

# Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



# Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



**EUSKO JAURLARITZA**  
**GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2014

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª marzo 2014

Tirada: 100 ejemplares

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.  
Costa, 12-14, 7.ª - 48010 Bilbao

Impresión: ONA Industria Gráfica, S.A.  
Polígono Agustinos, c/ F – 31013 Pamplona

NIPO: 680-14-071-7 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Depósito legal: VI 339-2014

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

**Ibargoyen-Roteta Nora, Etxeandia-Ikobaltzeta Itziar, Etxeberria-Agirre Arritxu, Rotaache-del-Campo Rafa, Aldasoro-Arias Ane, Callén-Blecua Maite, Villar-Álvarez Marian, Irizar-Aramburu María Isabel, Elorz-Lambarri J. Javier, Galardi-Andonegui Elena, Lizarraga-Azparren Miguel Ángel.** Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.** OSTEBA.



## Índice de autores

**Nora Iburgoyen Roteta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/ Eusko Jaurlaritzza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Itziar Etxeandia Ikobaltzeta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/ Eusko Jaurlaritzza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Rafa Rotaecche del Campo.** Centro de Salud Alza (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Alza (Gipuzkoa).

**Arritxu Etxeberria Agirre.** Centro de Salud Hernani (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Hernani (Gipuzkoa).

**María Isabel Irizar Aranburu.** Centro de Salud Idiazabal (Comarca Gipuzkoa Mendebalde). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Idiazabal (Gipuzkoa).

**Javier Elorz Lambarri.** Hospital de Basurto. Servicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Bilbao (Bizkaia).

**Elena Galardi Andonegui.** Centro de Salud Bidebieta (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Bidebieta (Gipuzkoa).

**Miguel Ángel Lizarraga Azparren.** Centro de Salud Erandio (Comarca Uribe). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Erandio (Bizkaia).

**Marian Villar Álvarez.** Hospital de Basurto. Servicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Bilbao (Bizkaia).

**Ane Aldasoro Ruiz.** Hospital Donostia. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Donostia (Gipuzkoa).

**Maite Callén Blecu.** Centro de Salud Bidebieta (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Bidebieta (Gipuzkoa).

**Marisa Merino Hernández.** Dirección Médica (Comarca Gipuzkoa Mendebalde). Servicio Vasco de Salud – Osakidetza. Donostia (Gipuzkoa).

## Revisión del Informe

La revisión externa de este informe ha sido realizada por:

**Dr. Jose Javier Korta Murua.** *Jefe de Sección de Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. Donostia-San Sebastián.* Profesor Asociado. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Odontología, Unidad Docente de San Sebastián, UPV/EHU. Donostia-San Sebastián.

**Dra. Romina Brignardello Petersen.** Docente Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Santiago de Chile (Chile). Estudiante de doctorado del Instituto de políticas, manejo y evaluación en salud, Universidad de Toronto. Toronto (Canadá).

Los comentarios recibidos por parte de los revisores externos han sido incorporados en la medida en la que esto ha sido posible.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Lorea Galnares, por su ayuda en el diseño de la estrategia de búsqueda, a Mainer Mateos, por resolver las dificultades metodológicas y estadísticas encontradas en la elaboración de este informe y a Rosana Fuentes, por su ayuda a la hora de gestionar los trámites administrativos requeridos.

## Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: **Nora Ibarгойen Roteta** (Osteba).

Coordinación y Gestión administrativa: **Rosana Fuentes Gutiérrez** (Osteba).



Edición y difusión: **Asun Gutiérrez Iglesias** y **Ana Belén Arcellares Díez** (Osteba).

Este documento completo está disponible en

[http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba\\_publicacion/es\\_def/adjuntos/medFeno\\_asmaniño.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba_publicacion/es_def/adjuntos/medFeno_asmaniño.pdf)

**Autora para correspondencia**

n-ibargoyen@ej-gv.es. Nora Ibarгойen



# Índice

<b>Abreviaturas</b>	13
<b>Resumen estructurado</b>	15
<b>Laburpen egituratua</b>	19
<b>Structured summary</b>	23
<b>I. Introducción</b>	27
I.1. Antecedentes	27
I.2. Medición de la FeNO	33
I.3. Factores modificadores de la FeNO	36
I.4. Interpretación de los resultados	37
I.5. Alcance de la consulta técnica	40
<b>II. Objetivos</b>	41
II.1. Objetivo general	41
II.2. Objetivos específicos	41
<b>III. Metodología</b>	43
III.1. Definición de las preguntas en formato PICO	43
III.2. Valoración de la importancia de los desenlaces	44
III.3. Estrategias de búsqueda y fuentes de información consultadas	44
III.4. Criterios de selección de las revisiones y estudios originales	45
III.5. Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia	46
<b>IV. Resultados</b>	49
IV.1. Resultados para la Pregunta 1: ¿la medición de la FeNO en niños pequeños con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en la edad escolar?	50
IV.2. Resultados para la Pregunta 2: ¿cuál es la utilidad de la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma en niños mayores de cinco años con síntomas sugestivos de la enfermedad?	54

IV.3. Resultados para la Pregunta 3: ¿cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con GCI en niños mayores de 5 años?	58
<b>V. Contextualización</b>	63
V.1. Valoración del impacto económico	63
V.2. Aspectos organizativos	63
<b>VI. Conclusiones</b>	65
<b>VII. Referencias</b>	67
<b>VIII. Anexos</b>	79
Anexo VIII.1. Estrategias de búsqueda	79
Anexo VIII.2. Evaluación de la calidad de GPCs	84
Anexo VIII.3. Pregunta 2	86
Anexo VIII.4. Pregunta 3	101

# Abreviaturas

AETSA:	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
AGREE:	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AMSTAR:	Assessment of Multiple Systematic Reviews
ATS:	American Thoracic Society
BEIE:	Broncoespasmo inducido por ejercicio
CAPV:	Comunidad Autónoma del País Vasco
CEBM:	Centre for Evidence Based Medicine
CRD:	Centre for Review and Dissemination
CTS:	Canadian Thoracic Society
DR:	Diferencia de Riesgo
DM:	Diferencia de Medias
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECRI:	Emergency Care Research Institute
EFW:	Sibilancias frecuentes precoces
EFPW:	Sibilancias frecuentes persistentes
EW:	Sibilancias precoces
EPW:	Sibilancias persistentes
ERS:	European Respiratory Society
FeNO:	Fracción exhalada de Óxido Nítrico
FEM:	Flujo Expiratorio Máximo
FEV1:	Forced Expiratory Volume in one second
FP:	Falso Positivo
FN:	Falso Negativo
GCI:	Glucocorticoides inhalados
GEMA:	Guía Española sobre el Manejo del Asma
GIN:	Guidelines International Network

GINA:	Global Initiative for asthma
GPC:	Guía de Práctica Clínica
GRADE:	Grupo de trabajo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%
ICON:	International Consensus on Pediatric asthma
IgE:	Inmunoglobulina E
iSAAC:	International Study for Asthma and Allergies in childhood
IPA:	Índice Predictivo de Asma
INF- $\gamma$ :	Interferón gamma
JADAD:	Sistema de puntuación de calidad de Jadad
NAEPP:	National Asthma Education and Prevention Program
NGC:	National Guideline Clearinghouse
NO:	Óxido nítrico
ONS:	Óxido nítrico sintasa
OR:	Odds Ratio
PICO:	Paciente/Intervención/Comparación/Outcomes
PC <sub>20</sub> :	Concentración de metacolina que provoca la caída del 20% del FEV1
QUADAS:	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RM:	Respiraciones múltiples
RIC:	Rango Intercuartílico
RS:	Revisión Sistemática
SBOL:	Single-breath on-line measurement
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
VP:	Verdadero Positivo
VPP:	Valor Predictivo Positivo
VPN:	Valor Predictivo Negativo
VN:	Verdadero Negativo

# Resumen Estructurado

**Título:** Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma.

**Autores:** Ibargoyen N, Etxeandia I, Rotaeche del Campo R, Etxeberria A, Irizar MI, Elorz JJ, Galardi E, Lizarraga MA, Villar M, Aldasoro A, Callén M, Merino M.

**Tecnología:** Diagnóstico/Tratamiento

**Palabras clave MeSH:** asthma, wheezing, nitric oxide

**Otras palabras clave:** exhaled nitric oxide, FeNO

**Fecha:** octubre 2013

**Páginas:** 106

**Referencias:** 117

**Lenguaje:** castellano y resumen en castellano, euskera e inglés

**D.L.:** VI 20-2014

## Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la adolescencia y su diagnóstico se basa en la clínica. Sin embargo, en la población infantil las sibilancias episódicas y la tos son muy comunes, especialmente en niños menores de 3 años. Por ello, algunos autores piensan que la adición de medidas objetivas a los algoritmos de predicción puede ayudar a apoyar el diagnóstico de asma en esta población.

Entre las posibles medidas objetivas se encuentra la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). Varios estudios han demostrado que existe asociación entre la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias con el aumento del nivel de la FeNO, por lo que algunos autores sugieren que su medición en niños con síntomas de asma podría ayudar a apoyar el diagnóstico. Por otro lado, se ha demostrado que los niveles de la FeNO disminuyen de forma dosis dependiente tras recibir tratamiento con corticoides y que éstos aumentan con la retirada del mismo, por lo que se considera que su medición puede ser útil para guiar el tratamiento con corticoides inhalados en niños con asma.

## Objetivos

Los objetivos de este informe son determinar la utilidad de la medición de la FeNO en el diagnóstico y monitorización del tratamiento con corticoides inhalados en el asma infantil mediante la identificación y evaluación de la calidad de la evidencia disponible.

## Metodología

Se han considerado tres preguntas clínicas relacionadas con la medición de la FeNO y el asma infantil, que han sido estructuradas siguiendo el formato PICO. Se ha realizado una búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPCs), revisiones sistemáticas (RSs) e informes de evaluación. Cuando ha sido necesario se ha realizado una búsqueda de estudios individuales desde el inicio o, en caso de haber identificado un informe o revisión que abordara la pregunta, desde la fecha en la que termina la búsqueda en el mismo.

La calidad de las GPCs se ha evaluado mediante el instrumento AGREE II y la de las RSs mediante el instrumento AMSTAR. Los estudios individuales han sido evaluados mediante checklist específicos para cada tipo de diseño de estudio (el *Risk of Bias de Cochane* para ECAs, el *Centre for Evidence Based Medicine* para estudios de tipo pronóstico, y el instrumento QUADAS II para los estudios de tipo diagnóstico). La calidad de la evidencia se ha evaluado siguiendo el sistema GRADE, y para ello se han definido los desenlaces relevantes y se ha valorado su importancia con una escala del 1 al 9 (de menos a más importante). La evidencia se ha sintetizado por desenlace y la calidad se ha valorado siguiendo los criterios establecidos por GRADE, que son: limitaciones en el diseño o la ejecución, resultados inconsistentes, ausencia de evidencia directa, imprecisión y sesgo de publicación, y cuando proceda la fuerza de la asociación, la presencia de un gradiente dosis-respuesta y la consideración de los potenciales factores de confusión. Para valorar la calidad global de la evidencia encontrada para cada pregunta se ha tenido en cuenta el nivel de evidencia del desenlace crítico de menor calidad.

