ISSN 0002-5151

Revista Alergia México raM

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica A.C. | CMICA

Consenso Mexicano en relación con la 2020 fracción exhalada de óxido nítrico en asma



Vol. 67 Núm. Supl. 2 Año 2020

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. CMICA

Revista Alergia México RAM

CMICA

Presidente
Dr. Eric Andrés Martínez Infante
Vicepresidente
Dr. Elías Medina Segura
Secretaria
Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez
Tesorero
Dr. Martín Bedolla Barajas
Comité Académico
Dra. Sandra Nora González Díaz
Dra. Alejandra Macías Weinmann
Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Directora editorial
Dra. Nora Hilda Segura Méndez
(norasegura@yahoo.com)
Editora ejecutiva
Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez
(dianaaherrera@outlook.com)
Coeditores
Dra. Sandra Nora González Díaz
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,
sgonzalezdiaz@yahoo.com)
Dr. Guillermo Velázquez Sámano
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org
sgonzalezdiaz@yahoo.com)
Editores de Sección
Dra. María Guadalupe Novales
Metodología de la Investigación
Dr. Leopoldo Santos Argumedo
Inmunología

Editores Asociados
Dr. Alfredo Arias Cruz
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez
Dra. Désirée Larenas Linnemann
Dr. Eleazar Mancilla Hernández
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez
Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Comité de relaciones internacionales
Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina
Dr. Martin Bozzola
Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología
Brasil
Dr. Dirceu Solé
Associação Brasileira de Alergia
e Imunopatologia
Dr. Antonio Condino Neto
Universidade de São Paulo
Chile
Dra. Paula Duarte
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología
Colombia
Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan
Asociación Colombiana de Asma Alergia
e Inmunología
Cuba
Dra. Mirta Álvarez Castelló
Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología Clínica
Ecuador
John Zambrano Haboud
Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología
España
Dr. Antonio Valero Santiago
Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica
Dra. Monserrat Fernández Rivas
Hospital Clínico San Carlos
Dr. Antonio Nieto
Hospital La Fe
Estados Unidos
Dr. Juan C. Celedón
Hispanic American Allergy Asthma & Immunology
Association
Panamá
Dr. Paulo Barrera
Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica
Paraguay
Dra. Ana Elizabeth Buogermini
Universidad Nacional de Asunción
Dr. Silvio Mario Espínola Velásquez
Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología
Dr. Ricardo Meza Britez
Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología
Perú
Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila
Sociedad Peruana de Inmunología
y Alergia
Portugal
Mário Morais-Almeida
Sociedad Portuguesa de
Alergología e Inmunología
Clínica
República Dominicana
Antonio J Castillo V.
Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología
Uruguay
Dr. Juan Francisco Schuhl
Sociedad Uruguaya de Alergología
Venezuela
Dr. Mario A. Sánchez Borges
Sociedad Venezolana de Alergia, Asma
e Inmunología

SLaai Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro
Dra. Blanca María Morfín Maciel
Dra. Laura Berrón Ruiz
Dr. Marco Antonio Yamazaki
Dr. Mario Cavazos Galván
Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 67, suplemento 1, 2020, es una publicación extraordinaria del órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.
Editora responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión impresa: ISSN 0002-5151 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.
Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del CMICA o el editor de la publicación.
La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.
Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A. C. Diseño: Ruth Jiménez Segura.
Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia Clínica, A.C., Antonio M. Anza núm. 27, Colonia Roma, 06700, México, D. F.
Tel. 55 5574 2435. E-mail: revista.alergia.mx. Consulte el contenido completo en revistaalergia.mx

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. | CMICA
Revista Alergia México raM

Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020

Contenido

Introducción s3

Biomarcadores de inflamación tipo 2: inmunoglobulina E total, eosinófilos y fracción exhalada del óxido nítrico s4

Justificación del Consenso mexicano en relación con la FeNO en asma s5

Desarrollo del Consenso s5

El diagnóstico clásico del asma: síntomas y pruebas de función bronquial s6

La utilidad diagnóstica de la prueba de la FeNO: evaluación multidimensional s6

1. FeNO en el diagnóstico de adultos con asma s7
   - Sujeto ≥ 12 años con sospecha de asma, historia clínica, espirometría pre y posbroncodilatador, eosinófilos en sangre periférica e IgE total s7
   - 1a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para mejorar el diagnóstico de asma (reducir los falsos negativos y los falsos positivos)? s7
   - 1b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para instaurar el nivel inicial de tratamiento adecuado con CEI? s9

2. Diagnóstico de pacientes pediátricos con asma s9
   - Sujeto de 6 a < 12 años con sospecha de asma, aparte de la historia clínica, la espirometría pre y posbroncodilatador, los eosinófilos en sangre periférica y la IgE total s9
   - 2a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para mejorar el diagnóstico de asma (reducir los falsos negativos y los falsos positivos)? s9
   - 2b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para instalar el nivel de tratamiento adecuado (dosis del CEI)? s10

3. Adultos con asma grave: diagnóstico y tratamiento s11
   - Sujeto ≥ 12 años con síntomas de asma grave, aparte de la historia clínica, de la espirometría, de los Eos y de la IgE total s11
   - 3a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para la endotipificación del asma grave (definir si es un asma tipo 2)? s11
   - 3b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para instalar la dosis adecuada de CEI en asma grave? s12
   - 3c. ¿La FeNO puede aportar información adicional para seleccionar eventualmente un medicamento biológico? s12

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. | CMICA
Revista Alergia México raM

4. Niños con asma grave s13
Sujeto 6-12 años con síntomas de asma grave, aparte de la historia clínica, la espirometría, de los eosinófilos en sangre periférica y la IgE total s13
4a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para la endotipificación del asma (definir si es un asma tipo 2)? s13
4b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para la selección de dosis correcta inicial de corticoides inhalados? s14
4c. ¿La FeNO puede aportar información adicional para seleccionar un medicamento biológico? s15

5. La medición de FeNO para guiar ajustes en la dosis de CEI s15
Sujeto ≥ 5 años con asma s15
5a. ¿La FeNO puede aportar información adicional a los datos clínicos de control de asma acerca de cómo ajustar la dosis de CEI para reducir el número de exacerbaciones? s15
5b. ¿La FeNO puede aportar información adicional a los datos clínicos de control de asma acerca de cómo detectar mala adherencia y como consecuencia subtratamiento y mayor frecuencia de exacerbaciones, aún con prescripción adecuada? s16
5c. ¿La FeNO puede aportar información adicional a los datos clínicos de control de asma acerca de cómo identificar a aquello que están bajo riesgo de tener una pérdida de función pulmonar? s16

FeNO en la clínica del asma: sugerencias prácticas para su uso s17

Costo-beneficio del uso de la FeNO en el manejo del asma s18

Consideraciones especiales en menores de cinco años s18

Conclusión s19

Conflicto de interés s19

Financiamiento S19

Referencias s20

1er lugar

revista de especialidad en habla hispana



Ventana de acceso abierto al conocimiento en inmunología y alergia

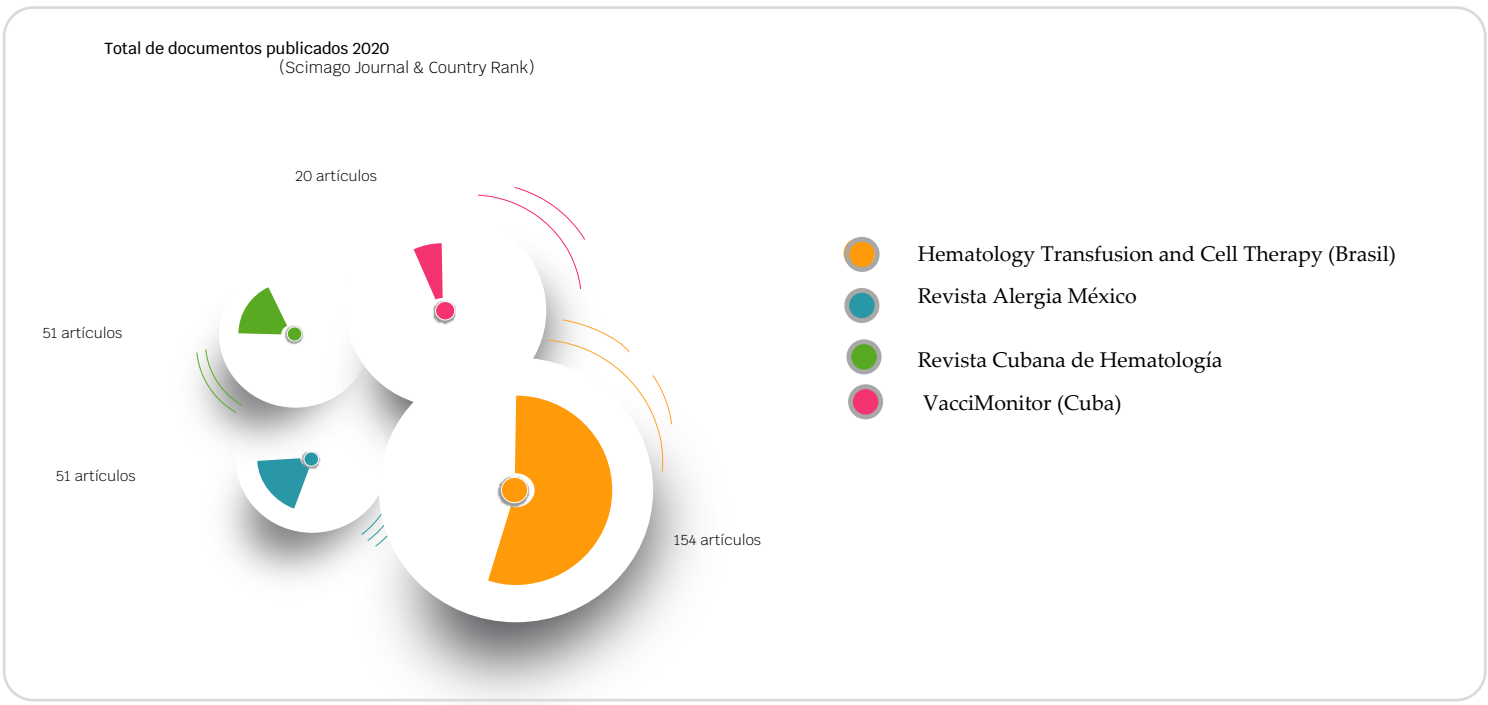
Revista Alergia México raM

Órgano oficial de difusión científica del Colegio Mexicano de Inmunologia Clínica y Alergia

¿Por qué publicar en Revista Alergia México?

Indexada en: PubMed, Scopus, SciELO México, Redalyc, Lilacs, EBSCO

H-Index 15 de Scimago Journal & Country Rank en Latinoamérica



Artículos editoriales, originales, de revisión, de metodología de la Investigación, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones breves, guías clínicas.

Colegio Mexicano de Inmunologia Clínica y Alergia, A. C.

