo ello, unido a la disminución de óxido nítrico comentada previamente y otros mecanismos, se traduce en un estado proinflamatorio. Además, otras vías de inflamación, como la activación de leucotrienos, han sido

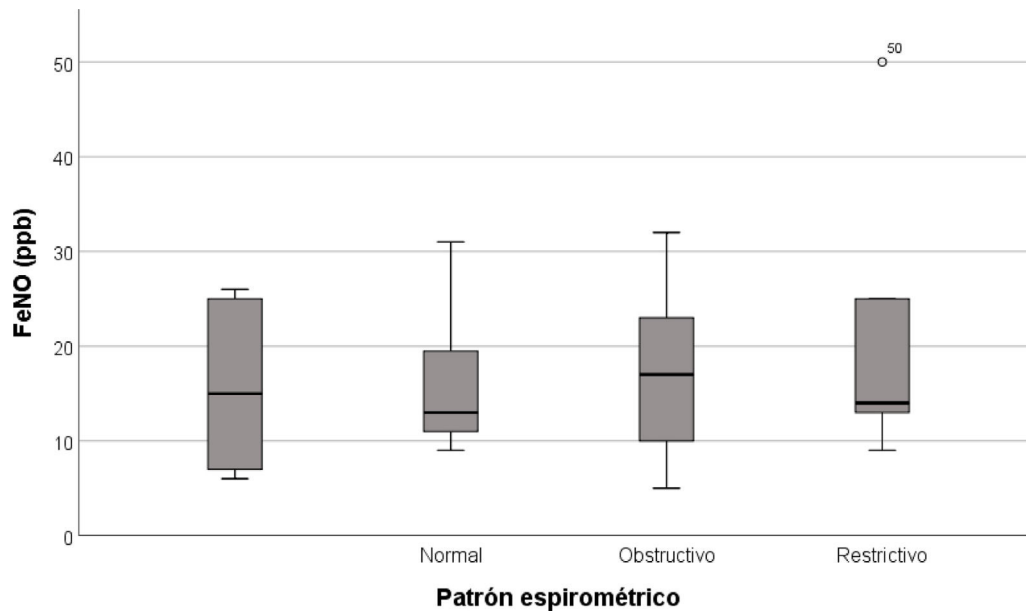


Figura 3 Valor del FeNO (en ppb) en relación con los distintos patrones espirométricos. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; ppb: partes por billón.

demostradas tanto en humanos como en estudios con roedores con ECF³⁴⁻³⁶.

En definitiva, la obstrucción de la vía aérea y la HRB en algunos pacientes con ECF parece diferir del fenotipo clásico de «asma Th2», influyendo en la misma la inflamación sistémica, el daño pulmonar producido por eventos vasoocclusivos y la hemólisis intravascular de estos pacientes. En este sentido, De et al.²³ proponen una terminología diferente a asma para denominar los problemas bronquiales obstructivos en este grupo de pacientes: inflamación de la vía aérea relacionada con anemia falciforme. Más allá de la importancia teórica de estas disquisiciones, es posible que el abordaje terapéutico de estos pacientes se esté realizando desde un enfoque limitado. Esto se ve favorecido por la falta de herramientas terapéuticas, que provoca en ocasiones una simplificación del tratamiento de pacientes con ECF, manejando la obstrucción bronquial como si se tratase de un asma Th2. Por ello, son necesarios más trabajos que profundicen en la fisiopatología y en la respuesta terapéutica de estos pacientes, estudiando fármacos que controle diferentes vías de inflamación como la de neutrófilos, basófilos y leucotrienos, entre otras.