**Análisis económico:** SÍ  NO **Opinión de Expertos:**  SI NO

## Resultados

Tras la búsqueda de GPCs, revisiones sistemáticas e informes, se seleccionaron cuatro GPCs, cuatro informes y una revisión Cochrane. La primera pregunta, sobre la utilidad de la medición de la FeNO en niños pequeños con sibilancias para predecir el diagnóstico de asma escolar, no fue considerada en ninguna de las guías, aunque uno de los informes identificaba el único estudio que ha sido finalmente seleccionado para responder a la misma. En este estudio se concluía que cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia, el OR de tener sibilancias a los 8 años de edad es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23). Sin embargo se ha considerado que la calidad de la evidencia es baja, debido a limitaciones en el diseño y a la imprecisión de los resultados.



Para la pregunta sobre la validez de la medición de la FeNO en el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años, se seleccionaron 10 estudios individuales de pacientes consecutivos. Tras el análisis de la evidencia se observa que para una probabilidad pretest del 48%, los falsos positivos y los falsos negativos son de 82 y 144, respectivamente, por cada 1.000 pacientes con síntomas en los que se determina el nivel de la FeNO. A pesar de partir de una evidencia de alta calidad, finalmente se considera que la calidad global de la evidencia es baja, debido a que la mayoría de los estudios incluidos se realizaron en adultos y no en niños y a la heterogeneidad estadística encontrada en las estimaciones globales de sensibilidad y especificidad.

Por último, en relación a la pregunta sobre la validez de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con GCI en niños mayores de 5 años, todas las guías e informes contemplan este aspecto, basándose los más recientes en una revisión Cochrane publicada en 2009. Esta revisión incluye estudios realizados tanto en adultos como en niños, pero para responder a esta pregunta se seleccionaron sólo los estudios realizados en niños. En esta revisión se concluye que la estrategia que utiliza la medición de la FeNO disminuye el número de pacientes con una o más exacerbaciones (DR -0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)) pero a expensas de utilizar una mayor dosis diaria final de corticoides inhalados (DM 140,8 µg (IC95% de 28,24 a 251,43)). Debido al riesgo de sesgos de los estudios incluidos y a la imprecisión del estimador de la dosis de GCIs final, se considera que la calidad global de la evidencia es baja.

### **Contextualización**

Casi todos los hospitales de nuestro contexto cuentan con un medidor de la FeNO portátil, aunque también hay hospitales que cuentan con medidores estáticos. Los cambios organizativos que requiere la implantación de estos medidores dependen del tipo de analizador, siendo el estático el que mayor grado de experimentación requiere. Sin embargo, también se trata del único que permite realizar determinaciones en niños no colaboradores.

### **Conclusiones**

La evidencia que existe para apoyar la utilización de forma rutinaria de la medición de la FeNO en la predicción y/o el diagnóstico de asma tanto en niños pequeños como mayores de 5 años es de baja calidad. En cuanto a la utilización de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con GCIs en niños con asma, la evidencia es controvertida y de baja calidad.



# Laburpen egituratua

**Izenburua:** Jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzea asma duten haurren diagnostikoan eta tratamenduan.

**Egileak:** Ibarгойen N, Etxeandia I, Rotaеhe del Campo R, Etxeberria A, Irizar MI, Elorz JJ, Galardi E, Lizarraga MA, Villar M, Aldasoro A, Callén M, Merino M.

**Teknologia:** Diagnostikoa/Tratamendua

**MeSH gako-hitzak:** asthma, wheezing, nitric oxide

**Beste gako-hitz batzuk:** exhaled nitric oxide, FeNO

**Data:** Urria 2013

**Orriak:** 106

**Erreferentziak:** 117

**Hizkuntza:** gaztelania; laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

**L.G.:** VI 20-2014

## Sarrera

Asma haurtzaroko eta nerabezaroko gaixotasun kronikorik ohikoena da, eta haren diagnosia klinikan oinarritzen da. Hala ere, txistu-antzeko hotsen gertaerak eta eztula oso arruntak dira haurrengan, batez ere 3 urte azpiko haurrengan. Horregatik, egile batzuen ustez lagungarria izan daiteke, asma diagnostikatzeko iragarpen-algoritmoez gain neurri objektiboak gehitzea biztanleria horretan.

Neurri objektibo horietako bat jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzea da. Zenbait azterketek erakutsi dute badagoela arnasbideen hantura eosinofilikoaren eta jariatutako oxido nitrikoaren frakzioaren arteko lotura. Hori dela eta, asma sintomak dituzten haurretan jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzeak diagnosian lagun dezakela uste da. Bestalde, frogatu egin da jariatutako oxido nitrikoaren frakzioaren mailek behera egiten dutela, hartutako kortikoide dosiaren arabera, eta gora egiten duela, kortikoideak kenduz gero. Horrenbestez, asma duten haurretan inhalaziozko kortikoidedun tratamendua bideratzeko frakzio horiek neurtzea baliagarritzat jotzen da.

## Helburuak

Txosten honen helburua honako hau da: jariatutako oxido nitrikoaren frakzio neurketak haurren asma diagnosian eta kortikoideen tratamenduaren gidaritzan duen erabilgarritasuna zehaztea, eskuragarri dagoen ebidentzia identifikatuz eta ebaluatuz.

## Metodologia

Jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzearekin eta haurren asmarekin erlazionatuta dauden eta PICO formatuari jarraikiz egituratu diren hiru galdera kliniko hartu dira kontuan. Praktika Klinikorako Gidak, berrikusketa sistematikoak eta ebaluazio-txostenak bilatu dira. Beharrezkoa izan denean, banakako ikerketak bilatu dira, hasieratik edo, galderari erantzuten zion txosten edo berrikusketaren bat identifikatu bada, horien bilaketa amaitzen den datatik hasita.

Praktika Klinikorako Giden kalitatea AGREE II tresnaren bidez ebaluatu da eta berrikusketa sistematikoak AMSTAR tresnaren bidez. Banakako ikerketak dagokien diseinu motaren arabera baieztapen-zerrenden bidez ebaluatu dira (*Cochran-en Risk of Bias-a* ausazko entsegu kontrolatuetarako; *Centre for Evidence Based Medicine-ena* pronostiko erako ikerketetarako eta QUADAS II tresna, diagnostiko erako ikerketetarako) Ebidentziaren kalitatea GRADE sistemari jarraikiz ebaluatu da, eta horretarako, emaitza esanguratsuak zeintzuk diren zehaztu dira. Emaitza hauen garrantzia 1 eta 9 arteko eskala baten bidez (garrantzi txikienetik handienera) balioetsi da. Ebidentzia emaitzen arabera laburbildu da eta kalitatea GRADE-ak zehaztutako hurrengo irizpideei jarraikiz aztertu da: diseinuaren edo exekuzioaren alborapenak, emaitza inkonsistenteak, ebidentzia zuzenik ez izatea, zehaztasun-eza eta argitalpen alborapenak, eta egoki den kasuetan baita asoziazio indarra, dosi-erantzun gradientea eta nahasketa eragin dezaketen faktoreak kontuan hartu diren. Galdera bakoitzarentzat aurkitutako ebidentziaren kalitate orokorra balioesteko, kalitate baxueneko emaitza kritikoaren ebidentzia-maila hartu da kontutan.

**Analisi ekonomikoa:** BAI (EZ)      **Adituen iritzia:** (BAI) EZ

## Emaitzak

Praktika Klinikorako Gidak, berrikusketa sistematikoak eta ebaluazio-txostenak bilatu ondoren, lau Praktika Klinikorako Gida, lau txosten eta Cochrane-en berrikusketa bat aukeratu ziren. Lehenengo galdera –Txistu-antzeko hotsak dituzten haur txikietan asmaren diagnosis iragartzeko jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzeak duen erabilgarritasuna zehaztea-, ez zen gida bakar batean ere aintzat hartu. Hala ere, txostenetako batek galdera horri erantzuteko hautatu den ikerketa bakarra identifikatu zuen. Ikerketa horretan ondorioztatzen zen jariatutako oxido nitrikoaren frakzioaren maila erreferentziatzko balioa baino 1,95 aldiz handiagoa bazen, 8 urterekin txistu-antzeko hotsak izateko

probabilitate-ratioa (odds ratio, OR) 1,57koa dela (%95eko konfiantza-tartea 1,10etik 2,23ra). Hala ere, ebidentziaren kalitatea baxutzat jo da diseinu mugen eta emaitzen zehazgabetasunen ondorioz.

5 urtetik gorako haurretan jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzeak asma diagnostikatzeko duen erabilgarritasunari buruzko galderari erantzuteko, 10 ikerketa original hautatu ziren. Ebidentziaren analisia egin ondoren, erreparatu zen, %48ko pretest probabilitaterako, positibo faltsuak eta negatibo faltsuak sintomadun 1.000 pazienteko 82 eta 144 zirela, hurrenez hurren. Kalitate handiko ebidentziarekin hasi izan arren, amaieran ebidentziaren kalitate orokorra baxutzat jotzen da, kontuan hartutako ikerketa gehienak heldueetan burututakoak baitira eta ez haurretan, eta sentsibilitatearen eta espezifikotasunaren kalkuluek heterogeneotasun estatistikoa erakusten dutelako dutelako.

Bukatzeko, 5 urtetik gorako haurretan jariatutako oxido nitrikoaren frakzioa neurtzeak inhalaziozko glukokortikoideen (GCI) tratamendua gidatzeko duen erabilgarritasunari buruzko galderari erantzuteko ebidentzia gida eta txosten guztiek jasotzen dute. Berriek 2009. urtean argitaratutako Cochran-en berrikusketa bat dute oinarri. Bertan, helduetan nahiz haurretan egindako azterketak hartzen dira aintzat, baina galdera horri erantzuteko, haurretan soilik egindako ikerketak hautatu ziren. Berrikusketa horretan adierazten da jariatutako oxido nitrikoaren frakzio-neurketa erabiltzen duen estrategiak murriztu egiten duela okerrera behin edo behin baino gehiagotan egiten duten pazienteen kopurua (AD-0,063 (%95eko konfiantza-tartea 0,124tik 0,002ra)), baina handitu egiten duela inhalaziozko kortikoideen eguneko dosia (AD 140,8 µg (%95eko konfiantza-tartea 28,24tik 251,43ra)). Kasu honetan ere, ebidentzia orokorraren kalitatea baxutzat jotzen da, kontuan hartutako ikerketen alborapen-arriskuen ondorioz eta inhalaziozko glukokortikoideen eguneko dosiaren kalkuluan erabilitako neurketa zehazgabeen ondorioz.