CMICA

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. | CMICA
Revista Alergia México raM

Mexican consensus on fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma 2020

Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en asma 2020

Désirée Larenas-Linnemann,[1] Laura Gochicoa-Rangel,[2] Alejandra Macías-Weinmann,[3] Mario Soto-Ramos,[4] Jorge A. Luna-Pech,[5] Abelardo Elizondo-Ríos,[6] Blanca E. Del Río-Navarro,[7] Dante Daniel Hernández-Colín,[8] Salvador García-Maldonado,[9] Benjamín Zepeda,[10] Eric A. Martínez-Infante,[11] Juan Carlos Vázquez[12]

[1]Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México
[2]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Departamento de Fisiología Respiratoria, Ciudad de México, México
[3]Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México
[4]Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Medicina, Chihuahua, México
[5]Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Disciplinas Filosóficas Metodológicas e Instrumentales, Jalisco, México
[6]Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Nuevo León, México
[7]Hospital Infantil de México Federico Gómez, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México
[8]Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca, Jalisco, México
[9]Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras A. C., Chihuahua, México
[10]Hospital Ángeles Lomas, Centro de Inmunología, Alergia y Pediatría, Ciudad de México, México
[11]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 1, Oaxaca, México
[12]Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Departamento de Enseñanza, Ciudad de México, México

ORCID

Désirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Laura Gochicoa-Rangel, 0000-0003-3009-5867; Alejandra Macías-Weinmann, 0000-0003-4007-2255; Mario Soto-Ramos, 0000-0003-1880-9935; Jorge A. Luna-Pech, 0000-0001-6278-964X; Abelardo Elizondo-Ríos, 0000-0001-8307-3261; Blanca E. Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869; Dante Daniel Hernández-Colín, 0000-0002-2424-9455; Salvador García-Maldonado, 0000-0001-9268-0565; Benjamín Zepeda, 0000-0002-7168-1689; Eric A. Martínez-Infante, 0000-0002-4543-0755; Juan Carlos Vázquez, 0000-0002-0879-1324

Correspondencia: Désirée Larenas-Linnemann. marlar1@prodigy.net.mx
Recibido: 2020-05-30
Aceptado: 2020-06-12
DOI: 10.29262/ram.v67i0.760

Este artículo debe citarse como: Larenas-Linnemann D, Gochicoa-Rangel L, Macías-Weinmann A, Soto-Ramos M, Luna-Pech JA, Elizondo-Ríos A, et al. Consenso mexicano en relación con la fracción exhalada de óxido nítrico en asma. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 2:S1-S25

Este artículo cuenta con el aval del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, el Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras, el Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia, el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia, así como de la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria

CC BY NC

Abstract

The fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is related to the level of eosinophilic inflammation in the airways and the levels of interleukin-13, as such it could be a diagnostic and monitoring tool in asthma. A working group was convened between pulmonologists, respiratory physiology experts, and allergists to establish criteria for the use of FeNO in asthma in Mexico. Through a simplified Delphi method and group discussion, seven key points regarding the use of FeNO were agreed upon. We agree that the measurement of FeNO serves for the diagnosis of asthma in specialized clinics, both in children and adults, as well as to determine the level of corticosteroid treatment. In severe asthma, we recommend FeNO for endotyping, for detecting poor therapeutic adherence, undertreatment, and the risk of crisis. We suggest FeNO can be used to determine the level of corticosteroid treatment and to identify patients at risk of loss of lung function. We also recommend it in adults to improve the selection of biological therapy and, in this context, we only suggest it in selected cases for children.

Key words: Exhaled fraction of nitric oxide; Asthma; Inhaled corticosteroid; Therapeutic adherence; Biological drug; Dupilumab

Resumen

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se relaciona con el nivel de inflamación eosinofílica en las vías aéreas y los niveles de interleucina-13, por lo que podría ser una herramienta diagnóstica y de seguimiento en el asma. Se convocó un grupo de trabajo integrado por neumólogos, expertos en fisiología de la respiración y alergólogos, con la finalidad de establecer criterios para el uso de la FeNO en asma en México. Mediante un método Delphi simplificado y discusión grupal, se consensaron varios puntos clave en relación con el uso de la FeNO. Sugerimos que la medición de la FeNO sirve para el diagnóstico de asma en clínicas especializadas, tanto en niños como adultos, así como para determinar el nivel de tratamiento con corticosteroides. En asma grave, recomendamos la FeNO para la endotipificación, detectar la mala adherencia terapéutica, el subtratamiento y el riesgo de crisis. Sugerimos su uso para determinar el nivel de tratamiento con corticosteroides e identificar pacientes con riesgo de tener una pérdida de la función pulmonar. También la recomendamos en el adulto para mejorar la elección de medicamentos biológicos y, en este contexto, solo la sugerimos en casos selectos en niños.

Palabras clave: Fracción exhalada de óxido nítrico; Asma; Corticosteroide inhalado; Adherencia terapéutica; Medicamento biológico; Dupilumab

Abreviaturas y siglas

ABC, área bajo la curva
ACT, Asthma Control Test
ATS, American Thoracic Society
CEI, corticosteroide inhalado
Eos, eosinófilos en sangre periférica
FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico
GEMA, Guía Española para el Manejo del Asma
GINA, Global Initiative for Asthma
IgE, inmunoglobulina E
IL, interleucinas
ppb, partes por billón
TGF, tratamiento guiado por la FeNO

Puntos clave en relación con el uso de la FeNO

Para el diagnóstico de asma: Sugerimos sí. Principalmente en clínicas especializadas (niños y adultos).
Para instalar el nivel de tratamiento con corticosteroides: Sugerimos sí.
En asma grave, para endotipificación: Recomendamos sí.
En asma grave, para instalar el nivel de tratamiento con corticosteroides: Sugerimos sí.
En asma grave, para mejorar la selección de un biológico: Recomendamos sí (adulto), sugerimos sí en casos selectos (niño).
Para detectar mala adherencia, subtratamiento y riesgo de crisis: Recomendamos sí.
Para identificar pacientes con riesgo de tener una pérdida de la función pulmonar: Sugerimos sí.

Introducción

En 2016 se estimó que aproximadamente 339.4 millones de personas en todo el mundo padecen asma, con un aumento de 3.6 % en la prevalencia estandarizada por edad desde 2006 (el doble en relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aunque con menor mortalidad).[1]

La Organización Mundial de la Salud reporta que en México el 7 % de la población (8.5 millones de personas) padece asma. De acuerdo con reportes de la Dirección General de Información en Salud, de los 126 952 ingresos hospitalarios en 2013 por todas las enfermedades respiratorias, 25 630 (20 %) fueron por asma.[2]

Aunque el asma se caracteriza por obstrucción reversible de la vía aérea, en el curso de los años varios pacientes desarrollan una pérdida irreversible de la función pulmonar. Un estudio longitudinal de 15 años de espirometrías[3] y un análisis reciente de pacientes con asma grave[4] mostraron que, tras aplicar un modelo linear, cada exacerbación redujo 50 mL del volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF_1) ($p < 0.001$); de tal forma, se comprueba que la función pulmonar está relacionada de forma directa con las exacerbaciones. Por ello, los lineamientos de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) estipulan que los dos pilares centrales para el tratamiento del asma son el control de síntomas y la reducción del riesgo futuro; este último incluye evitar crisis asmáticas.

El asma es un síndrome que abarca varios fenotipos, todos distinguidos por los síntomas clave del asma, pero también cada uno con sus particularidades clínicas. A su vez, los fenotipos pueden tener diferentes mecanismos fisiopatológicos, llamados endotipos. El asma es una patología caracterizada por la inflamación de las vías aéreas,[5] pero entre los diferentes endotipos el carácter de la inflamación puede variar.[6] En la mayoría de los pacientes, las células involucradas en el proceso inflamatorio son linfocitos Th2, linfocitos innatos tipo 2,[5] células dendríticas, células cebadas y eosinófilos[5,7] en un proceso de inflamación tipo 2 (figura 1[8] y apartado 3). Algunos pacientes presentan asma no-tipo 2, tipo neutrofílico o paucigranulocítico, con una respuesta subóptima a los corticosteroides inhalados.[9]

Si bien la espirometría es la herramienta principal para el diagnóstico de asma al calcular la limitación del flujo de aire y la capacidad pulmonar, no mide la inflamación de la vía aérea. Por este motivo, la incorporación de biomarcadores en la evaluación clínica del paciente podría apoyar al médico.[6,10]

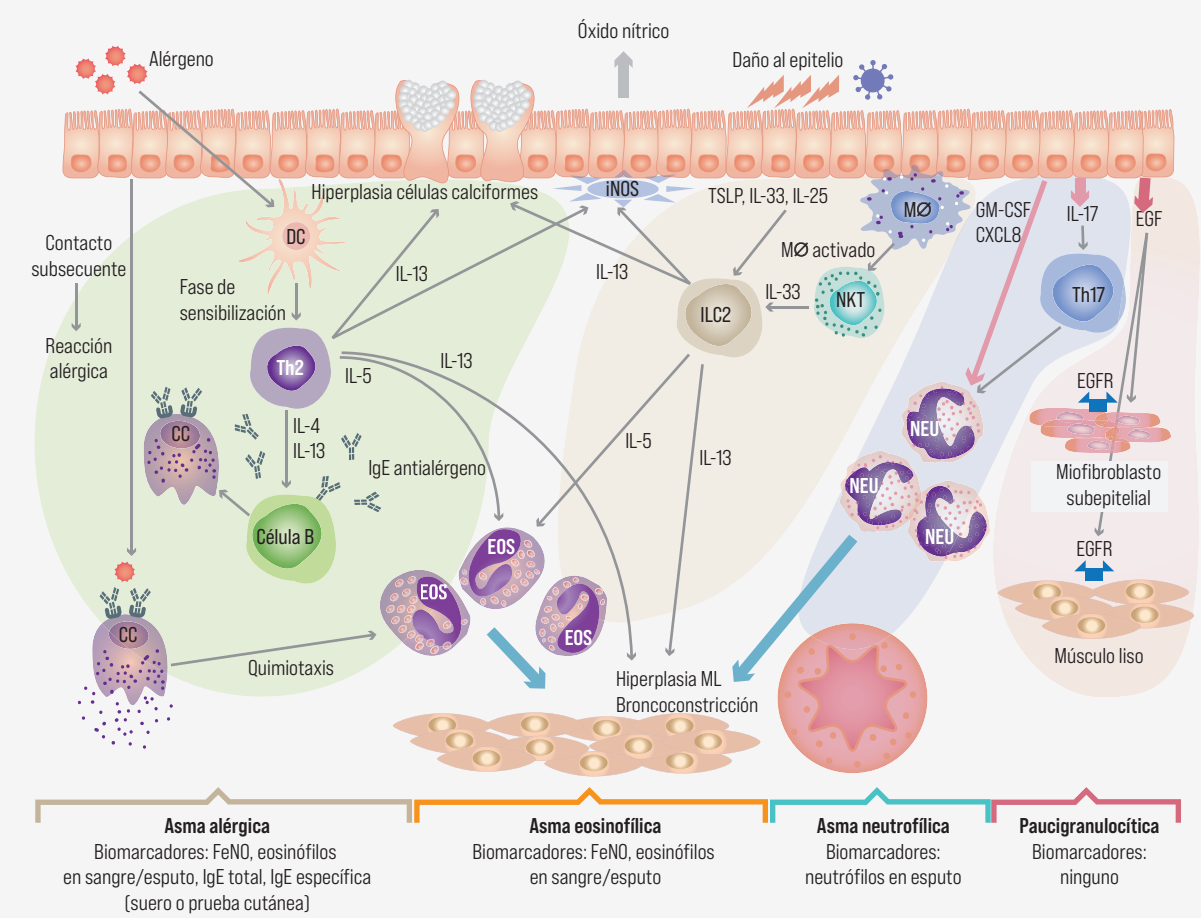


Figura 1. Los cuatro endotipos de asma, las células y citocinas que participan en cada uno, al igual que los posibles biomarcadores. El óxido nítrico se produce exclusivamente en el asma alérgica y en el asma eosinofílica no alérgica. El asma neutrofílica solo produce neutrófilos en el esputo, mientras que la paucigranulocítica prácticamente carece de células inflamatorias. Su mecanismo se encuentra relacionado con moléculas que estimulan el crecimiento y la activación de miofibroblastos y células de músculo liso. CC= célula cebada, CXCL8 = C-X-C motivo del ligando 8 de quimiocina, EGF = factor de crecimiento epidermal, EGFR = receptor para EGF, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, IL = interleucina, NEU = neutrófilo, MØ = macrófago, NKT = célula T asesina natural, TSLP = linfopoyetina estromal tímica. Figura reproducida con autorización de la doctora Larenas Linnemann. Imágenes celulares provenientes del banco Allergy. Adaptación de Godar *et al.*[8]

Biomarcadores de inflamación tipo 2: inmunoglobulina E total, eosinófilos y fracción exhalada del óxido nítrico

Históricamente los únicos dos biomarcadores de una posible inflamación tipo 2 son la inmunoglobulina E (IgE) total, relacionada con alergia, y los eosinófilos en sangre periférica (Eos), que se relacionan con el porcentaje de eosinófilos en esputo en pacientes con asma leve-moderada (área debajo de la curva ROC (ABC) = 0.83; IC 95 % = 0.78-0.87); sin embargo, en el asma grave esta correlación es mucho menor. De igual manera, la relación de la IgE total con los eosinófilos en el esputo en casos de asma grave es pobre (ABC = 0.69; IC 95 % = 0.63-0.75).[11,12] Desde finales del milenio pasado se demostró que durante el proceso de inflamación eosinofílica bronquial se libera óxido nítrico, el cual es medible en el aire exhalado como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).