El presente estudio tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, aunque, al tratarse de un centro de referencia de ECF, engloba una importante área geográfica. Por otro lado, la FeNO solo se midió con un único flujo lo cual, según lo comentado anteriormente, puede dar lugar a resultados heterogéneos. En relación con el punto de corte del FeNO, se estableció en 25 ppb basándonos en el único estudio similar en la bibliografía¹⁷ y en la última guía práctica de diagnóstico de asma en pediatría de la ERS²⁹, aunque este límite es controvertido y no está estandarizado para este tipo de pacientes. Aunque el tratamiento con glucocorticoides inhalados se tuvo en cuenta, no se controló la adhesión al mismo,

puediendo afectar en los niveles de FeNO. Otra posible limitación es la aceptación de PBD positiva previo al estudio. Esto es debido a que se trata de una prueba con una sensibilidad limitada y al especial interés del estudio de los valores de FeNO en pacientes con HRB demostrada. No obstante, se compararon aquellos pacientes con PBD positiva en el momento del estudio y aquellos con prueba positiva reciente, por si pudiera existir un sesgo, sin diferencias en el valor FeNO entre ambos grupos. Por último, el diseño del estudio como corte transversal impidió realizar análisis prospectivos en relación con el riesgo de STA y los niveles FeNO, tema de interés en la actualidad.

A su vez, este trabajo también tiene varias fortalezas. Se trata del primer estudio pediátrico de función pulmonar en pacientes con ECF en España. Asimismo, es uno de los pocos estudios a nivel global que relacionan directamente el FeNO y el asma/HRB en este grupo específico de enfermos.

En conclusión, nuestro estudio, al igual que los revisados en la bibliografía reciente, muestra el patrón normal como el más habitual en pacientes pediátricos con ECF, siendo el patrón obstructivo la alteración espirométrica más frecuente, pero con un aumento del patrón restrictivo en pacientes con mayor edad. Además, no se encontró asociación entre el valor de FeNO y los indicadores clásicos de asma, tanto clínicos como espirométricos, por lo que es probable que estos pacientes presenten mecanismos de inflamación de la vía aérea diferentes. Son necesarios estudios que profundicen en la naturaleza de dicha inflamación y su tratamiento dirigido.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bender MA, Calberg K. Sickle Cell Disease. En: GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 1993 [consultado 12 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
- Cela E., Ruiz A., Cervera A. (eds). Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). 2019. Madrid: CeGe [consultado 16 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
- Achigbu KI, Odetunde OI, Chinawa JM, Achigbu EO, Ikefuna AN, Emodi IJ, et al. Pulmonary function indices in children with sickle cell anemia in Enugu, south-east Nigeria. *Saudi Med J*. 2015;36:928–34.
- Chen L, Gong J, Matta E, Morrone K, Manwani D, Rastogi D, et al. Pulmonary disease burden in Hispanic and non-Hispanic children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:2064–73.
- Ruhl AP, Sadreameli SC, Allen JL, Bennett DP, Campbell AD, Coates TD, et al. Identifying Clinical and Research Priorities in Sickle Cell Lung Disease. *An Official American Thoracic Society Workshop Report*. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:e17–32.
- Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, et al. Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2015;51:717–23.
- Ivankovich DT, Braga JAP, Lanza FC, Solé D, Wandalsen GF. Lung Function in Infants with Sickle Cell Anemia. *J Pediatr*. 2019;207:252–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.036>.
- Lunt A, Mortimer L, Rees D, Height S, Thein SL, Greenough A. Heterogeneity of respiratory disease in children and young adults with sickle cell disease. *Thorax*. 2018;73:575–7, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210206>.
- Dei-Adomakoh YA, Afriyie-Mensah JS, Forson A, Adadey M, Ndanu TA, Acquaye JK. Lung Function Abnormalities in Sickle Cell Anaemia. *Adv Hematol*. 2019;2019:1783240, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/1783240>.
- Wedderburn CJ, Rees D, Height S, Dick M, Rafferty GF, Lunt A, et al. Airways obstruction and pulmonary capillary blood volume in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:716–22, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22845>.
- Angel A, Wandalsen GF, Solé D, Lanza FC, Cobra CLN, Johnston C, et al. Asthma, allergic sensitization and lung function in sickle cell disease. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48:450–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2019.12.012>.
- Taksande A, Jameel PZ, Pujari D, Taksande B, Meshram R. Variation in pulmonary function tests among children with sickle cell anemia: a systematic review and meta-analysis. *Pan Afr Med J*. 2021;39:140, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2021.39.140.28755>.
- Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:483–8, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20601>.
- MacLean JE, Atenafu E, Kirby-Allen M, MacLusky IB, Stephens D, Grasmann H, et al. Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1055–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200708-1219OC>.
- Tassel C, Arnaud C, Kulpa M, Fleurence E, Kandem A, Madhi F, et al. Leukocytosis is a risk factor for lung function deterioration in children with sickle cell disease. *Respir Med*. 2011;105:788–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.024>.
- Vieira AK, Alvim CG, Carneiro MC, Da Cunha Ibiapina C. Pulmonary function in children and adolescents with sickle cell disease: have we paid proper attention to this problem? *J Bras Pneumol*. 2016;42:409–15, <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000000057>.
- Cohen RT, Rodeghier M, Kirkham FJ, Rosen CL, Kirkby J, DeBaun MR, et al. Exhaled nitric oxide: not associated with asthma, symptoms, or spirometry in children with sickle cell anemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1338–43.e4.
- Radhakrishnan DK, Bendiak GN, Mateos-Corral D, Al-Saleh S, Bhattacharjee R, Kirby-Allen M, et al. Lower airway nitric oxide is increased in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2011;160:93–7.
- Chaudry RA, Rosenthal M, Bush A, Crowley S. Reduced forced expiratory flow but not increased exhaled nitric oxide or airway responsiveness to methacholine characterises paediatric sickle cell airway disease. *Thorax*. 2014;69:580–5.
- Lunt A, Ahmed N, Rafferty G, Dick M, Rees D, Height S, et al. Airway and alveolar nitric oxide production, lung function, and pulmonary blood flow in sickle cell disease. *Pediatr Res*. 2016;79:313–7, <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2015.217>.
- Girgis RE, Qureshi MA, Abrams J, Swerdlow P. Decreased exhaled nitric oxide in sickle cell disease: relationship with chronic lung involvement. *Am J Hematol*. 2003;72:177–84, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.10284>.
- Sullivan KJ, Kissoon N, Duckworth LJ, Sandler E, Freeman B, Bayne E, et al. Low exhaled nitric oxide and a polymorphism in the NOS I gene is associated with acute chest syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2186–90, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.12.2012090>.
- De A, Manwani D, Rastogi D. Airway inflammation in sickle cell disease-A translational perspective. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:400–11, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23932>.
- Guía española para el manejo del asma (GEMA 5.2). Madrid, Luzan 5 (2022) [consultado 20 Sep 2023]. Disponible en: <https://se-fc.org/wp-content/uploads/2022/05/GEMA-5.2-Final.pdf>
- Costagliola G, Marco SD, Comberati P, D'Elisio S, Petashvili N, Di Cicco ME, et al. Practical Approach to Children Presenting with Eosinophilia and Hypereosinophilia. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16:81–8, <http://dx.doi.org/10.2174/1573396315666191114150438>.
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update: An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e70–88.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324–43, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
- Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60:2101499, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>.

29. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
30. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, De Jong CCM, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021;58:2004173, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04173-2020>.
31. Lunt A, Desai SR, Wells AU, Hansell DM, Mushemi S, Melikian N, et al. Pulmonary function, CT and echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Thorax*. 2014;69:746–51, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204809>.
32. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1264–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200601-1250C>.
33. Hodges B, Ivy Z, Cronin RM, Rodeghier M, DeBaun MR, Willen SM. Annual decline in lung function in adults with sickle cell disease is similar to that observed in adults with cystic fibrosis. *Blood Adv*. 2022;6:1937–40, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006527>.
34. Opene M, Kurantsin-Mills J, Ibe BO. Sickle erythrocytes and platelets augment lung leukotriene synthesis with downregulation of anti-inflammatory proteins: relevance in the pathology of the acute chest syndrome. *Pulm Circ*. 2014;4:482–95, <http://dx.doi.org/10.1086/677363>.
35. Jennings JE, Ramkumar T, Mao J, Boyd J, Castro M, Field JJ, et al. Elevated urinary leukotriene E4 levels are associated with hospitalization for pain in children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2008;83:640–3, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21199>.
36. Setty BN, Stuart MJ. Eicosanoids in sickle cell disease: potential relevance of neutrophil leukotriene B4 to disease pathophysiology. *J Lab Clin Med*. 2002;139:80–9, <http://dx.doi.org/10.1067/mlc.2002.121200>.