## **Testuinguruan jartzea**

Gure testuinguruko ia ospitale guztiek dute jariatutako oxido nitrikoaren frakzioaren neurgailu eramangarri bat, baina neurgailu estatikoak dituzten ospitaleak ere badaude. Neurgailu horiek ezartzeko egin behar diren antolaketa-aldaketak analizatzaile motaren arabera dira. Bietatik, neurgailu estatikorako behar da esperimendazio-maila handiena. Hala ere, neurgailu hori ere da, laguntzen ez duten haurretan neurketak egitea baimentzen duen bakarra.

## **Ondorioak**

Haur txiki nahiz bost urtetik gorakoetan, asma iragartzeko edota diagnostikatzeko, jariatutako oxido nitrikoaren frakzioen neurketa erabiltzea eusten duen ebidentzia kalitate baxukoa da. Asma duten haurretan neurketa hau inhalaziozko kortikoideen tratamendua gidatzeko erabiltzea aztertzen duen ebidentzia eztabaidagarria eta kalitate baxukoa da ere.

# Structured summary

**Title:** Measurement of the fraction of exhaled nitric oxide in the diagnosis and treatment of asthmatic children.

**Authors:** Ibarгойen N, Etxeandia I, Rotaeche del Campo R, Etxeberria A, Irizar MI, Elorz JJ, Galardi E, Lizarraga MA, Villar M, Aldasoro A, Callén M, Merino M.

**Technology:** Diagnosis/Treatment

**Key words *MeSH*:** asthma, wheezing, nitric oxide

**Other keywords:** exhaled nitric oxide, FeNO

**Date:** October 2013

**Pages:** 106

**References:** 117

**Language:** Spanish with a Spanish, Basque and English summary

**Legal Deposit:** VI 20-2014

## Introduction

Asthma is a chronic disease more frequent during infancy and adolescence and its diagnosis is based on the clinical examination. However, episodic wheezing and coughing are very common in infants, especially in children under three years of age. For this reason, some authors believe that the addition of objective measures to prediction algorithms may help to support the diagnosis of asthma in that population.

Possible objective measures include the measurement of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO). Several studies have shown that there is an association between the airways' eosinophilic inflammation and the increase in the FeNO level. Some authors suggest that measuring this parameter in children with asthma symptoms might be helpful supporting its diagnosis. On the other hand, it has been demonstrated that the FeNO level decreases in a dose-dependent way after receiving treatment with corticosteroids and that it increases when the treatment is withdrawn. For this reason, it is considered that FeNO measurement may be useful in order to guide the treatment with inhaled corticosteroids in asthmatic children.

## Objectives

The aim of this report is to determine the usefulness of the measurement of FeNO in the diagnosis and monitoring of treatment with inhaled corticosteroids in children with asthma through the identification and the assessment of the quality of the available evidence.

## Methodology

Three clinical questions related to the measurement of FeNO and infant asthma were considered. These questions were structured in accordance with the PICO format. A search of Clinical Practice Guidelines (CPGs), systematic reviews (SRs) and assessment reports was made. When necessary, a search of individual studies was made from the beginning, or, when a report or review that dealt with the question was identified, from the date on which the search in those documents had concluded.

The CPGs quality was assessed using the AGREE II instrument and the quality of SRs using the AMSTAR instrument. Individual studies were assessed by means of specific checklists for each type of study design (the *Cochrane's Risk of Bias* for RCT, the checklist of the *Centre for Evidence Based Medicine* for prognostic studies and the QUADAS II instrument for diagnostic studies). The quality of the evidence was evaluated following the GRADE system, and for this reason the relevant outcomes were defined and their importance was rated on a scale of 1 to 9 (from least to greatest importance). The evidence was summarised for each outcome and the quality of the evidence was assessed considering the following criteria established by GRADE: limitations in the study design or execution, inconsistent results, absence of direct evidence, imprecision and publication bias. Where appropriate, the strength of association, the presence of any dose-response gradient and the consideration of potential confounding factors were also considered. In order to assess the overall quality of the evidence for each question, the level of evidence of the critical outcome of the lowest quality was taken into account.

**Economic analysis:** YES  **NO**  **Expert opinion:**  YES  NO

## Results

Following the search of CPGs, systematic reviews and reports, four CPGs, four assessment reports and a Cochrane SR were selected. The first question, on the usefulness of FeNO measurement in small children with wheezing problems in order to predict the diagnosis of asthma at school-age, was not considered in any of the guidelines, although one of the assessment reports had identified the only study that we finally selected to answer to the aforementioned question. This study concluded that when the level of FeNO is 1.95 times greater than the reference value, the OR of wheezing at eight years of age is 1.57 (95% CI 1.10 to 2.23). Nevertheless, due to study design limitations and imprecision of the results, the quality of the evidence is considered low.



For the question on the FeNO measurement validity in the diagnosis of asthma in children aged over five, 10 individual studies of consecutive patients were selected. Following an analysis of the evidence, it is observed that for a pre-test probability of 48%, false positives and false negatives are 82 and 144, respectively, for every 1,000 patients with symptoms in which the FeNO level is determined. Even if the quality of the evidence was considered of high quality at the beginning of the process, finally the overall quality was considered low, due to indirectness, with most of the included studies carried out on adults and not on children, and to the statistical heterogeneity found in the overall estimates of sensitivity and specificity.

Lastly, with regard to the efficacy of the FeNO measurement to guide treatment with inhaled corticosteroids (ICS) in children aged over five, all the guidelines and reports include this aspect-the most recent of these based on the Cochrane SR published in 2009. This review includes studies made on adults and children, but in order to answer to this question only the studies carried out on children were selected. This review concludes that the strategy that uses the FeNO measurement decreases the number of patients with one or more exacerbations (RD -0.063 (IC95% of -0.124 to 0.002)), but at the expense of using a larger final daily dose of ICS (MD 140.8 µg (IC 95% of 28.24 to 251.43)). Due to the risk of bias in the included studies and to the imprecision of the estimator to measure the final daily dose of ICS, the overall quality of the evidence was considered low.

### **Contextualisation**

Almost all the hospitals in our context have a portable FeNO measuring device, although there are also hospitals that have stationary analysers. The organisational changes that require the implementation of these devices depend on the type of analyser. The stationary analyzer is the one that requires the highest level of experience. However, it is also the only one that allows performing those measurements in non-collaborating children.

### **Conclusions**

The existing evidence to support the routine use of FeNO measurement to predict and/or diagnose asthma both in small children and in children aged more than five is of low quality. With regard to the use of FeNO measurement to guide the treatment with ICS in asthmatic children, the evidence is controversial and of low quality.

*A propuesta de la Subdirección General de Alta Inspección y Cartera de Servicios se ha incluido en el Convenio de colaboración para el desarrollo del Plan de Calidad para el SNS en materia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias el proyecto «Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma».*

*De forma específica y con el fin de tomar decisiones dirigidas a la inclusión de esta prestación en la Cartera de Servicios, se pretende conocer la evidencia científica sobre la utilidad de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años así como en su capacidad para predecir asma en la edad escolar en niños pequeños sibilantes. También se pretende conocer la evidencia científica disponible sobre la utilidad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con corticoides en niños con asma.*

*Con vistas a la inclusión se pregunta si existe evidencia científica sobre la Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma.*

# I. Introducción

## I.1. Antecedentes

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) (1) define el asma como inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. Recientemente, el *International Consensus on pediatric asthma* (2) ha definido el asma como un trastorno crónico inflamatorio asociado con una obstrucción variable del flujo aéreo e hiperrespuesta bronquial, que se presenta con episodios recurrentes de sibilancias, tos, disnea y opresión en el pecho.

### Prevalencia del asma en la edad infantil

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia que en nuestro medio afecta aproximadamente al 5% de los adultos (3) y a alrededor del 10% de los niños (4), siendo además la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y la adolescencia.

Según la fase III del estudio ISAAC realizada entre los años 2001-2002 (*Internacional Study of Asthma and Alergies in Childhood*) (5-6), la prevalencia actual de asma, definida como síntomas en el último año, en los niños de 6 a 7 años de edad es de 8,5% y 12,2% en Gipuzkoa y Bizkaia, y de 12,8% y 13,8% en el grupo de 13 a 14 años, respectivamente. Este último colectivo es especialmente vulnerable, puesto que presenta un mayor riesgo de mortalidad y de formas graves de la enfermedad.

### Antecedentes familiares y personales de enfermedad atópica

Numerosos estudios han demostrado el papel que tienen los factores genéticos en el desarrollo de asma, sobre todo en el asma infantil. En una revisión narrativa con 33 estudios (7) se muestra que los antecedentes familiares de asma y atopia se asocian de forma consistente con el desarrollo de asma, señalando que los antecedentes parentales de asma aumentaban el

riesgo de desarrollar la enfermedad (OR entre 1,5 y 9,7) sobre todo cuando tanto la madre como el padre la padecían.

Las pruebas epidemiológicas disponibles sugieren que la proporción de asma atribuible a la presencia de antecedentes personales de atopia oscila entre el 50% y 80% (8). De hecho, existen estudios que valoran el papel de la rinitis (9), la dermatitis atópica (10-11) la alergia alimentaria y la sensibilización a alérgenos (11-16) en el desarrollo futuro de asma.

## El diagnóstico de asma en niños

El diagnóstico de asma se puede basar en la presencia de síntomas y signos característicos (falta de aire, sibilancias, tos, opresión torácica), generalmente episódicos, con empeoramiento nocturno o de madrugada y que pueden ser producidos por múltiples desencadenantes, como el ejercicio, virus, alérgenos (ácaros, pólenes o epitelio animal) y algunos contaminantes ambientales, entre otros. Sin embargo, como estos síntomas y signos no son específicos de asma, pueden ser necesarias pruebas objetivas (espirometría, variabilidad del FEM, etc.) para apoyar el diagnóstico de la enfermedad (17). En la anamnesis deben valorarse los factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y cuestionarse el diagnóstico si ésta no es adecuada.

En cuanto a la exploración física, las sibilancias son el signo más característico, si bien no son específicas de asma y a veces pueden no aparecer, incluso en las crisis graves.

El diagnóstico de asma en niños presenta una mayor dificultad, porque los sibilantes episódicos y la tos son síntomas muy comunes, especialmente en niños menores de 3 años. En este grupo de niños el asma no presenta una patogénesis uniforme, existiendo la posibilidad de clasificar el tipo de asma según varios criterios de tipo clínico, inflamatorio y relacionados con factores desencadenantes (18), aunque existen múltiples estudios que han demostrado que los antecedentes personales y familiares de atopia aumentan el riesgo de pertenecer asma de tipo atópico (9-16;19-20).