Así, la FeNO ofrece una idea del nivel de inflamación eosinofílica alérgica y no alérgica en las vías respiratorias.

Un estudio con 12 408 participantes demostró que quienes presentaron elevación de la FeNO (≥ 50 partes por billón [ppb]) y eosinofilia (≥ 500/mL) tenían un marcado aumento en el riesgo de crisis asmática. De ellos, la eosinofilia fue el marcador más potente.[13]

Justificación del Consenso mexicano en relación con la FeNO en asma

En 2011 la American Thoracic Society (ATS) fue el primer órgano oficial en emitir un documento de posicionamiento en relación con el uso de la FeNO en el manejo del asma. Posteriormente, la FeNO empezó a introducirse en las guías de asma y en las dos guías de asma grave, GINA 2019[5] y ERS/ATS 2019.[14] Múltiples ensayos que miden la FeNO de pacientes con asma indican cómo interpretar mejor los resultados y en qué situaciones la medición de la FeNO podría ser útil, reconociéndola como una herramienta complementaria en el diagnóstico del asma y en el seguimiento del paciente. En México ya existe una oferta de instrumentos para la medición en consultorio de la FeNO.

Por tales motivos, surgió la necesidad de desarrollar un documento de buena práctica clínica en relación con el uso de la FeNO en el asma, en un intento por homologar el manejo entre los expertos nacionales en asma.

Desarrollo del Consenso

Para la elaboración del documento se convocó a varios expertos en asma, miembros de las sociedades nacionales de alergólogos y neumólogos. Tras una búsqueda en la literatura que va de 1990 hasta octubre 2019 por parte de los integrantes, se trabajó en reuniones virtuales para formular preguntas clínicas clave (cuadro 1).

Con base en las evidencias recabadas de la literatura, en grupos de dos se contestaron las preguntas asignadas considerando la preferencia del paciente, el costo y la situación actual de nuestro país. Para la graduación de la evidencia se usó la escala por letras (cuadro 2). Según el nivel de evidencia y los otros factores, se emitieron recomendaciones fuertes (*recomendamos*) y débiles (*sugerimos*). En una reunión presencial, todos los integrantes del Consenso revisaron las preguntas, sus respuestas y los textos. Se analizó el grado de acuerdo final entre los participantes para cada recomendación mediante un método Delphi (los resultados de esta se encuentran al lado de las recomendaciones en

Cuadro 1. Usos de la fracción exhalada del óxido nítrico que se abordan en el Consenso

Herramienta complementaria para el diagnóstico de asma.
Apoyo en la elección de la dosis inicial del corticosteroide inhalado (CEI).
Apoyo en el manejo del asma y el ajuste de dosis de los CEI.
Herramienta en el paciente con asma grave: para apoyo en la elección del medicamento biológico.
Herramienta en pacientes con asma difícil-de-tratar: para sospechar mala adherencia, para identificar pacientes de mayor riesgo de pérdida función pulmonar.

Las preguntas clínicas clave se desarrollaron para dos grupos etarios: 6-11 años y ≥ 12 años.

Cuadro 2. Categorización de la evidencia de acuerdo con GEMA 4.4[7]

A	Revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y controlados con o sin metaanálisis; y estudios aleatorizados y controlados con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes.
B	Revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y controlados con o sin metaanálisis; y estudios aleatorizados y controlados con moderado riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número limitado de estudios o resultados inconsistentes.
C	La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.
D	Experiencia clínica o literatura científica que no puede incluirse en la categoría C.

el margen derecho), posterior al cual se terminó la redacción del borrador final. Revisores externos, asignados por el Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, el Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia, el Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras y la Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria dieron su aprobación del manuscrito final. A continuación, se presentan las preguntas clínicas clave, su contestación, propuesta y el texto de la justificación, al igual que el cuadro 4 con valores de corte de la FeNO. Al final del manuscrito se incluyen algunos consejos prácticos.

El diagnóstico clásico del asma: síntomas y pruebas de función bronquial

La sospecha de asma se hace de acuerdo con sus síntomas caracterizados por tos, sibilancias, disnea y sensación de opresión torácica. Por lo general, se presenta más de un síntoma y son de frecuencia e intensidad variable. Los síntomas suelen empeorar durante la noche y pueden detonarse por ejercicio o exposición a aeroalérgenos, contaminantes o aire frío. Con frecuencia aparecen o empeoran con infecciones respiratorias virales. El diagnóstico de asma se establece de acuerdo con la historia clínica (síntomas) y las pruebas de función respiratoria. El criterio de diagnóstico principal, también asociado con su gravedad, es el grado de obstrucción del flujo aéreo demostrado por alguno de los siguientes parámetros en las pruebas de función respiratoria (cuadro 3). Hay que tomar en cuenta la variabilidad de la obstrucción de las vías aéreas. Una espirometría normal en un paciente sin síntomas no descarta el diagnóstico de asma. Si la sospecha clínica está fundamentada, se recomienda repetir en un momento de mayor sintomatología.

La utilidad diagnóstica de la prueba de la FeNO: evaluación multidimensional

La evaluación multidimensional del control en pacientes con asma consiste en aplicar los siguientes criterios:[15]

1. Prueba clínica: Asthma Control Test (ACT).
2. Pruebas funcionales y de reversibilidad/variabilidad: espirometría o flujometría.
3. Prueba de inflamometría: medición de la FeNO.
4. Prueba funcional (en clínicas altamente especializadas): pruebas de reto bronquial.

La FeNO permite evaluar diferentes aspectos del asma y ayuda a tomar decisiones objetivas acerca del tratamiento, alcanzar y mantener el control, así como disminuir

Cuadro 3. Criterios en las pruebas de función respiratoria compatibles con asma

1. Demostración de obstrucción al flujo aéreo por medio de espirometría de acuerdo con un criterio de obstrucción de VEF_1/CVF menor que el límite inferior normal. Además, se debe demostrar que la obstrucción se revierte con tratamiento o de forma espontánea. Una prueba de respuesta al broncodilatador con la administración de 200 a 400 µg de salbutamol inhalado y mejoría mayor del 12 % y 200 mL en el VEF_1 o en la CVF; existe mayor confianza en el diagnóstico si la mejoría es mayor de 15 % y 400 mL, respectivamente.
2. Variabilidad diaria excesiva en el flujo aéreo medido como flujo espiratorio pico (FEP) o VEF_1.
   a. Variaciones mayores al 10 % en adultos y 13 % en niños, con dos mediciones diarias sobre un período de 2 semanas.
   b. Mejoría del VEF_1 mayor de 12 % y 200 mL o > 20 % del FEP, después de un período de tratamiento específico de cuatro semanas y en ausencia de infección respiratoria.
3. Caída del VEF_1 mayor de 10 % del predicho o 200 mL en adultos y 12 % en niños (o > 15 % en FEP) durante una prueba de reto bronquial con ejercicio.
4. Caída del VEF_1 mayor de 20 % durante una prueba de reto bronquial con dosis estándar de metacolina o histamina.
5. Variación excesiva de los flujos pulmonares entre consultas (definición menos confiable): En adultos, una variación mayor de 12 % y 200 mL en VEF_1 o en niños mayor 12 % en VEF_1 o 15 % en FEP.

CVF: capacidad vital forzada; FEP: flujo espiratorio pico; mL: mililitro; VEF_1: volumen espiratorio forzado del primer segundo

riesgos futuros (sobre todo de exacerbaciones). Una discrepancia entre estas tres dimensiones (clínica, función pulmonar y grado de inflamación) obliga al médico a buscar comorbilidades o diagnósticos diferenciales.[16]

1. FeNO en el diagnóstico de adultos con asma

Sujeto ≥ 12 años con sospecha de asma, historia clínica, espirometría pre y posbroncodilatador, eosinófilos en sangre periférica e IgE total

1a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para mejorar el diagnóstico de asma (reducir los falsos negativos y los falsos positivos)?

Sugerimos sí. En caso de disponer de la prueba de la FeNO, un resultado positivo es compatible con inflamación eosinofílica y aumenta la probabilidad de tener asma. La FeNO normal reduce de forma considerable la probabilidad de asma, pero no la descarta (nivel de evidencia C).

Justificación: La prueba de FeNO no es una prueba de función respiratoria, se le clasifica como una prueba de inflamometría. Puede ser positiva, asociada con inflamación tipo 2, y negativa en el fenotipo de asma neutrofílica (figura 1); asimismo, puede indicar asociaciones moderadas-altas con el nivel de eosinófilos en sangre y en esputo. Sin embargo, como prueba única fuera del contexto clínico, no se le puede considerar de utilidad para descartar o confirmar asma porque el nivel de la FeNO se puede alterar por factores externos que dan resultados falsos positivos y negativos (ver apartado FeNO en la clínica del asma).

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

En un análisis de ocho estudios la prueba de la FeNO para el diagnóstico de asma mostró sensibilidad de 43-88 %, especificidad de 60-92 %, valor predictivo positivo de 54-95 % y valor predictivo negativo de 65-93 %; de acuerdo con el punto de corte promedio, la proporción de falsos positivos fue de 20 % y falsos negativos de 20 %. Estos

datos provienen de centros de atención secundaria y terciaria. En un estudio longitudinal de 302 pacientes con asma atendidos en centros de atención primaria en Alemania, con un punto de corte de 26 ppb de óxido nítrico, la prueba fue positiva solo en el 43 % de los pacientes (su desempeño diagnóstico fue mejor en el asma eosinofílica) y la proporción de falsos negativos fue de 27 %. Por ello, las guías británicas del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), al hacer un análisis detallado de toda la evidencia

Cuadro 4. Niveles de inflamación eosinofílica de la vía aérea y sugerencias para interpretar el diagnóstico y monitoreo del asma, de preferencia siempre en conjunto con la espirometría[17]

FeNO (ppb)	Probable nivel de inflamación eosinofílica			Sospechar diagnóstico de asma[18]*
	Bajo	Intermedio	Alto	
Adulto	< 25	25-50	> 50	
Para diagnóstico: 1. Con clínica: presencia de mínimo dos síntomas clave durante seis semanas (tos, disnea, opresión de pecho, sibilancias). 2. Con espirometría mostrando obstrucción reversible, pero existir casos en los cuales la espirometría no muestra obstrucción ni respuesta al broncodilatador. 3. Debajo de valor de corte: considerar asma no T2, otros diagnósticos. Beneficio con CEI poco probable.				Sin CEI de mantenimiento: > 40 ppb Con CEI de mantenimiento: > 25 ppb
Niños	< 20	20-35	> 35	
Para diagnóstico: 1. Con clínica: Mínimo dos síntomas clave durante 6 semanas (tos, disnea, opresión de pecho, sibilancias). 2. Con espirometría que muestra obstrucción reversible, pero pueden existir casos en los cuales en la espirometría no se observa obstrucción ni reversibilidad. 3. Debajo de valor de corte: considerar asma no T2, otros diagnósticos.				Sin CEI de mantenimiento: > 35 ppb** Con CEI de mantenimiento: > 20 ppb***
Para monitoreo sin síntomas:	Considera bajar gradualmente la dosis del CEI; se establece buena adherencia al tratamiento.	Mantener misma dosis del CEI. Se cataloga como buena adherencia. Considerar repetir FeNO en un mes.	Descartar resultado falso positivo, revisar factores externos o comorbilidades que aumentan FeNO (cuadros 5 a 7). Revisar técnica y adherencia al tratamiento. No bajar dosis CEI.	
Para monitoreo: con síntomas	Posible inflamación no T2 (corticorresistencia), buscar comorbilidades que no aumentan la FeNO (la enfermedad por reflujo gastroesofágico, por ejemplo). El beneficio con CEI es poco probable.	Eliminar exposición a alergenos/ irritantes; evaluar adherencia al tratamiento; considerar aumentar la dosis de CEI.	Revisar técnica y adherencia al tratamiento. Si son correctos probablemente la dosis de CEI es insuficiente. ABPA.	

FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico; CEI = corticosteroide inhalado; NS = no significativo; ABPA = aspergilosis broncopulmonar alérgica; ppb = partes por billón.

* De preferencia tomar en pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento.

** Un valor relativamente alto para niños, tomando en cuenta que presentan frecuentemente rinitis alérgica. Por ello, el valor de 35 ppb ya es un valor corregido por la eventual presencia de rinitis.[18]

*** Valor extrapolado del reportado en adultos y consensado entre expertos del Consenso mexicano en relación con la FeNO en asma.

con puntos de corte diferentes, establecieron el valor de corte para definir una prueba de la FeNO positiva para probable diagnóstico de asma en 40 ppb (cuadro 4[17]), con énfasis en que su desempeño es mejor en pacientes *de novo* sin uso de corticosteroide inhalado (CEI). En la edición de 2017 se concluye que "[…] el uso inicial de la FeNO y la espirometría (con pruebas de reversibilidad al broncodilatador), seguido de otras pruebas, es el método más preciso y rentable para diagnosticar el asma".[18] Hace veinte años la técnica para medir la FeNO era muy laboriosa, pero con el avance de la tecnología se logró diseñar un instrumento adecuado para la clínica cotidiana. Desde 2018 ya existen equipos de medición de la FeNO en México; sin embargo, en un primer momento, el precio era un factor importante ya que los equipos eran muy costosos y, por tanto, la prueba también. En la actualidad los equipos son portátiles y el costo es menor, acercándose al de una espirometría.

1b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para instaurar el nivel inicial de tratamiento adecuado con CEI?

Sugerimos sí. En los sitios donde se puede realizar (ya sea en clínicas especializadas o por especialistas en asma), se sugiere la prueba de la FeNO como una prueba para seguimiento y ajuste de tratamiento en niños y adultos (nivel de evidencia B).

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 5, máxima 7; percentiles 25-75: = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la segunda ronda con 89 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Justificación: Una prueba positiva o un incremento significativo del valor basal se asocia con mayor inflamación. La FeNO puede ayudar a ajustar el tratamiento del asma (nivel de evidencia A). Revisiones sistemáticas demostraron que el uso de la FeNO para el seguimiento y el ajuste del tratamiento del asma no controlada ayuda a reducir las exacerbaciones o su gravedad, pero no tiene impacto en el control de síntomas en niños y adultos.[19,20,21] Estas revisiones consideran que no existe suficiente evidencia para considerar su uso rutinario en el control del asma. Sin embargo, posterior al metaanálisis se publicaron dos estudios significativos. Uno de 295 adolescentes y adultos con asma leve persistente en el cual la FeNO y la determinación de Eos ayudaron a determinar la probabilidad de que los pacientes respondieran a un tratamiento inicial con CEI. Los pacientes aleatoriamente recibieron mometasona o tiotropio de acuerdo con la cuenta de eosinófilos en esputo; aquellos con aumento de la FeNO o Eos tuvieron más probabilidad de responder a la mometasona que al tiotropio.[22] El segundo estudio investigó la FeNO para predecir la respuesta al tratamiento con CEI en 294 pacientes con síntomas respiratorios inespecíficos y sin respuesta al broncodilatador. El valor basal de la FeNO fue un mejor predictor de mejoría clínica del control de asma, la tos y el VEF_1 con tratamiento por CEI, que los Eos, el VEF_1 o la evaluación clínica del asma.[23]

2. Diagnóstico de pacientes pediátricos con asma

Sujeto de 6 a < 12 años con sospecha de asma, aparte de la historia clínica, la espirometría pre y posbroncodilatador, los eosinófilos en sangre periférica y la IgE total

2a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para mejorar el diagnóstico de asma (reducir los falsos negativos y los falsos positivos)?

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 6-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Sugerimos sí. En los pacientes entre seis y 12 años con atopia y síntomas respiratorios sugestivos de asma con obstrucción reversible confirmada por espirometría, la medición de la FeNO podría ayudar a complementar la sospecha diagnóstica del asma con fenotipo eosinofílico, en conjunto con otros marcadores como Eos e IgE total (nivel de evidencia C). Sugerimos que, en niños con sospecha de asma, pero sin alteración espirométrica, una FeNO elevada aumenta la probabilidad de asma (nivel de evidencia C).

Justificación: Aun cuando el cuerpo de evidencias en términos de utilidad diagnóstica de la FeNO en niños de edad escolar es más escaso que en adultos, algunos estudios demostraron que, particularmente en niños con síntomas respiratorios y atopia, este biomarcador tiene un valor predictivo alto para el diagnóstico de asma. Un estudio de 245 niños con síntomas respiratorios (167 con asma diagnosticada por cuadro clínico y espirometría) pudo establecer valores predictivos positivos y negativos de FeNO para el diagnóstico de asma con un punto de corte de 22 ppb en 90.5 y 48.6 %, respectivamente.[24] En los niños con atopia, la FeNO demostró su mejor desempeño diagnóstico (ABC = 0.85; IC 95 % = 0.79-0.90) al compararla con el resto de la muestra (ABC = 0.76; IC 95 % = 0.70-0.82).

Otro estudio de seguimiento de 150 niños en edad escolar con síntomas respiratorios evaluó en el momento basal la FeNO, los eosinófilos en esputo y el VEF_1. Durante los 18 meses de seguimiento, el asma se diagnosticó de acuerdo con los síntomas típicos, broncoconstricción reversible > 15 % con broncodilatador o variabilidad de VEF_1 > 15 % o prueba de reto bronquial. La FeNO tuvo un desempeño diagnóstico para el asma similar al conteo de eosinófilos en esputo (ABC = 0.90 y 0.92, respectivamente) y mejor que el VEF_1 basal cuando el punto de corte se fijó en 19 ppb (sensibilidad 80 %, especificidad 92 %, valor predictivo positivo 89 %, valor predictivo negativo 86 %).[25] Un tercer estudio evaluó el valor diagnóstico de la FeNO en niños de cuatro a ocho años de edad con sibilancias recurrentes que se clasificaron como "probable asma" *versus* un grupo control.

El análisis del ABC mostró que la FeNO en el punto de corte de 1.5 desviaciones estándar por arriba del predicho tiene buen poder para discriminar entre niños con probable asma y controles sanos (sensibilidad/especificidad 86 %/92 %). La FeNO fue superior a la oscilometría de pulso.[26] Sin embargo, hay estudios menos alentadores del valor diagnóstico de la FeNO en niños. Un estudio de "vida real" en 3612 niños con síntomas sugestivos de asma reportó pobre valor predictivo de la FeNO > 15.8 ppb para el diagnóstico de asma.[27] De forma similar, un estudio de 1602 niños que evaluó el diagnóstico de asma de acuerdo con parámetros clínicos y espirométricos (con respuesta a broncodilatador) mostró que la FeNO tuvo un valor predictivo bajo (ABC = 0.62).[28]

Esa heterogeneidad puede deberse a la gran variabilidad entre los parámetros de desenlace y a los diferentes puntos de corte. La FeNO como herramienta diagnóstica en niños en edad escolar parece tener mejor desempeño cuando se evalúa en condiciones ideales (que apoyan su eficacia), y tiende a disminuir su valor en escenarios de vida real (lo que puede limitar su efectividad). Aún no hay un consenso generalizado definitivo. Algunos organismos como el NICE[29] y algunos documentos basados en evidencia como las guías de la British Thoracic Society[30] o la Guía Mexicana de Asma[2] sugieren la medición de la FeNO en niños y adultos con probabilidad de tener asma en combinación con otros estudios, como espirometría, para buscar evidencia de inflamación eosinofílica. Para los niños, el punto de corte se estableció en 35 ppb (cuadro 4). En contraste, GINA no expone la utilidad de la FeNO para el diagnóstico de asma.[5]

En niños con asma alérgica, el esputo inducido o el lavado broncoalveolar permitieron observar que existe una correlación moderada entre la FeNO y el conteo de Eos.[31,32,33] En niños preescolares, un conteo sérico elevado de eosinófilos (por lo general > 4 %) se asocia con el desarrollo de asma, por lo que se propuso este parámetro como biomarcador de riesgo de asma futura.[34,35]

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 5, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la segunda ronda con 89 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

2b) ¿La FeNO puede aportar información adicional para instalar el nivel de tratamiento adecuado (dosis del CEI)?

Sugerimos sí. En niños, el monitoreo de la FeNO puede ser de utilidad como parámetro para instalar y modificar el tratamiento de control del asma eosinofílica; así, el tratamiento guiado por la FeNO (TGF) puede reducir las exacerbaciones (nivel de evidencia

C-D). Recomendamos tomar precaución en su interpretación, dado que las infecciones respiratorias pueden elevar la medición de la FeNO sin que esto signifique un aumento en la inflamación bronquial por el asma.

Justificación: Estudios previos mostraron que la FeNO se incrementa en niños con asma, en especial cuando el asma no está controlada y durante las exacerbaciones.[36] Así, también en niños la FeNO puede proveer información útil acerca de inflamación de la vía aérea como medición complementaria. Los valores de la FeNO, particularmente en casos de asma eosinofílica descontrolada, pueden orientar el manejo inicial o los ajustes al tratamiento con CEI. De acuerdo con estudios de intervención iniciales, aún es motivo de controversia si estos ajustes deben obedecer a límites preestablecidos de normalidad o se deben establecer puntos de corte individualizados. Este último abordaje parece ser el más adecuado ya que puede permitir resultados más satisfactorios de ajuste de dosis en el TGF.[37,38]

Se demostró que los niveles de la FeNO disminuyen de forma dependiente de la dosis con el tratamiento con glucocorticoides y que aumentan cuando ese tratamiento se retira.[39] La estrategia de establecer la dosis de mantenimiento de CEI según el nivel de la FeNO disminuyó el número de pacientes con exacerbaciones (riesgo relativo = 0.063; IC 95 % = 0.124-0.002), a expensas de un aumento en la dosis promedia del CEI (140.18 µg [IC 95 % = 28.94-251.43]).[40] Por ello, el metaanálisis de 2012 enfocado en la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento para asma en niños emitió una conclusión negativa al explicar que existen otros factores (atopia, peso, estatura, infección) que pueden influenciar la FeNO o confundir su interpretación.[39] Sin embargo, esto se concluyó antes de la demostración de que las crisis reducen la función pulmonar a largo plazo y que evitar las crisis asmáticas se instalara como uno de los objetivos principales del manejo del asma.