Desde el punto de vista clínico sería muy útil disponer de un «índice de riesgo» que permitiera identificar aquellos niños con mayor probabilidad de desarrollar asma atópica (21). En la actualidad se dispone de varios índices (22,23), entre los que se encuentran el índice de Castro-Rodríguez (IPA) (22), modificado recientemente (24), y el desarrollado por Kurukulaaratchy RJ en 2003 (23). En ambos casos se trata de índices que han mostrado problemas de aplicabilidad, ya que no fueron validados en poblaciones diferen-

tes a las originales. Recientemente se han propuesto nuevos índices, uno de ellos de alto interés ya que propone un índice de clasificación de riesgo muy sencillo basado en la frecuencia de sibilancias (EW, EFW, EPW, EFPW) (25) y que puede ser muy útil cuando no se disponen de datos suficientes para la aplicación del IPA.

Pruebas de función pulmonar: espirometría y flujo espiratorio máximo

### *Espirometría*

La medición de la función pulmonar, sobre todo la reversibilidad de la obstrucción, sirve para confirmar el diagnóstico de asma. Se trata de una prueba con una alta especificidad pero baja sensibilidad, por lo que la presencia de un resultado negativo obliga a seguir investigando, mientras que un resultado positivo en un contexto clínico compatible permite estar bastante seguros del diagnóstico. Para la realización de esta prueba se necesita la colaboración del paciente, aunque se ha demostrado que se puede realizar a partir de los tres años de edad (26-30).

### *Flujo espiratorio máximo (FEM)*

Dentro de un contexto clínico de sospecha de asma y en ausencia de espirometría, la prueba del FEM puede ser útil, ya que una variabilidad en el FEM superior al 20% apoya el diagnóstico de asma. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de una prueba con baja sensibilidad y alta especificidad (31-33).

Pruebas de hiperrespuesta bronquial

La hiperrespuesta bronquial es la constatación de una sensibilidad anormal de las vías aéreas evidenciada por el aumento anormal de la limitación del flujo aéreo tras la exposición a un estímulo. Es una de las características fisiopatológicas del asma, aunque no es exclusiva de esta enfermedad.

En el estudio de hiperrespuesta bronquial se valora la respuesta bronquial a distintos estímulos, que pueden ser inespecíficos (metacolina, adenosina o el ejercicio) o específicos (alérgenos, aspirina...). Los estímulos también se pueden clasificar en directos (metacolina, histamina...) o indirectos (ejercicio, manitol), dependiendo si actúan directamente sobre los receptores del músculo liso bronquial o si estimulan la liberación de mediadores o neurotransmisores para generar broncoconstricción (34).

### *Test de metacolina*

Se trata del test más utilizado. Es un test muy sensible, y su negatividad casi permite excluir de manera razonable el asma como causa de las manifestaciones clínicas que presente en aquel momento el sujeto explorado. Sin embargo, su positividad tiene un discreto valor predictivo para asma. Por el contrario, se considera que la respuesta positiva a un test indirecto (adeno-sina o ejercicio) es muy específica para el asma.

La metacolina se administra a concentraciones crecientes mediante un nebulizador. La concentración de metacolina que provoca la caída del 20% del FEV1 se denomina PC<sub>20</sub>, y, generalmente, se toma como punto de corte una PC<sub>20</sub> de < 8mg/ml (35).

### *Prueba de provocación con ejercicio*

El ejercicio es un desencadenante inespecífico de asma, por lo que se puede utilizar para medir la limitación variable del flujo aéreo característica del asma (17). En niños se puede realizar el «test de carrera libre», que considera como anormal una disminución del FEV1 post-ejercicio del 10% (36). Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un test con una baja sensibilidad (26%) y alta especificidad (99%) (37), y que se trata de una prueba que puede provocar una crisis de asma, por lo que deben estar disponibles los medios para un inmediato tratamiento por si fuera necesario.

### Prueba del Prick test/ Medición de IgE específica

La asociación entre sensibilización alérgica y asma es dependiente de la edad, observándose que la mayoría de los niños que se sensibilizan a aeroalergenos en los 3 primeros años de la vida desarrollan asma más tarde; sin embargo, los que se sensibilizan después de los 8-10 años tienen el mismo riesgo de desarrollar asma que los que no se sensibilizan (1). La sensibilización a alimentos es el primer marcador de atopia en la infancia (huevo y leche el primer año de vida), y la sensibilización a neumoaergenos suele ser posterior (13).

## Clasificación del asma

El nivel de gravedad del asma depende de los síntomas (número de crisis y situación entre las crisis, fundamentalmente tolerancia al ejercicio y

síntomas nocturnos), la necesidad de broncodilatador de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria. En niños, en los que muchas veces no es posible realizar un estudio de la función pulmonar, se clasifica la gravedad exclusivamente de acuerdo con la sintomatología, definiéndose dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presenten; el asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave (38). Estas diferencias son más importantes en el lactante y preescolar (normalmente hasta los 5 años de edad), afectando principalmente a la valoración de la gravedad, al grado de control, la evolución y el tratamiento (38).

El control del asma se da cuando se cumplen los objetivos del tratamiento y las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo. GINA recomienda valorar la clasificación del asma según el grado de control de la enfermedad, dado que el nivel de gravedad no predice bien la respuesta al tratamiento. La utilización de la clasificación antigua sólo se recomienda a efectos de investigación y en el momento del diagnóstico, previo al tratamiento.

## Por qué se considera la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico en el asma

Se ha descrito en la literatura (39) que la medición del nivel de la FeNO puede utilizarse para ayudar a:

- Valorar la etiología de los síntomas respiratorios.
- Identificar asma de tipo eosinófilo.
- Valorar la respuesta potencial o la no respuesta al tratamiento anti-inflamatorio, sobre todo a GCIs.
- Establecer un nivel de la FeNO basal cuando el paciente está estable para monitorizar de forma posterior el asma crónico persistente.
- Guiar en el tratamiento anti-inflamatorio del asma (step-down or up o discontinuación de tratamiento).
- Asistir en la evaluación de la adherencia a medicamentos anti-inflamatorios.

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de asma en niños pequeños es complejo, ya que, por un lado, la realización de pruebas

objetivas requiere de la colaboración del niño (algo que no siempre se consigue), y por otro lado, los índices de predicción de asma no tienen buenos valores predictivos (el índice de Castro-Rodríguez cuenta con un Valor Predictivo Positivo (VPP) para diagnosticar asma a los 8 años de edad de 43,6%) (21).

Algunos autores piensan que la adición de medidas objetivas como la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) a estos algoritmos de predicción puede mejorar la identificación de los niños que tienen la enfermedad.

Dos estudios realizados en niños pequeños demuestran que existe asociación entre el IPA y niveles altos de la FeNO. En el primer estudio, realizado en 391 niños de 3 a 47 meses de edad (40) se demuestra que los niños que tenían sibilancias recurrentes (grupo con índice *stringent*) presentaban valores de la FeNO significativamente más elevados que los niños con sibilancias pero del grupo con índice *loose*, o los niños con tos crónica o recurrente pero sin sibilancias. Asimismo, en otro estudio que incluía 38 niños de 2 meses a 2 años de edad con sibilancias recurrentes (41) se encontró una asociación significativa y un buen grado de acuerdo entre los niveles de la FeNO y el IPA modificado por Gilbert, siendo los valores de la FeNO del grupo con IPA positivo significativamente mayores a los del grupo con IPA negativo ( $Kappa = 0,71$ ).

Por otro lado, se ha demostrado que el nivel de la FeNO de pacientes con asma disminuye de forma dosis dependiente con el tratamiento corticoide y que a su vez aumenta con la retirada del mismo (42). En niños pequeños con sibilancias recurrentes se ha descrito que cuando éstos son tratados con corticoides el nivel de la FeNO disminuye rápidamente hasta alcanzar niveles similares al de los niños sanos (43).

En general, todas las guías de práctica clínica recomiendan los glucocorticoides Inhalados (GCI) como tratamiento de primera elección tanto para niños como para adultos con asma (1, 17, 44). De hecho, ante la presencia de pacientes con síntomas respiratorios persistentes se realizan ciclos de tratamiento con corticoides para comprobar si hay respuesta. La evidencia de que es más probable que haya respuesta a tratamiento con GCI en pacientes que presentan inflamación eosinofílica es cada vez mayor, y una forma indirecta de medir este tipo de inflamación es mediante los niveles de la FeNO. Por ello, se cree que la medición del nivel de la FeNO puede ser eficaz a la hora de adaptar las intervenciones en asma en comparación con las estrategias que tienen en cuenta los síntomas clínicos (acompañados o no de espirometría/pico flujo).



## I.2. Medición de la FeNO

### Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

El óxido nítrico (NO) es una molécula que actúa en el sistema respiratorio como broncodilatador débil, vasodilatador potente y neurotransmisor del sistema no colinérgico y no adrenérgico. Se sintetiza a partir de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa (ONS), de la que se han identificado tres isoformas, dos de ellas constitucionales (neuronal, nNOS o NOS<sub>1</sub>, y endotelial, eNOS o NOS<sub>3</sub>) y una inducible (iNOS o NOS<sub>2</sub>). En situaciones patológicas de estrés oxidativo, el NO inhibe los linfocitos Th1 y la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), regulando a la baja la apoptosis de los eosinófilos y actuando como modulador en enfermedades como el asma, lo que amplifica la respuesta inflamatoria (45).

El óxido nítrico es producido por las células epiteliales que recubren el interior de las vías aéreas altas (nariz y senos paranasales) y bajas (bronquios). Cuando hay inflamación eosinofílica, su producción aumenta y este óxido nítrico puede medirse en el aire exhalado. Por lo tanto, se ha barajado la posibilidad de utilizar su medición como marcador no invasivo de presencia de inflamación en las vías respiratorias.

La necesidad de desarrollar marcadores no invasivos para reflejar la inflamación asmática es especialmente importante en niños pequeños sibilantes que no cooperan con facilidad y en aquellos pacientes en los que no pueden aplicarse otros tipos de tests, como la espirometría o la inducción de esputo.

### Métodos de medición de la FeNO

Existen varios métodos y aparatos que pueden utilizarse para medir la FeNO. En el caso de los niños, la elección del método dependerá de su edad y de su nivel de cooperación.

En cuanto a la recogida de la muestra, la mayoría de los métodos utilizados se dividen en dos tipos: *on line* y *off line*. El término medida *off line* se utiliza para describir aquellos métodos en los cuales el sujeto expulsa una o múltiples veces el aire en un reservorio impermeable al óxido nítrico. Este reservorio se sella y se analiza posteriormente. La medida *on line* implica que la muestra de gas es espirada directamente en el analizador de óxido nítrico (38).

Las ventajas que presentan las medidas *off line* frente a las medidas *on line* son las siguientes (38):

- Facilidad para recoger la muestra, independientemente del lugar en el que se encuentre el analizador (ventaja que desaparece por la aparición de equipos de medición portátiles).
- Independencia de los tiempos de respuesta del analizador.
- Uso más eficiente del analizador al poder recoger muestras de varios pacientes a la vez, por lo que se requiere menos tiempo de análisis por paciente.

Por otro lado, los inconvenientes de las medidas *off line* son:

- Posible contaminación de gases que no provienen de las vías respiratorias bajas.
- Error introducido por el almacenamiento de la muestra.
- Mayor complicación para la retroalimentación y evaluación instantánea de la técnica.

En referencia al tipo de aparato utilizado, la mayoría de los estudios utilizan el sensor de quimioluminiscencia para medir la concentración de óxido nítrico exhalado. Este método permite determinar la concentración de óxido nítrico en fase gaseosa, reaccionando el óxido nítrico de la muestra con el ozono y produciendo dióxido de nitrógeno en estado excitado. El dióxido de nitrógeno pasa a estado relajado emitiendo luz en una relación estequiométrica con la cantidad de óxido nítrico presente en la muestra (38). Según las recomendaciones internacionales (46), con la técnica *on-line* el paciente debe realizar una espiración desde capacidad pulmonar total a un flujo constante de 50ml/s a través de una boquilla con una resistencia de 5-20cm H<sub>2</sub>O (para asegurar el cierre del velo del paladar y evitar la contaminación con el NO nasal) y con un filtro que reduce la concentración de NO ambiental. El resultado se ofrece en una gráfica en la que el trazador desestima el pico inicial de espiración y mide el *plateau* (meseta  $\geq 3s$  y gradiente de variabilidad  $\leq 10\%$ ). Es necesario realizar esta medición en 3 ocasiones y se deben promediar 3 determinaciones válidas. El equipo tiene una precisión del  $\pm 1\%$  y un margen de lectura entre 0 y 500 ppb. Requiere una calibración de NO a 0 ppb antes de cada prueba, comprobación diaria de circuitos, la calibración de la bombona de NO cada 2 semanas, un cambio de filtros mensual y del depurador cada 6 meses.

Existe otro tipo de analizador, que se trata de un dispositivo portátil (como el NIOX-MINO® Aerocrine, Solna, Suecia) de pequeñas dimensiones y ligero que incluye un sensor que analiza el NO a partir de una reacción

electroquímica. Las principales diferencias con la técnica habitual consisten en que el paciente realiza una inspiración profunda desde el interior del equipo a través de un filtro y hasta la capacidad pulmonar total (en el sensor de quimioluminiscencia se realiza desde el aire ambiente). A continuación se realiza una espiración al interior del equipo a un flujo mantenido de 50 ml/s, controlado por un sensor lumínico y acústico para facilitar y asegurar el flujo. Este procedimiento sigue las recomendaciones del fabricante, requiere una única determinación y el resultado se expresa en la pantalla digital del equipo, con la posibilidad de guardar en una tarjeta digital los resultados de las diferentes determinaciones realizadas para cada paciente. Además, se trata de un aparato que no necesita calibración. El equipo tiene una precisión inferior al 3% en determinaciones de menos de 30 ppb e inferior al 10% en valores mayores de 30 ppb, y un margen de lectura entre 5 y 300 ppb. Sin embargo, una de las desventajas que tiene es que no reproduce la gráfica de la morfología de la FeNO para hallar la meseta correspondiente a la fracción bronquial de NO (a diferencia del sensor de quimioluminiscencia), sino que emite el valor de la FeNO de forma digital. Esto hace que el observador no tenga control sobre el resultado final de la FeNO, sino que es el equipo el que lo determina, lo que puede influir sobre la reproducibilidad de la técnica (aunque se recomiende una sola determinación). Otras de sus limitaciones son las que se derivan de las maniobras respiratorias y de la falta de colaboración (47).

En cuanto a la correlación de las mediciones entre los dos tipos de sistemas, se han publicado varios estudios que demuestran que existe correlación entre las mediciones de ambos aparatos. En un estudio realizado en España (47) se encontró que los valores de la FeNO que proporciona el equipo portátil son siempre superiores a los que ofrece el equipo habitual, existiendo una relación directa y significativa de la determinación de la FeNO entre ambos equipos ( $r=0,92$ ;  $p=0,001$ ) y estimándose un factor de corrección de la FeNO (NIOX-MINO®) =  $10 + 1,5FeNO$  (N-6008®). En este estudio, realizado con voluntarios sanos, la relación entre los valores de la FeNO y factores como edad, sexo, índice de masa corporal y valores espirométricos, no fue estadísticamente significativa.

## Medición de la FeNO en niños

De acuerdo con las recomendaciones publicadas por la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) en 2005 (46), en el niño colaborador se recomienda la determinación de la FeNO mediante registro *on-line* de respiración única (*single-breath on-line measurement*, SBOL) con un tiempo de espiración de 10s con analizadores estacionarios

de quimioluminiscencia (NIOX®, Aerocrine, Suecia) y electroquímicos portátiles (NIOX-MINO®, Aerocrine, Suecia). El ratio de flujo de exhalación para este test elegido por consenso por la *American Thoracic Society* (ATS) en 1999 es de 0,05 L/segundo, existiendo un compromiso entre la sensibilidad de la medida y el confort del paciente. Este flujo es reproducible y aceptable tanto para niños como para adultos.

En niños no colaboradores, especialmente en menores de tres años de edad, la medida de la FeNO puede realizarse sin sedación a respiración corriente y con respiraciones múltiples (RM) mediante sistemas de análisis *on-line* y *off-line* de acuerdo con las recomendaciones publicadas por la ERS y la ATS en 2005 (46), metodología que se complementa con animaciones para lograr flujos espiratorios próximos a 50ml/s. Si esto no fuera posible, pueden utilizarse sedación o la determinación en sueño postprandial.

Aunque no es una técnica rigurosamente estandarizada, algunos investigadores (48-49) han documentado la posibilidad de realizar mediciones *on-line* válidas con respiraciones múltiples y flujo constante (40-60 ml/s) mediante ajuste continuo de las resistencias espiratorias durante la exhalación, a través de restrictores automáticos del flujo. Otros autores han empleado la restricción del flujo de forma manual. Daniel et al. (50) han determinado la medición de la FeNO a respiraciones múltiples mediante mascarilla facial, tanto *on-line* como *off-line*, y han publicado con esta metodología valores de normalidad en niños entre dos y siete años de edad. Los datos obtenidos con sistema *on-line* en niños pequeños mostraron una buena correlación con los obtenidos mediante el método *on-line* a respiración única en niños mayores (41).

### I.3. Factores modificadores de la FeNO

Los valores de la FeNO presentan un amplio intervalo de variabilidad, ya que pueden verse influenciados por varios factores no relacionados con la inflamación eosinofílica (45).

El primero de ellos es la tasa de flujo espiratorio (51-52), ya que la concentración de la FeNO se relaciona inversamente con el flujo espiratorio. Por ello, la ATS y la ERS establecen una tasa de flujo de 50 ml/seg como patrón de medición para evitar este factor de confusión (46). La concentración de NO en el aire ambiental también afecta la concentración de la FeNO (51) por lo que se recomienda que se realicen las mediciones con una concentración de NO inferior a 5 ppb (46). Además, sus valores son más elevados en adultos que en niños y, en estos últimos, tanto más cuanto mayor sea su edad.

El ejercicio físico (53-54) o la espiración forzada (55-56) pueden producir una reducción transitoria de la FeNO, de ahí la relevancia del orden en el que se realizan las pruebas funcionales, siendo importante realizar su determinación antes de cualquier otra técnica como la espirometría. La obstrucción de la vía aérea, así como el alcohol o el tabaco (57-58) también reducen el nivel de la FeNO. Por el contrario, alimentos ricos en nitratos aumentan su valor, por lo que conviene evitarlos antes de su medición (59).

Entre los factores inflamatorios que pueden aumentar el nivel de la FeNO destacan las infecciones del tracto respiratorio superior (60-64). Durante la infección viral se produce un aumento de expresión de la iNOS (demostrado con el virus influenza A, virus sincicial respiratorio y rinovirus), por lo que la ATS y la ERS recomiendan posponer su medición hasta que haya desaparecido por completo la infección (46).

Otro de los factores que aumenta la FeNO es el estado atópico. Los niveles de la FeNO en sujetos atópicos son más elevados que en los no atópicos, con independencia de los síntomas asmáticos (65-68). Otros estudios muestran que el nivel de la FeNO se correlaciona con la concentración de IgE total, IgE específica y el grado de positividad de la prueba de dermopunción (*prick test*), tanto en alérgicos con asma como en alérgicos no asmáticos, siendo en cualquier caso las concentraciones de la FeNO en los sujetos atópicos más altas que en los asmáticos no atópicos.

No obstante, además del asma, atopia e infecciones respiratorias, los valores de la FeNO pueden verse modificados (aumentados o disminuidos) en presencia de otras enfermedades respiratorias y extrarrespiratorias (Tabla 1).

## I.4. Interpretación de los resultados

### Algoritmos de interpretación propuestos en la literatura

Pjinenburg y cols. (69) han desarrollado un algoritmo para la interpretación de los resultados de los valores de la FeNO (Figura 1).

En este algoritmo, se diferencia la interpretación de los valores de la FeNO dependiendo de si el paciente está siendo o no tratado con corticoides inhalados, además de si presenta o no síntomas. Por ejemplo, con valores normales de la FeNO (5-25 ppb) en niños no tratados con corticoides inhalados deben considerarse otras patologías diferentes del asma atópica. En

niños tratados con corticoides inhalados, si éstos presentan síntomas debería revisarse el diagnóstico y descartar otras patologías (Tabla 2). Por el contrario, si no se presentan síntomas, implica buena adherencia al tratamiento y debería intentarse reducir, e incluso suspender, el tratamiento antiinflamatorio.

**Figura 1. Interpretación de los valores de la FeNO**

FeMO (ppb)	Intervalo	Inflamación eosinofílica	Interpretación sin CI	Interpretación con CI
<5	Bajo	Improbable	<i>Considerar:</i> – Discinesia ciliar primaria – Fibrosis quística	
5-25	Normal	Poco probable	<i>Considerar:</i> – Bronquitis disneizante – Reflujo gastroesofágico – Anomalías congénitas – Inmunodeficiencias – Sinusitis – Disfunción cuerdas vocales – Ansiedad – Hiperventilación	<b>Sintomático:</b> – Revisar diagnóstico  <b>Asintomático:</b> – Buena adherencia al tratamiento – Reducir dosis o suspender CI
25-35	Intermedio	Presento en bajo grado	<b>Si sintomático:</b> <i>Considerar:</i> – CI – Infección viral – Exposición alérgica	<b>Sintomático:</b> <i>Considerar:</i> – Infección o exposición alérgica – Escasa adherencia al tratamiento – Técnica inhalatoria incorrecta – Iniciar CI o añadir BAAP o ARLT  <b>Asintomático:</b> – No cambiar el tratamiento
>35	Alto	Significativa	Probable asma  Muy probable respuesta a corticoides inhalados	<b>Sintomático:</b> (Ver valor intermedio) <i>Considerar además:</i> – Exacerbación inminente o recaída – Resistencia esteroidea  <b>Asintomático:</b> – No cambiar el tratamiento

CI: corticoides inhalados; BAAP: B<sub>2</sub>-agonistas de acción prolongada; ARLT: antagonistas de los receptores de los leucotrienos. FeNO: fracción exhalada de NO; ppb: partes por billón.