3. Adultos con asma grave: diagnóstico y tratamiento

Sujeto ≥ 12 años con síntomas de asma grave, aparte de la historia clínica, de la espirometría, de los Eos y de la IgE total

3a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para la endotipificación del asma grave (definir si es un asma tipo 2)?

Recomendamos sí. La FeNO y el recuento de Eos se relacionan con inflamación eosinofílica de la vía aérea y su nivel de gravedad, además que aportan información adicional de la espirometría y la IgE total. Además, y a diferencia de los Eos, la FeNO se relaciona con los niveles de IL-13 (nivel de evidencia C). La endotipificación es importante en la selección de un medicamento biológico.

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Justificación: Existen medicamentos biológicos para el asma alérgica y otros para el asma eosinofílica (endotipos y fisiopatología del asma, figura 1). La inflamación eosinofílica puede deberse a un proceso alérgico, mediado por IgE, o ser no alérgica. En la inflamación eosinofílica alérgica existe una activación del sistema inmunitario adaptativo; la activación es específica, mediada por linfocitos Th2 específicos y dirigida contra alérgenos. Por su parte, en la inflamación eosinofílica no alérgica, el mecanismo incluye una activación de linfocitos innatos tipo 2 relacionados con una activación inespecífica del sistema inmunitario innato. Por tal motivo, ambas formas se denominan inflamación tipo 2 y la FeNO es un marcador de ambas.

Una elevación de la IgE total sérica se relaciona únicamente con asma alérgica, además que solo se presenta en una minoría de los pacientes con asma alérgica porque

la mayor parte de la IgE se encuentra en los tejidos. La detección de IgE específica en suero o en pruebas cutáneas es un marcador más sensible para alergia. En niños se encontró una relación más clara entre la IgE total sérica y el recuento de eosinófilos en la sangre periférica, ya que la gran mayoría de ellos tiene asma alérgica.[41]

Las interleucinas (IL) que se relacionan de forma directa con la inflamación tipo 2 son IL-5, que aumenta el recuento de eosinófilos por varios mecanismos, e IL-13, que activa la óxido nítrico sintasa inducida (enzima responsable de la producción de óxido nítrico). Así, la FeNO tiene una relación con varias citocinas de la inflamación tipo 2, pero su relación más directa es con el nivel de IL-13 (figura 1).[42]

Recientemente se mostró que el asma neutrofílica también se puede caracterizar con el análisis del aliento exhalado, ya que se relaciona con cierto tipo de sustancias volátiles orgánicas.[43]

3b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para instalar la dosis adecuada de CEI en asma grave?

Sugerimos sí. Administrar una mayor dosis de CEI a pacientes con asma grave y mayor nivel de FeNO reduce la frecuencia de las exacerbaciones (nivel de evidencia A). Proporcionar TGF para el asma parece de especial utilidad en pacientes con exacerbaciones frecuentes. Recomendamos usar la FeNO en el contexto de la evaluación integral del paciente (nivel de evidencia D).

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 6-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Justificación: El CEI es el tratamiento de primera elección para el asma con inflamación tipo 2, en el cual se involucran los eosinófilos, y que se encuentra en aproximadamente tres cuartos de los pacientes con asma.[44] La FeNO se relaciona con el grado de inflamación eosinofílica, predice la probabilidad de exacerbación[45] y una FeNO elevada de forma consistente por varios años se relacionó con mayor pérdida de función pulmonar[46] (ver pregunta 5b). Una FeNO elevada en un paciente sin manejo indica probabilidad alta para una buena respuesta al CEI.[47]

En el paciente con asma, la determinación de la gravedad y el carácter de la inflamación de las vías respiratorias, solo con datos clínicos y resultados espirométricos, es impreciso. Aun así, el médico por lo general determina la dosis del CEI de acuerdo con este nivel estimado de inflamación. En un estudio de la vida real se agregó la FeNO como parte integral del abordaje de 7901 pacientes con asma entre 337 médicos estadounidenses; así se demostró que la dosis del CEI se cambió en el 90 % de las prescripciones, en la gran mayoría de ellas, con aumento de la dosis. Los hallazgos clínicos tienden a subestimar el grado de inflamación.[48] En congruencia, la revisión sistemática Cochrane comentada previamente (ver pregunta 1b) mostró que el TGF reduce la frecuencia de exacerbaciones (razón de momios = 0.6, [IC 95 % = 0.43-0.84]), pero no influyó otros parámetros. Se concluyó que el TGF parece de especial importancia en pacientes con exacerbaciones frecuentes.[19]

3c. ¿La FeNO puede aportar información adicional para seleccionar eventualmente un medicamento biológico?

Recomendamos sí. En pacientes con FeNO y Eos incrementados, los medicamentos biológicos que reducen la acción de IL-5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab) deben indicarse en circunstancias muy específicas. El omalizumab fue más eficaz en pacientes con FeNO ≥ 20 ppb o eosinófilos ≥ 260/µL (nivel de evidencia C). Por su parte, el dupilumab (anti-IL4/13) mostró eficacia en pacientes con FeNO elevada, sin importar el recuento de Eos en individuos con 18 años o menos (nivel de evidencia B).

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 6-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Justificación: La medición de la FeNO ayuda a identificar a pacientes con asma que se beneficiarán del tratamiento con ciertos agentes biológicos. La guía GINA 2020 recomienda de forma consistente el uso de un algoritmo basado en espirometría para el asma

difícil de tratar y grave; por otra parte, se recomienda eosinofilia en sangre periférica y FeNO para identificar a los pacientes con inflamación tipo 2 de las vías aéreas.[5]

Sin embargo, antes de que un paciente con asma difícil de tratar (es decir, descontrolado y con manejo paso 4) se considere como un caso verdadero de asma grave, se deben considerar otros factores relacionados con el control de la enfermedad, como mala adherencia, mala técnica inhalatoria o comorbilidades no atendidas. Así, solo el 20.5 % de los pacientes con asma de difícil control cumplió en realidad con la definición de asma grave, lo que representa el 3.6 % del global de los pacientes adultos con asma en Holanda.[49]

Mientras que las nuevas terapias biológicas ofrecen a los pacientes la posibilidad de reducir las exacerbaciones graves y el uso de corticosteroides orales, éstas son más costosas. Por eso es importante la elección apropiada del agente biológico y cuáles pacientes se beneficiarían más con estos.[50] El Institute for Clinical and Economic Review publicó recientemente una revisión de la relación costo-efectividad de estas terapias y concluyó que ninguno de los agentes disponibles en la actualidad cumple con los umbrales de costo-efectividad establecidos.[51] Los cinco productos biológicos evaluados reducen de forma modesta las exacerbaciones del asma y mejoran la calidad de vida diaria, pero sus costos altos parecen estar muy fuera de alineación con los beneficios clínicos. Toda esta clase de terapias necesitarían descuentos en los precios de al menos el 50 % para alcanzar los umbrales de rentabilidad. Es más probable que se obtenga una mejor relación costo-beneficio mediante una cuidadosa selección de pacientes y una terapia biológica continua solo para aquellos pacientes que responden al tratamiento.[51] Los biomarcadores pueden ayudar a mejorar la selección de pacientes, así como predecir o evaluar la respuesta al tratamiento.[8]

En un análisis *post-hoc* del estudio de mepolizumab,[52] los pacientes se dividieron en grupos de FeNO alta (≥ 25 ppb) o baja y Eos altos (≥ 150 ppb) o bajos. El mepolizumab mostró la mayor reducción en exacerbaciones graves en el grupo de FeNO alta y Eos altos (66 %), pero un efecto moderado en el grupo Eos altos (33 %). No tuvo eficacia en el grupo Eos bajos sin importar el nivel de la FeNO. Los Eos parecen el biomarcador correcto para el mepolizumab. En un estudio semejante con dupilumab,[53] se encontró la mayor reducción en las exacerbaciones graves tanto en el grupo de FeNO alta como de Eos altos (68 %), y un efecto moderado en el grupo Eos altos (33 %). El dupilumab mostró eficacia en el grupo Eos bajos, siempre y cuando el paciente presentara FeNO alta (39 %). Ninguno de los dos medicamentos biológicos tuvo eficacia en los grupos con ambas características juntas, tanto Eos bajos como FeNO baja.[54]

De acuerdo con GINA, en adolescentes y adultos con asma alérgica grave, un valor de la FeNO mayor de 20 ppb y un valor de Eos mayor de 260 células aumentan la probabilidad de una buena respuesta a omalizumab,[55] pero en un gran estudio observacional, la frecuencia de las exacerbaciones se redujo tanto en pacientes con niveles altos, como con niveles bajos de Eos.[56]

4. Niños con asma grave

Sujeto 6-12 años con síntomas de asma grave, aparte de la historia clínica, la espirometría, de los eosinófilos en sangre periférica y la IgE total

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 7, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la segunda ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

4a. ¿La FeNO puede aportar información adicional para la endotipificación del asma (definir si es un asma tipo 2)?

Sugerimos sí. La FeNO elevada en niños con asma grave puede ser indicación de la presencia de inflamación tipo 2 (nivel de evidencia B-C, evidencia indirecta de niños con cualquier nivel de gravedad de asma).

Justificación: Las mediciones de la FeNO se compararon directamente con otros procedimientos diagnósticos para el asma, como los eosinófilos en el esputo inducido, la espirometría y las pruebas de reto bronquial. En niños la FeNO ≥ 19 ppb tiene sensibilidad y especificidad elevadas, y mostró una buena correlación con los eosinófilos en el esputo inducido[25] y con las pruebas de reto bronquial.[57] En un metaanálisis comparativo de una variedad de pruebas para el diagnóstico del asma (espirometría, pruebas de reto bronquial, y/o pruebas de reversibilidad, FeNO) se valoró de forma positiva la medición de la FeNO. Los autores incluso se cuestionaron si la FeNO podría hacer que fueran superfluas las pruebas de broncoprovocación.[58] Por otro lado, la medición de la FeNO demostró ser semejante al recuento de Eos como un indicador de la cuenta de eosinófilos en el esputo inducido.[11] Además, la FeNO está disponible para su uso en la cama del paciente, facilitando al personal clínico la toma de decisiones.[11] La técnica online se utiliza en niños de edad escolar y la offline en preescolares[59] (figura 2).

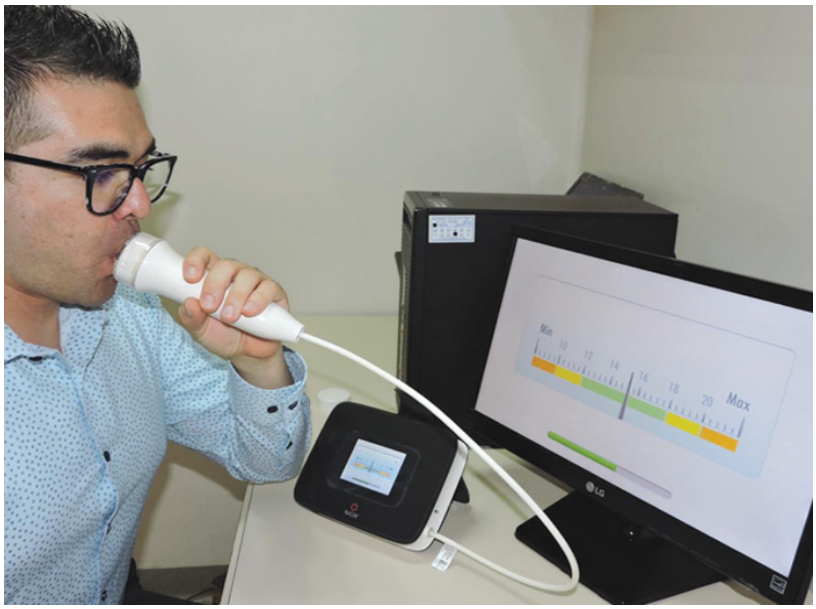


Figura 2. Maniobra de FeNO: el paciente genera una exhalación lenta y sostenida durante 10 segundos por el sensor del aparato que mide la fracción exhalada de óxido nítrico. La pantalla del aparato muestra una animación que incita al paciente a exhalar durante el tiempo necesario para la medición

4b. ¿La FeNO puede aportar información adicional para la selección de dosis correcta inicial de corticoides inhalados?