**Tabla 1. La FeNO en distintas enfermedades**

FeNO elevado	Cambios variables FeNO	FeNO disminuido
Asma	Bronquiectasias	Fibrosis quística
Rinitis alérgica	Displasia broncopulmonar	Discinesia ciliar
Infecciones víricas	Alveolitis fibrosante	Síndrome dificultad respiratoria
Bronquiolitis obliterante	Sarcoidosis	
Bronquitis eosinofílica	EPOC	
Síndrome hepatopulmonar		
Cirrosis hepática		

## Utilización del mejor valor personal

La medición de la FeNO, tanto cuando el paciente está estable como cuando no lo está, permite que cada paciente actúe como su propio control cuando se vayan a obtener mediciones posteriores, utilizando como punto de comparación su mejor valor personal (70).

La variación intrapersonal de la FeNO en individuos sanos es aproximadamente de un 10% (o de hasta 4ppb) y ésta aumenta hasta un 20% en pacientes con asma, por lo que se recomienda que para indicar un aumento o descenso significativo del nivel de la FeNO se utilice un cambio en el tiempo de al menos un 20% (39).

Sin embargo, todavía no está claro qué se considera como un cambio clínicamente importante en pacientes individuales, ya que se ha descrito que el aumento de la FeNO durante un ataque de asma agudo puede ser mayor que un 50% (71). En estudios de supresión de corticoides, cuando hay pérdida de control del asma el nivel de la FeNO aumento entre 16 y 25 ppb (72-73), lo que supone un aumento de hasta un 60% del nivel basal. De forma más reciente Michils y colaboradores describieron que el paso de un buen control a un asma no controlado se asocia probablemente a un aumento del 40% o más del nivel de la FeNO (74).

A este respecto, la guía de la ATS (39) sugiere utilizar los siguientes valores:

- 1) Considerar un aumento significativo del nivel de la FeNO entre una visita y la siguiente cuando éste aumenta en un 20% o más en personas con un valor basal de 50ppb o superior, o un aumento de al menos 10ppb para valores menores de 50 ppb (recomendación débil, evidencia baja).
- 2) Considerar la reducción del nivel de la FeNO en un 20% o más para personas con un nivel basal de 50ppb para indicar una respuesta significativa a tratamiento antiinflamatorio o de 10 ppb en personas con un nivel basal de 50ppb (débil, baja).

## I.5. Alcance de la consulta técnica

La información que se presenta en esta consulta técnica versa sobre la utilización de la medición de la FeNO en el diagnóstico, monitorización del tratamiento de niños con asma.

Esta consulta técnica no incluye la evaluación de su eficacia en el diagnóstico y manejo del asma en el adulto, ni la eficacia de la medición en el diagnóstico y/o manejo de otro tipo de enfermedades en las que se pueda o se esté utilizando, ni la evaluación de su coste-efectividad.



## II. Objetivos

### II.1. Objetivo general

El objetivo general de esta consulta técnica es determinar cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en el diagnóstico y monitorización del tratamiento con corticoides en el asma infantil.

### II.2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos son los siguientes:

2.1. Conocer cuál es la evidencia científica disponible sobre el valor de la medición de la FeNO en niños preescolares con sibilancias para predecir la presencia de asma en la edad escolar

2.2. Conocer cuál es la evidencia científica disponible sobre la utilidad de la medición de la FeNO en el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años con síntomas sugestivos de asma.

2.3. Conocer cuál es la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la medición de la FeNO en el manejo del tratamiento con corticoides inhalados en niños con asma.



# III. Metodología

## III.1. Definición de las preguntas en formato PICO

Para poder definir la estrategia de búsqueda necesaria y responder a las preguntas planteadas, éstas han sido estructuradas siguiendo el formato PICO (Paciente/ Intervención/Comparación/Outcomes) y se ha definido el tipo de diseño de estudio que mejor responde a cada una de ellas.

Las preguntas clínicas han sido formuladas por dos metodólogas y por un grupo de profesionales clínicos entre los que se encuentran pediatras y enfermeras, tanto de atención primaria como especializada.

**Pregunta 1:** *¿La medición de la FeNO en niños pequeños con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en la edad escolar?*

Pacientes	Niños preescolares con sibilancias recurrentes
<b>Intervención</b>	Medición del nivel de la FeNO junto a otros factores predictivos (presencia de sibilancias, historia familiar de atopía...) o índices predictivos
<b>Comparación</b>	Otros factores predictivos o índices predictivos de asma
<b>Resultados</b>	Diagnóstico de asma en edad escolar

Tipo de estudios: revisiones sistemáticas de cohortes prospectivas o estudios de cohortes prospectivas.

**Pregunta 2:** *¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma en niños mayores de cinco años con síntomas sugestivos de la enfermedad?*

Pacientes	Niños mayores de 5 años con síntomas sugestivos de asma (o adultos en el caso de que no haya estudios en niños)
<b>Intervención</b>	Diagnóstico por síntomas y la FeNO
<b>Comparación</b>	Diagnóstico por síntomas, espirometría con prueba broncodilatadora o test de hiperrespuesta bronquial
<b>Resultados</b>	Falsos positivos, Falsos negativos, Verdaderos positivos y Verdaderos negativos

Tipo de estudios: Revisiones sistemáticas de estudios transversales con pacientes consecutivos o estudios transversales individuales con pacientes consecutivos.

Pregunta 3: *¿Cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con GCI en niños mayores de 5 años con asma?*

Pacientes	Niños mayores de 5 años con asma
<b>Intervención</b>	Determinación de nivel de la FeNO con o sin valoración de síntomas
<b>Comparación</b>	Valoración de síntomas con o sin espirometría/pico flujo
<b>Resultados</b>	Control de síntomas, dosis de corticoides, exacerbaciones

Tipos de estudios: Revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs.

## III.2. Valoración de la importancia de los desenlaces

La valoración de la importancia de los desenlaces de cada pregunta se hizo siguiendo la metodología GRADE (75;76). Para ello, todos los miembros del equipo valoraron los desenlaces de interés que podrían considerarse en cada pregunta y cada miembro del equipo votó la importancia que otorgaba a cada desenlace propuesto utilizando una escala del 1 al 9 (de menor a mayor importancia).

Tras las votaciones se obtuvieron la media y la mediana para cada uno de los desenlaces, y las discrepancias en relación a la importancia asignada a cada uno de éstos se resolvieron por consenso.

## III.3. Estrategias de búsqueda y fuentes de información consultadas

Para que la búsqueda fuera lo más eficiente posible, se utilizó una estrategia mixta escalonada (77), que consta de dos fases:

- a) Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPCs), revisiones sistemáticas (RSs) actuales y/o informes de evaluación que respondan a las preguntas planteadas y
- b) Búsqueda de estudios originales que respondan a las preguntas cuando no se hayan encontrado estudios secundarios (GPCs o RSs)

o cuando haya que analizar si se han publicado estudios posteriores a las revisiones o guías identificadas.

La búsqueda de GPCs se ha realizado en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *Guideline International Network* (GIN), *Tripdatabase: Pubgle*, *GuiaSalud* y *Fisterra* (Ver estrategia de búsqueda en el ANEXO I).

En relación a los informes de evaluación y revisiones sistemáticas, se han realizado búsquedas en la *Cochrane Library*, el *Centre for Reviews and Disseminations* (CRD) y en las bases de datos de *Medline* y *Embase* (Ver estrategia de búsqueda en ANEXO I) y también en *Emergency Care Research Institute* (ECRI). Además de las bases consultadas, se realizó una búsqueda con texto libre en google.

Cuando ha sido necesario, la búsqueda de estudios originales se ha llevado a cabo en *Medline* y *Embase* (Ver en el ANEXO I la estrategia de búsqueda utilizada).

Las búsquedas se realizaron hasta febrero de 2013, pero también se crearon alertas de tipo RSS en Embase y Medline para identificar cualquier posible estudio que pudiera aparecer desde la fecha en la que se hizo la búsqueda hasta la publicación de esta consulta técnica.

### III.4. Criterios de selección de las revisiones y estudios originales

La selección de las revisiones sistemáticas y estudios originales se ha realizado teniendo en cuenta los componentes del formato PICO de cada pregunta y el tipo de estudio que mejor responde a las mismas. En cuanto al idioma, se han tenido en cuenta sólo aquellos trabajos publicados en inglés, español y francés.

Los criterios de inclusión específicos para la **Pregunta 1** han sido los siguientes: revisiones sistemáticas o estudios realizados con niños pequeños (menores de 5 años) que presenten síntomas pero que no hayan sido tratados con antiasmáticos ni valorados previamente, estudios en los que se haya realizado un seguimiento prospectivo hasta la edad escolar donde se realiza el diagnóstico de asma y que tengan en cuenta para el modelo predictivo otros factores que se hayan asociado al desarrollo de asma, como la historia familiar de atopía o el número de episodios de sibilancias del niño en la edad preescolar en la construcción del modelo predictivo.

Para la **Pregunta 2** se han definido los siguientes criterios de inclusión: revisiones sistemáticas o estudios transversales que incluyan de forma consecutiva niños con síntomas respiratorios indicativos de asma, que acuden a la consulta y en los que se compare la precisión diagnóstica de la medición de la FeNO frente a las pruebas estándar para el diagnóstico de asma.

Para la **Pregunta 3** se han seleccionado revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs que incluyan niños con asma en tratamiento con corticoides inhalados y en los que se compare la estrategia de seguimiento mediante síntomas con o sin pruebas de función pulmonar frente a la medición de la FeNO con o sin síntomas.

### III.5. Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia

La evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia la han realizado dos metodólogos bajo la supervisión del grupo de expertos.

La calidad de las GPCs identificadas se ha evaluado con el instrumento AGREE II (<http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/>).

Tras la evaluación y selección de las tres GPCs base, se ha estudiado si éstas responden o no a las tres preguntas planteadas. La información se ha recogido en una tabla de guías (ver Tabla 2), en la que se resumen las recomendaciones que realiza cada guía en relación a la pregunta planteada, la evidencia en la que se basan y las referencias que citan dichas guías al respecto.

**Tabla 2. Tabla de guías**

Guía	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios

Para evaluar la calidad de las RSs identificadas se ha utilizado el *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) (<http://www.biomed-central.com/1471-2288/7/10/table/T2>). La calidad de los ECAs se ha evaluado teniendo en cuenta el *Risk of bias* propuesto por la colaboración Cochrane (<http://bmg.cochrane.org/assessing-risk-bias-included-studies>), los estudios de pronóstico mediante el checklist del *Centre for Evidence Based Medicine* (CEBM) de Oxford (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1157>) y

los estudios diagnósticos mediante el instrumento *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS) (<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25/table/T1>).

La evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia encontrada para cada una de las preguntas se ha llevado a cabo siguiendo la metodología propuesta por el Grupo GRADE (75). Con este sistema, se realiza una evaluación de la calidad de toda la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados como clave, de forma que se puede disponer de una clasificación de la calidad diferente para una misma comparación de interés. Por otro lado, la evaluación de la calidad de la evidencia según GRADE implica un proceso que amplía la habitual evaluación del riesgo de sesgo a otros factores como, por ejemplo, la consistencia de los resultados o la precisión de los mismos (76).

La evidencia encontrada para cada una de las tres preguntas se ha sintetizado por desenlaces, y los criterios que se han tenido en cuenta para valorar la calidad de la evidencia de cada desenlace han sido: 1) riesgo de sesgos en el diseño de los estudios, 2) consistencia o no de los resultados, 3) ausencia de evidencia directa, 4) imprecisión de la estimación del efecto y 5) posible sesgo de publicación. En el caso de que para responder a preguntas de tipo tratamiento se cuente solamente con estudios observacionales, y sólo cuando se constata que no se encuentra ninguna condición para disminuir la calidad de la evidencia por limitaciones en el diseño o ejecución, también se han tenido en cuenta los criterios que GRADE considera que pueden aumentar la calidad de la evidencia y que son: 1) la fuerza de la asociación, 2) la presencia de un gradiente dosis-respuesta y 3) la consideración de los potenciales factores de confusión (76).

GRADE propone la clasificación de la calidad de la evidencia (tanto para cada desenlace como para la pregunta global) en cuatro categorías (75):

- Calidad alta: confianza alta en que la estimación del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
- Calidad moderada: es probable que la estimación del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
- Calidad baja: la estimación del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
- Calidad muy baja: es muy probable que la estimación del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Para valorar la calidad global de la evidencia se tiene en cuenta la calidad de la evidencia del desenlace crítico que tiene el nivel de evidencia más bajo.

En el caso de la Pregunta 1, como GRADE no ha contemplado todavía la elaboración de preguntas del tipo pronóstico, se ha realizado una adaptación de su metodología.

Se ha considerado que para responder a preguntas de tipo pronóstico los estudios de cohortes prospectivas pueden proporcionar evidencia de alta calidad. Además, se ha considerado un único desenlace crítico, concretamente la presencia de asma en edad escolar.

Si tras valorar el riesgo de sesgos de los estudios, la consistencia de los resultados, la ausencia de evidencia directa, la imprecisión de la estimación del efecto y el posible sesgo de publicación no se han encontrado limitaciones que puedan disminuir la calidad de la evidencia, se considera que ésta es de alta calidad. Por ello, a diferencia de lo que ocurre cuando se parte de estudios observacionales para dar respuesta a preguntas clínicas de tipo tratamiento, en este caso partimos de una calidad inicial alta, por lo que no se consideran los criterios para aumentar la calidad de la misma.

En el caso de la Pregunta 2 sobre la utilidad diagnóstica de la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma, se han seguido las recomendaciones metodológicas publicadas por el grupo GRADE (78-80). Al igual que ocurre con la pregunta 1, para responder a la pregunta 2 se parte de estudios observacionales y se considera que si no existen limitaciones relacionadas con los cinco criterios descritos por GRADE, la evidencia ya es de alta calidad, por lo que en este caso tampoco se tienen en cuenta los tres criterios que pueden aumentar la calidad de la misma.



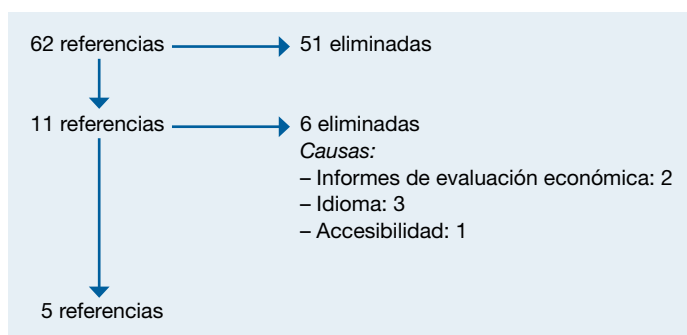
## IV. Resultados

Los resultados de la evaluación de las 10 GPCs identificadas se encuentran en el ANEXO II.

Tras la evaluación, las GPCs seleccionadas fueron la guía del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (17) y la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (45). También se seleccionó una guía específica sobre la utilización de la medición de la FeNO de la ATS (39) y la actualización de la guía de la *Canadian Thoracic Society* (CTS) donde se trata, entre otras, la pregunta relacionada con la utilización de la FeNO para ajustar la terapia antiinflamatoria y mejorar los resultados en salud de los pacientes con asma (81).

En la búsqueda realizada en el *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Figura 2) se identificaron dos evaluaciones económicas (82-83) y nueve posibles informes (38; 84-91), de los cuales tres fueron descartados por no estar en inglés, castellano o francés (86, 88, 91).

**Figura 2. Resultados de la búsqueda realizada en el CRD**



Entre los seis informes restantes se encuentra el informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) en 2009 (38), que incluye a su vez los informes publicados por el *BlueCross-BlueShield* en 2006 (87) y el Ministerio de Malasia en 2008 (91). Hay dos informes publicados antes del 2005 (84-85), y un último documento publicado por Hayes en 2010 al que no se ha podido tener acceso (90).

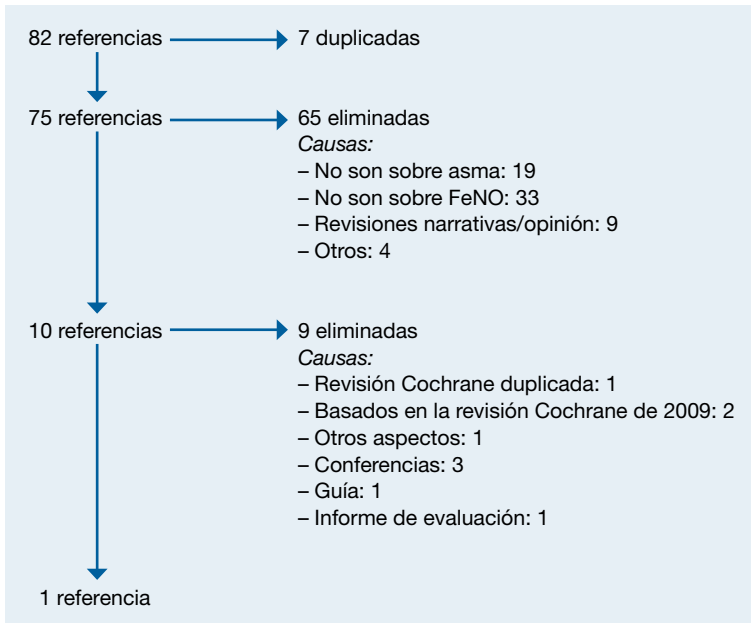
En la búsqueda realizada en ECRI se ha identificado un *Hotline Response* de 2012 (92) sobre el uso de la FeNO en el diagnóstico y monitorización

de asma. Por último, en la búsqueda realizada en Google se ha localizado un *Medical Policy* del *BluecrossBlueShield* de Kansas de marzo de 2012 (93).

En cuanto a los resultados de la búsqueda de RSs en la *Cochrane Library*, se encontró una revisión que respondía a la Pregunta 3 (94). En las búsquedas realizadas en Embase y Medline (Figura 3) se encontraron 75 referencias, de las que fueron preseleccionadas 10. Entre estas 10 referencias se identificaron dos revisiones (95-96) que se basaban en la revisión Cochrane ya identificada (94), un informe de evaluación (38) y una guía (estos dos últimos documentos ya identificados en la búsqueda previa).

Finalmente, de las 10 referencias identificadas se seleccionó una única revisión que podía responder a la pregunta 2 (96).

**Figura 3. Resultados de la búsqueda de RSs en Medline y Embase**



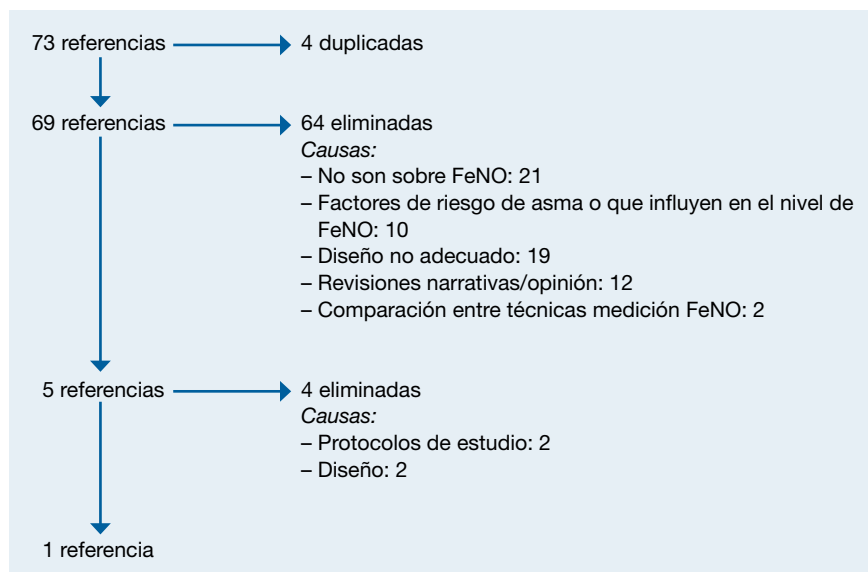
## IV.1. Resultados para la Pregunta 1

¿La medición de la FeNO en niños pequeños ayuda a predecir el diagnóstico de asma en edad escolar?

Ninguna de las GPCs seleccionadas aborda esta pregunta y tampoco se han identificado RSs que respondan a la misma.

En la búsqueda de estudios originales (Figura 4), y tras la eliminación de duplicados, se partió de 69 referencias. Tras un primer cribado por título y abstract se preseleccionaron 5, aunque finalmente un único estudio fue seleccionado. Entre los cuatro artículos excluidos se encuentran dos protocolos (97-98), un estudio transversal (99) y otro artículo en el que se estudiaba la asociación de la medición de la FeNO a los 8 años con fenotipos sibilantes específicos (100).