Sugerimos sí. La estrategia de evaluación multidimensional de control ayuda a identificar a pacientes subevaluados y sobreevaluados de forma clínica. En niños con asma moderada-grave existe una relación estrecha entre los síntomas y el nivel diario de la FeNO (nivel de evidencia B).

Justificación: El uso de corticosteroides en los pacientes pediátricos con asma puede ser preocupante. En ocasiones, es difícil tomar la decisión de seguir o suspender el tratamiento con CEI ya que puede resultar en una exacerbación grave del asma si el paciente no se monitorea cuidadosamente.

Las Guías Españolas para el Manejo del Asma (GEMA) recomiendan que en pacientes pediátricos sintomáticos con valores de FeNO < 20 ppb se considere improbable que el uso de corticosteroides brinde beneficio.[7]

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Uno de los primeros estudios que demostró el valor de la FeNO durante el retiro del tratamiento con CEI se realizó en Holanda y se publicó en 2005.[60] Una investigación con seguimiento diario de niños con asma moderada-grave por 192 días mostró una relación estrecha entre los síntomas diarios y la FeNO.[61] Recientemente, la medición de la FeNO junto con la ACT y la espirometría, se usaron para evaluar el control del asma en niños. El aumento en la FeNO, pero no la reducción del VEF_1, se asoció significativamente con un aumento del riesgo de perder el control del asma después de suspender los CEI.[59,62]

4c. ¿La FeNO puede aportar información adicional para seleccionar un medicamento biológico?

Sugerimos sí, en casos selectos. El único medicamento biológico aprobado en México a partir de los seis años es el omalizumab. Las guías de referencia internacionales para adolescentes-adultos mencionan que existe mayor probabilidad de eficacia en pacientes con FeNO ≥ 20 ppb o eosinófilos ≥ 260/µL (nivel de evidencia C, extrapolado).

Justificación: La medición de la FeNO ayuda a identificar a pacientes con asma que se beneficiarán del tratamiento con ciertos agentes biológicos. La guía GINA 2020 para el asma difícil de tratar y grave recomienda de forma consistente el uso de un algoritmo basado en espirometría, Eos y la FeNO para identificar a los pacientes con inflamación tipo 2 de las vías aéreas, predecir qué pacientes responderán y evaluar la respuesta al tratamiento.[5]

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

5. La medición de FeNO para guiar ajustes en la dosis de CEI

Sujeto ≥ 5 años con asma

5a. ¿La FeNO puede aportar información adicional a los datos clínicos de control de asma acerca de cómo ajustar la dosis de CEI para reducir el número de exacerbaciones?

Sugerimos sí. El TGF reduce el número de exacerbaciones y mejora la puntuación de la ACT; sin embargo, no se modifican la dosis final de CEI, ni las pruebas de función pulmonar; además, no existe un algoritmo basado en evidencias que oriente acerca del cómo ajustar la dosis de CEI de acuerdo con los valores de la FeNO (nivel de evidencia B).

Justificación: En un metaanálisis de 22 estudios que involucraron 3500 adultos y niños, el cual incluye 16 estudios basados en la FeNO (siete en adultos y nueve en niños), se determinó que el TGF redujo el número de pacientes con exacerbaciones (0.60) y el número de exacerbaciones por paciente (0.59).[63] En una revisión sistemática de seis estudios en mayores de 18 años, Essat *et al*. encontraron que el TGF redujo las exacerbaciones de cualquier nivel de gravedad, pero no mostró beneficio en las exacerbaciones graves.[21] En 187 pacientes mayores de 18 años, Syk *et al*. encontraron que el TGF mejoró significativamente la puntuación de la ACT y disminuyó al menos 50 % la tasa de exacerbaciones.[64]

Los niveles basales de la FeNO no pueden predecir el riesgo de exacerbaciones futuras,[65] pero sí tienen una correlación positiva con el número de exacerbaciones en el año previo (FeNO > 41 corresponde a cuatro o más exacerbaciones en el año previo).[66] Los valores de la FeNO también son útiles para establecer el riesgo de exacerbación inducida por virus (pacientes con FeNO > 25 ppb tuvieron un riesgo 3.4 mayor comparado con pacientes con FeNO más baja).[67]

Si los niveles de la FeNO son bajos, se puede tomar la decisión de disminuir la dosis de los CEI, ya que habría menor probabilidad de pérdida de control; se recomiendan periodos de seguimiento de cuatro semanas y, si se elevan los niveles de la FeNO, esto puede ser un precursor de pérdida de control.[47]

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Entre otras, las guías GEMA proponen algoritmos de manejo según el nivel de la FeNO.[7] En el cuadro 4 los expertos del presente Consenso hacen su propuesta para México.

En niños latinos con asma se encontró que aquellos con niveles bajos de FeNO (< 20 ppb) tenían mejor control clínico del asma (puntuaciones mayores de ACT/C-ACT), mejores resultados de pruebas de función pulmonar (VEF_1 basal) y menos pruebas positivas de reto bronquial, que los niños con FeNO > 20 ppb.[16] En otro estudio de niños asintomáticos con asma, los valores de FeNO > 21.8 ppb después de suspender los CEI se asociaron con una pérdida del control.[62]

5b. ¿La FeNO puede aportar información adicional a los datos clínicos de control de asma acerca de cómo detectar mala adherencia y como consecuencia subtratamiento y mayor frecuencia de exacerbaciones, aún con prescripción adecuada?

Recomendamos sí. Los niveles de la FeNO disminuyen después de la administración de corticosteroides, tanto por vía inhalada como oral, por lo que puede utilizarse para sospechar mala adherencia o técnica incorrecta en el uso de CEI (nivel de evidencia A), sin olvidar que también existen otras causas de FeNO elevada.

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la segunda ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Justificación: La disminución de la FeNO es dependiente de la dosis del esteroide, tanto por vía inhalada como oral.[68] La reducción de la FeNO es más rápida en no adherentes después de siete días de buena adherencia;[69] los niveles bajos de la FeNO podrían indicar buena adherencia al tratamiento, pero también pueden ser el resultado de una mejoría en el apego por una exacerbación reciente. La presencia de niveles elevados (intermedios o altos) de la FeNO en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia de mantenimiento con CEI, indica un control subóptimo. Para tales pacientes, es imprescindible evaluar la adherencia a la medicación, los factores desencadenantes y la técnica del inhalador antes de considerar cualquier cambio en el tratamiento. Cuando el paciente permanece sintomático con niveles elevados de la FeNO a pesar de una evaluación y optimización de estos factores, puede ser posible un mejor control al aumentar la dosis de CEI o mediante la adición de antileucotrienos para mejorar el tratamiento antiinflamatorio, o se debe considerar la derivación a un especialista. Existen pacientes con niveles altos "normales"; para tales casos es recomendable la implementación de CEI elevados o un curso de 10-14 días de esteroides orales para establecer su valor basal alto "normal" y si permanece asintomático con niveles estables altos de la FeNO, se puede considerar una reducción de los CEI con seguimiento a las cuatro semanas.[47]

Las guías GINA para asma grave indican que la supresión de valores elevados de la FeNO después de cinco días de terapia observada de forma directa es indicador de pobre apego en el pasado.[70]

Las guías GEMA recomiendan que con valores de la FeNO > 20 ppb en pacientes sintomáticos y > 35 ppb en pacientes asintomáticos, se considere la posibilidad de mala adherencia o técnica.[7]

5c. ¿La FeNO puede aportar información adicional a los datos clínicos de control de asma acerca de cómo identificar a aquello que están bajo riesgo de tener una pérdida de función pulmonar?

Sugerimos sí. La FeNO puede identificar aquellos individuos en riesgo de pérdida progresiva de la función pulmonar, incluso en pacientes con asma estable y en especial en aquellos con valores elevados de forma persistente (nivel de evidencia B).

Consenso método Delphi
Mediana = 7; mínima 6, máxima 7; percentiles 25-75 = 7-7. Se alcanzó acuerdo en la primera ronda con 100 % de la puntuación ≥ 6 de 7.

Justificación: Matsunaga *et al*. evaluaron una cohorte de 122 pacientes adultos mayores de 25 años con asma estable en un estudio prospectivo durante tres años y encon-

traron que valores de la FeNO > 40.3 ppb identificaron a los pacientes con declinación rápida del VEF_1 (sensibilidad 43 %, especificidad 86 %); por otra parte, aquellos con FeNO alta de forma persistente tuvieron tasas más elevadas de disminución de la FeNO que aquellos con valores más bajos ($p < 0.0005$).[46]

FeNO en la clínica del asma: sugerencias prácticas para su uso

Existen condiciones que pueden influir en los valores de la FeNO;[17,69,71,72,73,74,75] algunas de ellas son controversiales, por lo que deben registrarse al momento de la medición, como la edad,[76] el sexo biológico,[71] la talla (la FeNO aumenta con la estatura),[71] el ciclo menstrual, el ciclo circadiano.[77] La FeNO es más alto en hombres, con progesterona elevada y temprano por la mañana en niños,[78] aunque en adultos no parece haber diferencias significativas.[79,80,81] La FeNO no parece alterarse por el embarazo[82] (cuadro 5).

La medición de la FeNO cambia rápidamente con el CEI; la reducción empieza a los dos días de iniciada la administración y alcanza la supresión máxima a los siete

Cuadro 5. Condiciones clínicas que podrían modificar la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico

Aumenta	Disminuye
Asma	Fibrosis quística
Rinitis alérgica	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Dermatitis atópica	
Sensibilización a aeroalérgenos[71]	Hipertensión pulmonar
Bronquitis eosinofílica	Condiciones de hipoxia[69]
Infección viral de vías respiratorias	Prematurez[73]
EPOC en exacerbación o fenotipo inflamatorio[17]	Displasia broncopulmonar[74]
Bronquiectasias	Rinosinusitis crónica[75]
Lupus eritematoso sistémico	Discinesia ciliar primaria
Cirrosis hepática	Obesidad
Rechazo agudo de trasplante pulmonar	
Bronquiolitis obliterante postrasplante	
Síndrome de Churg-Strauss[17]	
Poliposis nasal[69]	

días. Viceversa, la FeNO regresa al nivel basal a los cinco días de suspensión del CEI. Así, cuando se realiza el diagnóstico de asma, se recomienda suspender el esteroide inhalado una semana antes.[69,83] Véase el cuadro 6 para otras condiciones que pueden producir cambios.[84,85,86,87,88,89]

Si bien la inhalación de tabaco provoca disminución de la FeNO, se sabe que si un fumador habitual deja de fumar, los valores de la FeNO regresarán a lo normal de una a ocho semanas después.[90] Si se trata de un fumador con diagnóstico de asma, la FeNO se incrementa a las 2.4 horas después de dejar de fumar[91] y, en sujetos no asmáticos, la FeNO se eleva de uno a 10 minutos después de fumar y regresa a lo normal

Cuadro 6. Condiciones que pueden producir cambios en las concentraciones de la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico.

Aumenta	Disminuye
Ingesta de agua o cafeína	Ingesta de alcohol
Administración de L-arginina	Tabaquismo[84]
Salbutamol[85]	Ejercicio
Ingesta de alimentos ricos en nitratos (por ejemplo, lechuga)	Administración de esteroide inhalado
	Ingesta de esteroide oral
	Ingesta de inhibidores de óxido nítrico sintasa[86]
	Ingesta de modificadores de leucotrienos
	Maniobra de espirometría forzada[85]*
	Vapeo: uso de cigarros electrónicos con o sin nicotina[87,88,89]

* Existe aún controversia acerca de este enunciado. (Garriga T, Labrador-Horrillo M, Guillén M, et al. Spirometric maneuvers and inhaled salbutamol do not affect exhaled nitric oxide measurements among patients with allergic asthma. Respiration. 2012;83(3):239-244. DOI:10.1159/000329440 y Eckel SP, Linn WS, Salam MT, et al. Spirometry effects on conventional and multiple flow exhaled nitric oxide in children. J Asthma. 2015;52(2):198-204. DOI: 10.3109/02770903.2014.954292).

a los 20 minutos.[90] Las recomendaciones para preparar al paciente previo a la prueba se indican en el cuadro 7.

Costo-beneficio del uso de la FeNO en el manejo del asma

En el Reino Unido existen dos principales documentos guías para el manejo del asma que se actualizan de forma continua, la guía BTS/SIGN (elaborada en colaboración por la British Thoracic Society y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network) y NICE. La primera está enfocada en la evaluación de la evidencia y emisión de recomendaciones clínicas para su manejo, mientras que la segunda se caracteriza por hacer un análisis detallado de la evidencia clínica pero también económica. Sus consejos se basan en el balance costo-efectividad. Las guías NICE se expresaron a favor del uso de la FeNO para el diagnóstico del asma (junto con la espirometría) y para guiar el tratamiento del asma, sobre todo en pacientes con exacerbaciones frecuentes.[17] Otros estudios apoyaron el costo-beneficio[92,93,94] y un modelo de costos en un año del manejo de asma calculó un ahorro por €62.53 por paciente al incluir la FeNO en el manejo.[95]

Consideraciones especiales en menores de cinco años

Existen pocas guías que evalúen el diagnóstico confirmatorio de asma en menores de cinco años de edad; sin embargo, es importante contar con marcadores no invasivos en este grupo de edad, en el cual existe una alta prevalencia de asma y sibilancias, que cuantifiquen la inflamación de la vía aérea; y, aunque es importante obtener una prueba de mecánica pulmonar como la espirometría o flujometría, la medición de la FeNO puede ser útil en la evaluación de pacientes en este grupo de edad. [96] En el cuadro 8 se resumen varios estudios y sus puntos de corte.[76,97,98,99,100,101,102]

Cuadro 7. Condiciones que deben evitarse antes de realizar la prueba

Condición	
Ejercicio	1 hora
Broncodilatador inhalado (salbutamol)[85]	1 hora
Tabaquismo	1 hora
Alimentos ricos en nitratos (alimentos verdes)	2 horas
Agua y alimentos en general[77]	1 hora
Bebidas con cafeína	2 horas
Ingesta de alcohol	12 a 48 horas
Inhaladores en general	12 horas
Infección viral de vías respiratorias	3 semanas
Vapeo	1 hora

Conclusión

Los miembros del Consenso proponen para el diagnóstico de asma los valores de corte del cuadro 4. En el mismo cuadro presentamos sugerencias acerca del cómo interpretar los valores de la FeNO con presencia o ausencia de sintomatología sugestiva, a manera de guía para el diagnóstico y manejo del paciente con asma. Además, la FeNO tiene un lugar sólido en la evaluación de los pacientes con asma grave, siendo uno de los biomarcadores que podría indicar cuáles pacientes pueden tener mejor respuesta a ciertos medicamentos biológicos.

Conflicto de interés

Désirée Larenas-Linnemann, Laura Gochicoa-Rangel, Alejandra Macías-Weinmann, Mario Soto-Ramos, Jorge A. Luna Pech, Abelardo Elizondo Ríos, Blanca E. del Río-Navarro, Dante Daniel Hernández-Colín y Juan Carlos Vázquez recibieron honorarios para una reunión presencial relacionada con este escrito en 2019. Todos los autores realizan FeNO.

Financiamiento

La edición de este suplemento fue financiada por Circassia (Estados Unidos), SUMA y el Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (México).

Cuadro 8. Valores de referencia publicados por diferentes autores de FeNO en niños con diferentes técnicas

Autor	Edad	Casos (n)	Método de medición	Óxido nítrico exhalado	Observaciones
Avital *et al.*[97]	4-6 años	15	Offline	2.9 ppb	Mascarilla solo por boca
Daniel[76]	2-7 años	121	Offline Online	3 ppb 3.9 ppb	Mascarilla de dos compartimentos
WBouschvald[98]	4-5 años	64	Online	4 años: 7 ppb (LSI:15 ppb) 5 años: 8 ppb (LSI:17.1 ppb)	Exhalación a 50 mL/s
Gabriele[99]	1.1-7.7 meses	100	Offline	10.4 (IC 95 % = 9.1-12)	Mascarilla en nariz y boca, maniobra por compresión torácica.
Wildhaber[100]	3-24 meses	14	Online	18.8 ± 12.4 DE	Mascarilla de dos compartimentos
Meyts[101]	3-6 años	89	Offline	13 ± 0.4 EE (IC 95 % = 11.8-13.7)	Mascarilla solo por boca, a volumen corriente
Van der Heijden[102]	1-5 años	51	Offline	7.1 (IC 95 % = 2.8-11.5) P95: 22.6	Mascarilla de dos compartimentos

LSI = límite superior individual al 95 %, DE = desviación estándar, EE = error estándar de la media, P95 = percentil 95, ppb = partes por billón

Referencias

1. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) data resources [En línea]. EE. UU.: Global Health Data Exchange; 2017. Disponible en: http://ghdx.healthdata.org/gbd-2016
2. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017. Rev Alerg Mex. 2017;64(Suppl 1):s11-s128. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
3. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J. 2007;30(3):452-456. DOI: 10.1183/09031936.00165106
4. Ortega H, Yancey SW, Keene ON, Gunsoy NB, Albers FC, Howarth PH. Asthma exacerbations associated with lung function decline in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):980-986.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.019
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2020. Disponible en: https://ginasthma.org/reports/
6. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):299-310;quiz 311. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871
7. Guía Española para el Manejo del Asma 4.4. España: Luzán 5; 2019. Disponible en: https://www.semg.es/images/documentos/GEMA_4_4.pdf
8. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. MAbs. 2018;10(1):34-45. DOI: 10.1080/19420862.2017.1392425
9. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(1):48-55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342
10. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet. 2018;391(10118):350-400. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6

11. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Thorax. 2015;70(2):115-120. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634
12. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. Eur Respir J. 2015;46(3):688-696. DOI: 10.1183/09031936.00012415
13. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(4):821-827.e1-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.007
14. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J. 2019. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019
15. Soto-Ramos M, Gochicoa-Rangel L, Hinojos-Gallardo LC, Hernández-Saldaña R, Baquera-Arteaga M. Evaluación multidimensional del control en el paciente con asma. Aplicaciones clínicas en la toma de decisiones para el tratamiento. Neumol Cir Torax. 2013;72(1):52-61. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2013/nt131i.pdf
16. Soto-Ramos M, Castro-Rodríguez JA, Hinojos-Gallardo LC, Hernández-Saldaña R, Cisneros-Castolo M, Carrillo-Rodríguez V. Fractional exhaled nitric oxide has a good correlation with asthma control and lung function in latino children with asthma. J Asthma. 2013;50(6):590-594. DOI: 10.3109/02770903.2013.792349
17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
18. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management [En línea]. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2017. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng80
19. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9(9):CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2
20. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2
21. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. Eur Respir J. 2016;47(3):751-768. DOI: 10.1183/13993003.01882-2015
22. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. N Engl J Med. 2019;380(21):2009-2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1814917
23. Price DB, Buhl R, Chan A, Freeman D, Gardener E, Godley C, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2018;6(1):29-39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1
24. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. Respir Med. 2012;106(8):1103-9.
25. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. J Pediatr. 2009;155(2):211-216. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.02.034
26. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. Thorax. 2003;58(6):494-499. DOI: 10.1136/thorax.58.6.494
27. Grzelewski T, Witkowski K, Makandjou-Ola E, Grzelewska A, Majak P, Jerzynska J, et al. Diagnostic value of lung function parameters and FeNO for asthma in schoolchildren in large, real-life population. Pediatr Pulmonol. 2014;49(7):632-640. DOI: 10.1002/ppul.22888
28. Martins C, Silva D, Severo M, Rufo J, Paciencia I, Madureira J, et al. Spirometry-adjusted fraction of exhaled nitric oxide increases accuracy for assessment of asthma control in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(8):754-762. DOI: 10.1111/pai.12803
29. Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath [En línea]. EE. UU.: National Institute for Health and Care Excellence; 2014. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/dg12

30. SIGN 158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Reino Unido: British Thoracic Society/National Health Service Scotland; 2003. Disponible en: https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/guidelines/asthma/btssign-guideline-for-the-management-of-asthma-2019/
31. Pijnenburg MWH, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. Clin Exp Allergy. 2008;38(2):246-259. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x.
32. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Longitudinal relationship between sputum eosinophils and exhaled nitric oxide in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(3):400-402. DOI: 10.1164/rccm.201212-2156LE
33. Pedroletti C, Lundahl J, Alving K, Hedlin G. Exhaled nitric oxide in asthmatic children and adolescents after nasal allergen challenge. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16(1):59-64. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00200.x
34. Gaillard EA, McNamara PS, Murray CS, Pavord ID, Shields MD. Blood eosinophils as a marker of likely corticosteroid response in children with preschool wheeze: time for an eosinophil guided clinical trial? Clin Exp Allergy. 2015;45(9):1384-1395. DOI: 10.1111/cea.12535
35. Wandalsen GF, Solé D, Bacharier LB. Identification of infants and preschool children at risk for asthma: predictive scores and biomarkers. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(2):120-126. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000240
36. Yao TC, Lee WI, Ou LS, Chen LC, Yeh KW, Huang JL, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy Asian children aged 5 to 18 years. Eur Respir J. 2012;39(2):378-384. DOI: 10.1183/09031936.00013911
37. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(7):831-836. DOI: 10.1164/rccm.200503-4580C
38. De Jongste JC, Carraro S, Hop WC, CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(2):93-97. DOI: 10.1164/rccm.200807-10100C
39. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. Paediatr Respir Rev. 2012;13(3):178-183. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.11.002
40. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. Pediatr Pulmonol. 2006;41(9):855-862. DOI: 10.1002/ppul.20455
41. Lama M, Chatterjee M, Chaudhuri TK. Total serum immunoglobulin E in children with asthma. Indian J Clin Biochem. 2013;28(2):197-200. DOI: 10.1007/s12291-012-0247-2
42. Suresh V, Mih JD, George SC. Measurement of IL-13-induced iNOS-derived gas phase nitric oxide in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007;37(1):97-104. DOI: 10.1165/rcmb.2006-04190C
43. Schleich FN, Zanella D, Stefanuto PH, Bessonov K, Smolinska A, Dallinga JW, et al. Exhaled volatile organic compounds are able to discriminate between neutrophilic and eosinophilic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(4):444-453. DOI: 10.1164/rccm.201811-22100C
44. Bradding P. Asthma: eosinophil disease, mast cell disease, or both? Allergy Asthma Clin Immunol. 2008;4(2):84-90. Disponible en: https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1710-1492-4-2-84
45. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):412-414. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.008
46. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K, Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. Allergol Int. 2016;65(3):266-271. DOI: 10.1016/j.alit.2015.12.006
47. Price D, Ryan D, Burden A, von Ziegenweidt J, Gould S, Freeman D, et al. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):37. Disponible en: https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2045-7022-3-37
48. Hanania NA, Massanari M, Jain N. Measurement of fractional exhaled nitric oxide in real-world clinical practice alters asthma treatment decisions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(4):414-418.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.031

49. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042
50. Pavord ID, Afzalnia S, Menzies-Gow A, Heaney LG. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. Clin Exp Allergy. 2017;47(2):148-160. DOI: 10.1111/cea.12881
51. Tice J, Walsh J, Synnott P, Kumar V, Adair E, Rind D, et al. Biologic therapies for treatment of asthma associated with type 2 inflammation: effectiveness, value, and value-based price benchmarks [En línea]. EE. UU.: Institute for Clinical and Economic Review; 2018. Disponible en: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/04/ICER_Asthma_Draft_Report_092418v1.pdf
52. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;380(9842):651-659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
53. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016;388(10039):31-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
54. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide and their combination in severe asthma: a post-hoc analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):1308-1312. DOI: 10.1164/rccm.201903-0599LE
55. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-14140C.
56. Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! Eur Respir J. 2018;51(5):1800730; DOI: 10.1183/13993003.00730-2018
57. Attanasi M, Consilvio NP, Rapino D, Nicola MD, Scaparrotta A, Cingolani A, et al. Bronchial hyperresponsiveness to mannitol, airway inflammation and Asthma Control Test in atopic asthmatic children. Arch Med Sci. 2016;12(1):137-144. DOI: 10.5114/aoms.2016.57589
58. Karrasch S, Linde K, Rucker G, Sommer H, Karsch-Volk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. Thorax. 2017;72(2):109-116. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208704
59. Bannier MA, van de Kant KD, Jöbsis Q, Dompeling E. Biomarkers to predict asthma in wheezing preschool children. Clin Exp Allergy. 2015;45(6):1040-1050. DOI: 10.1111/cea.12460
60. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. Thorax. 2005;60(3):215-218. DOI: 10.1136/thx.2004.023374
61. Stern G, de Jongste J, van der Valk R, Baraldi E, Carraro S, Thamrin C, et al. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):293-300. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.010
62. Chang DV, Teper A, Balinotti J, Castro Simonelli C, Garcia-Bournissen F, Kofman C. Exhaled nitric oxide predicts loss of asthma control in children after inhaled corticosteroids withdrawal. Pediatr Pulmonol. 2019;54(5):537-543. DOI: 10.1002/ppul.24268
63. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2018;73(12):1110-1119. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211540
64. Syk J, Malinovschi A, Johansson G, Unden AL, Andreasson A, Lekander M, et al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(6):639-648.e1-8. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.07.013
65. Yuan Y, Li B, Huang M, Peng X, Zhao W, Ye Y, et al. Fractional exhaled nitric oxide was not associated with the future risk of exacerbations in Chinese asthmatics: a non-interventional 1-year real-world study. J Thorac Dis. 2019;11(6):2438-2447. DOI: 10.21037/jtd.2019.05.47
66. Shrimanker R, Pavord I, Price R, Bradford E, Keene O, Yancey S. Fractional exhaled nitric oxide and the peripheral blood eosinophil count as biomarkers of the response to mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:A5964. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A5964

67. Bjerregaard A, Laing IA, Backer V, Sverrild A, Khoo SK, Chidlow G, et al. High fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophils are associated with an increased risk of future virus-induced exacerbations: a prospective cohort study. Clin Exp Allergy. 2017;47(8):1007-1013. DOI: 10.1111/cea.12935
68. Wang Z, Pianosi P, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. Comparat Effectiveness Rev. 2017;197(18). DOI: 10.23970/AHRQEPCCER197.
69. Kuo CR, Spears M, Haughney J, Smith A, Miller J, Bradshaw T, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. Respir Med. 2019;155:54-7. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.010
70. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma [En línea]. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2019. Disponible en: https://ginasthma.org/severeasthma/
71. Nerpin E, Olivieri M, Gislason T, Olin AC, Nielsen R, Johannessen A, et al. Determinants of fractional exhaled nitric oxide in healthy men and women from the European Community Respiratory Health Survey III. Clin Exp Allergy. 2019;49(7):969-979.
72. Donnelly J, Cowan DC, Yeoman DJ, Lucas SJ, Herbison GP, Thomas KN, et al. Exhaled nitric oxide and pulmonary artery pressures during graded ascent to high altitude. Respiratory physiology & neurobiology. 2011;177(3):213-217. DOI: 10.1111/cea.13394
73. McDowell KM. Recent diagnosis techniques in pediatric asthma: impulse oscillometry in preschool asthma and use of exhaled nitric oxide. Immunol Allergy Clin North Am. 2019;39(2):205-219. DOI: 10.1016/j.iac.2018.12.002
74. Gabriele C, de Benedictis FM, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements in the first 2 years of life: methodological issues, clinical and epidemiological applications. Ital J Pediatr. 2009;35(1):21. DOI: 10.1186/1824-7288-35-21
75. Zhang J, Sun Y, Liu M, Sun C, Tian L. Predictive and diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide in patients with chronic rhinosinusitis. Med Sci Monit. 2019;25:150-6. DOI: 10.12659/MSM.913295
76. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(1):42-46. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00473.x
77. 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(8):912-930. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST
78. Mattes Joerg, Storm-van's Gravesande KS, Moeller C, Moseler M, Brandis M, Kuehr J. Circadian variation of exhaled nitric oxide and urinary eosinophil protein X in asthmatic and healthy children. Pediatr Res. 2002;51(2):190-194. DOI: 10.1203/00006450-200202000-00011
79. Gochicoa-Rangel L, Rojas-Cisneros F, Miguel-Reyes JL, Guerrero-Zuniga S, Mora-Romero U, Maldonado-Mortera AK, et al. Variability of FeNO in healthy subjects at 2240 meters above sea level. J Clin Monit Comput. 2015;30:445-449. DOI: 10.1007/s10877-015-9737-0
80. Antosova M, Bencova A, Psenkova A, Herle D, Rozborilova E. Exhaled nitric oxide - circadian variations in healthy subjects. Eur J Med Res. 2009;14(Suppl 4):6-8. DOI: 10.1186/2047-783X-14-S4-6
81. Hacken NH, van der Vaart H, van der Mark TW, Koëter GH, Postma DS. Exhaled nitric oxide is higher both at day and night in subjects with nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(3):902-907. DOI: 10.1164/ajrccm.158.3.9712021
82. Morris NH, Carroll S, Nicolaides KH, Steer PJ, Warren JB. Exhaled nitric oxide concentration and amniotic fluid nitrite concentration during pregnancy. Eur J Clin Invest. 1995;25(2):138-1341. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1995.tb01539.x
83. Lipworth BJ, Jabbal S. Un-diagnosing persistent adult asthma. Eur Respir J. 2017;50(5):1701433. DOI: 10.1183/13993003.01433-2017
84. Clearie KL, McKinlay L, Williamson PA, Lipworth BJ. Fluticasone/salmeterol combination confers benefits in people with asthma who smoke. Chest. 2012;141(2):330-338. DOI: 10.1378/chest.11-0392
85. Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M, et al. Exhaled nitric oxide after b2-agonist inhalation and spirometry in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(3):940-944. DOI: 10.1164/ajrccm.159.3.9805044
86. Wong V, Lerner E. Nitric oxide inhibition strategies. Future Sci OA. 2015;1(1):FSO35. DOI: 10.4155/fso.15.35

87. Brozek GM, Jankowski M, Zejda JE. Acute respiratory responses to the use of e-cigarette: an intervention study. Sci Rep. 2019;9(1):6844. DOI: 10.1038/s41598-019-43324-1
88. Lappas AS, Tzortzi AS, Konstantinidi EM, Teloniatis SI, Tzavara CK, Gennimata SA, et al. Short-term respiratory effects of e-cigarettes in healthy individuals and smokers with asthma. Respirology. 2018;23(3):291-297. DOI: 10.1111/resp.13180
89. Marini S, Buonanno G, Stabile L, Ficco G. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;278(1):9-15. DOI: 10.1016/j.taap.2014.04.004
90. Dressela H, de la Motte D, Reichert J, Ochmanna U, Petrua R, Angerera P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. Respir Med. 2008;102(7):962-969. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.02.012
91. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2341-2351. DOI: 10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00
92. Arnold RJ, Massanari M, Lee TA, Brooks E. A review of the utility and cost effectiveness of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in asthma management. Manag Care. 2018;27(7):34-41. Disponible en: https://www.managedcaremag.com/linkout/2018/7/34
93. Brooks EA, Massanari M. Cost-effectiveness analysis of monitoring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in the management of asthma. Manag Care. 2018;27(7):42-48. Disponible en: https://www.managedcaremag.com/linkout/2018/7/42
94. Brooks EA, Massanari M, Hanania NA, Weiner DJ. Cost-effectiveness of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in predicting response to omalizumab in asthma. Clinicoecon Outcomes Res. 2019;11:301-307. DOI: 10.2147/CEOR.S177207
95. Sabatelli L, Seppälä U, Sastre J, Crater G. Cost-effectiveness and budget impact of routine use of fractional exhaled nitric oxide monitoring for the management of adult asthma patients in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):89-97. DOI: 10.18176/jiaci.0103
96. Bakirtas A. Diagnostic challenges of childhood asthma. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(1):27-33. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000338
97. Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Godfrey S, Bar-Yishay E, Springer C. Exhaled nitric oxide and asthma in young children. Pediatr Pulmonol. 2001;32(4):308-313. DOI: 10.1002/ppul.1124 95.
98. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, de Jongste JD, Pijnenburg MWH, et al. Measurementes of exhaled nitric oxide in healty subjects age 4 to 17. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1130-1136. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.020
99. Gabriele C, Nieuwhof EM, van der Wiel EC, Hofhuis W, Moll HA, Merkus PJ, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. Pediatr Res. 2006;60(4):461-465. DOI: 10.1203/01.pdr.0000238242.39881.64
100. Wildhaber JH, Hall GL, Stick SM. Measurements of exhaled nitric oxide with the single-breath technique and positive expiratory pressure in infants. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):74-78. DOI: 10.1164/ajrccm.159.1.9805021
101. Meyts I, Proesmans M, van Gerven V, Hoppenbrouwers K, de Boeck K. Tidal off-line exhaled nitric oxide measurements in a pre-school population. Eur J Pediatr. 2003;162(7-8):506-510. DOI: 10.1007/s00431-003-1215-x
102. van der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, van der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. Pediatr Pulmonol. 2014;49(3):291-295. DOI: 10.1002/ppul.22796. Epub 2013 Mar 26

Chiesi

Combinación **TRI**ple fija **extrafina**, capaz de tratar todo el árbol bronquial,[1] reduciendo las exacerbaciones y mejorando la función pulmonar[2,3]





Combinación TRIple fija extrafina,
Ahora disponible también para sus pacientes con **asma.**[4]



Trimbow®

ASMA / EPOC

Beclometasona/Formoterol/Glicopirronio*
Reg. No. 035M2018 SSA IV
100 µg/6 µg/12.5 µg

Tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes a partir de los 18 años, que no están adecuadamente controlados con una **combinación de agonista beta 2** de acción prolongada y **corticoesteroide inhalado en dosis media** y que han experimentado una o más exacerbaciones asmáticas en el año anterior[4]

1. Singh et al., International Journal of COPD 2017; 12: 2917-2928; 2. Singh et al., Eur Respir J 2020; https://doi.org/10.1183/13993003.00479-2020;
3. Virchow et al., Lancet 2019; 394:1737– 4. IPP Trimbow® 100/6/12.5µg aerosol para inhalación.

Material exclusivo para el profesional de la salud . Aviso No. 223300202C9432