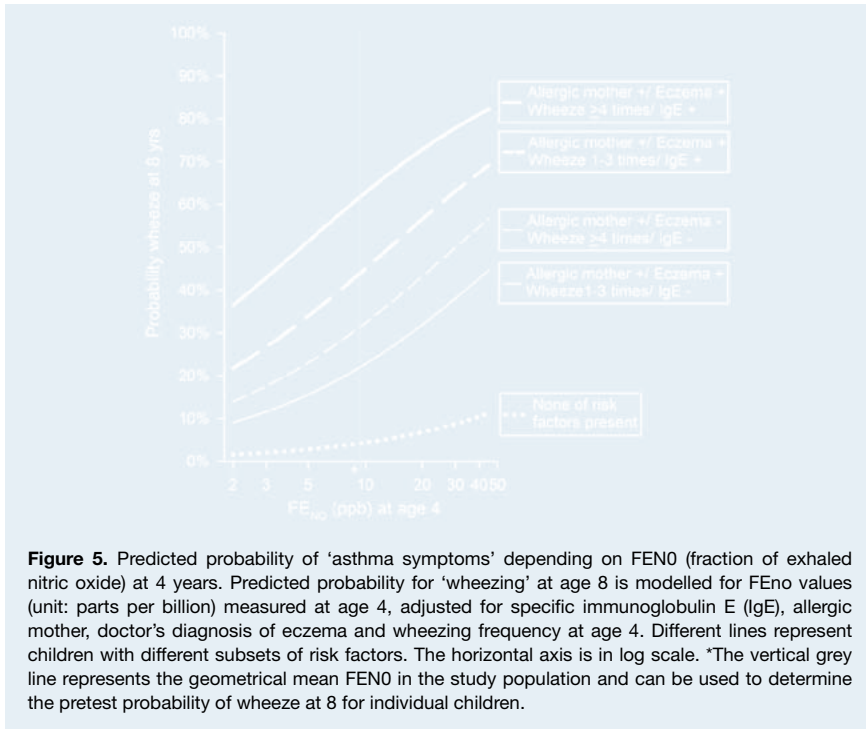
**Figura 4. Resultados de la búsqueda de estudios originales de la Pregunta 1**



El estudio seleccionado (101) es un estudio longitudinal y prospectivo en el que se analiza el valor añadido de la medición de la FeNO en niños pequeños para predecir asma en la edad escolar, junto con otros factores de riesgo, como la historia maternal de alergia, la presencia de IgE específica, el diagnóstico de eccema o la frecuencia de sibilancias a los cuatro años de edad. Este estudio también fue identificado en el *Hotline response* de ECRI (92), aunque en este informe no se realiza ninguna evaluación al respecto.

Los autores del estudio seleccionado (101) concluyen que añadir la medición de la FeNO en niños que tienen una probabilidad pretest intermedia o alta de tener sibilancias a los 8 años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante e independiente al nivel de IgE y a la historia clínica del niño, y que el OR de **tener sibilancias a los 8 años de edad** es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23) cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia (ver Figura 5).

**Figura 5. Probabilidad de asma según el valor de la FeNO, ajustado por diferentes factores**



Sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo se consiguieron datos de la FeNO e IgE específica de 185 de los 848 niños incluidos, y que los resultados que se presentan derivan de la imputación de datos a través de técnicas estadísticas complejas. En cuanto a la medición de la FeNO, de los 848 niños, 180 no consintieron hacer la prueba, 179 no pudieron realizarla porque no se disponía de un analizador, 140 niños no realizaron la prueba con éxito (miedo, incapacidad para hacerla...), hubo problemas técnicos en 33 casos y en 10 las mediciones fueron de mala calidad, por lo que finalmente sólo se consiguió medir el nivel de FeNO en 306 de los 848 niños.

Debido a las limitaciones del estudio, en el que se consiguen solamente los datos de 185 de los 848 niños y no se sabe si las mediciones se hacían sin conocer los otros factores de riesgo, y a la imprecisión de los resultados se considera que la evidencia que existe sobre el valor del nivel de la FeNO para predecir la presencia de asma a los 8 años de edad es de baja calidad (Ver tablas 3 y 4).

**Tabla 3. Tabla perfil de evidencia de GRADE para la Pregunta 1**

**Pregunta:** ¿La medición de la FeNO en niños pequeños ayuda a predecir el riesgo de desarrollar asma?  
**Bibliografía:** Caudri D 2010.

Nº de estudios	Diseño	Valoración de la calidad			Nº total de participantes	Efecto Relativo (IC 95%)	Calidad	Importancia	
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta					Sesgo de publicación
<b>Asma a los 8 años de edad</b>									
1 <sup>1</sup>	Estudio observacional	Serio <sup>2</sup>	No sería	No sería	Seria <sup>3</sup>	Poco probable	848	OR 1,57 (de 1,10 a 2,23) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ BAJA CRÍTICA

<sup>1</sup> Caudri D 2010.

<sup>2</sup> No se ha determinado si las pruebas de medición se hacían sin conocer los otros factores de riesgo de los niños y se han conseguido sólo los datos de 185 de los 848 niños.  
<sup>3</sup> Intervalo de confianza muy amplio.

<sup>4</sup> Mirar los comentarios de los resultados en la tabla resumen.

**Tabla 4. Resumen del estudio incluido en la Pregunta 1**

Estudio	Objetivo	Diseño del estudio	Población (n)	Descripción población	Definición variable final	Definición de la medición de la FeNO	Factores por los que ajusta OR	Resultados
Caudri D. 2010	Estudiar si la medición de la FeNO a los 4 años de edad tiene algún valor añadido para predecir sibilancias a los 8 años cuando ya se conoce la historia clínica y la IgE específica del paciente.	Cohorte prospectiva (PYAMA) Diseño estratificado por madre alérgica (investigan interacciones con esta variable). Pregunta si han tenido síntomas sugestivos de asma (sibilancias, dificultad respiratoria o tos nocturna sin resfriado) a los 3-4 años. Miden la FeNO, IgE y Rint y si la madre es alérgica, eccema en el niño y frecuencia sibilancias.	848 niños (Aunque sólo tienen datos tanto de IgE como de la FeNO en 185).	Se reclutan madres embarazadas entre 1996 y 1997. De las 4.146 que aceptan participar eran alérgicas y 2.819 no alérgicas (datos obtenidos por cuestionario validado de screening). Sus hijos son seguidos 8 años, usando cuestionarios para padres basados parcialmente en el ISAAC (a los 5-6,7 y 8 años).	Miden tres variables resultado a los 8 años de edad: - Sibilancias en los últimos 12m - Uso corticoides inhalados 12 meses - Diagnóstico médico de asma y síntomas en últimos 12 meses Aunque sólo dan los resultados para Sibilancias en los últimos 12 meses.	Se mide con una técnica offline, según las recomendaciones de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS)/ IgE específica a los 4 años de edad. América torácica (ATS). Se hacen dos mediciones de la FeNO y del aire en globos Mylar, y lo analizan con un analizador de quimioluminiscencia (Sievers NOA 280B, Boulder, Colorado, USA).	Historia clínica (diagnóstico de eccema antes de los 4 años), frecuencia de sibilancias (nunca, 1-3 o ≥4) e IgE específica a los 4 años de edad.	OR de la FeNO para sibilancias con 8 años: (ajustado por IgE y por historia clínica): - Para 185 niños: OR <sub>FeNO,IG</sub> : 1,65 (IC95% 0,94 a 2,89) - Para 848 niños: OR <sub>FeNO,IG</sub> : 1,57 (IC95% 1,10 a 2,23) (Significado: OR para tener sibilancias a los 8 años por aumento de 0,29 ppb en el <sup>10</sup> log(FeNO))  Incluyen gráfico con la p predictiva de síntomas asma según nivel de la FeNO en diferentes grupos de riesgo.  La variación del nivel de la FeNO SIN otro factor de riesgo NO tiene ningún valor predictivo.

## IV. 2. Resultados para la Pregunta 2

¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma en niños mayores de cinco años con síntomas sugestivos de la enfermedad?

Se ha elaborado una tabla de guías que se encuentra en el ANEXO III.

Tres de los informes que se han encontrado mencionan el papel de la medición del óxido nítrico exhalado en el diagnóstico de asma (89,92-93). El informe realizado en Malasia (89) concluye que la medición de la FeNO en el diagnóstico y la monitorización del asma puede ser utilizada por los neumólogos, indicando que es preferible utilizar el aparato NIOX-MINO® por ser portátil, más pequeño y con un menor coste que el sistema NIOX original. En el informe de ECRI se indica que para evaluar la precisión de un test diagnóstico el mejor tipo de diseño es el estudio de cohortes, y se describen todas las referencias que han encontrado al respecto aunque sin llegar a evaluar los estudios ni llegar a una conclusión (92). En el *Medical Policy* de *BluecrossBlueShield* de Kansas se considera que la medición de la FeNO para el diagnóstico y manejo del asma y otras enfermedades respiratorias se encuentra en fase experimental/en investigación, y que sigue sin haber un punto de corte validado y estandarizado que permita su utilización en el diagnóstico de asma (93).

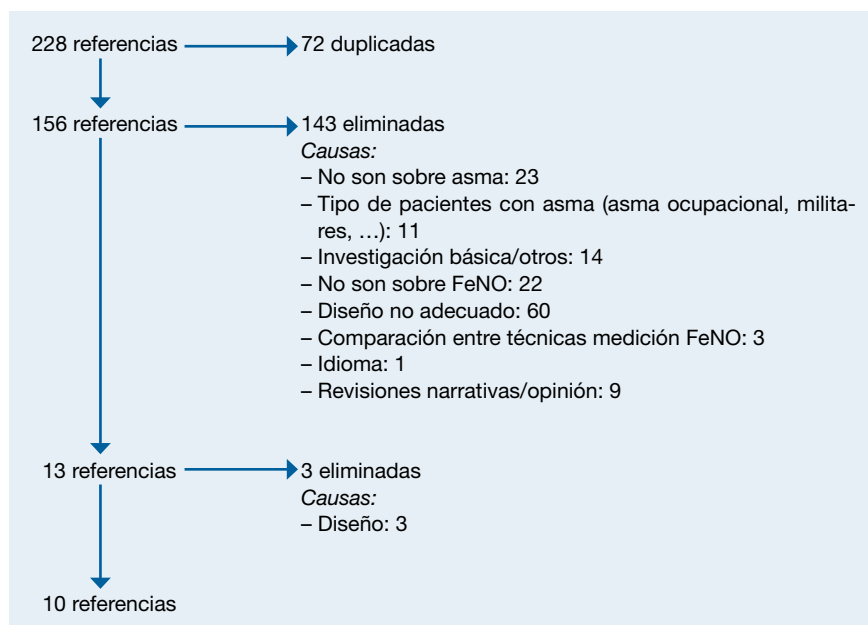
Se ha encontrado una revisión sistemática (96) cuyo objetivo era valorar la precisión de la medición de la FeNO en el diagnóstico de broncoespasmo inducido por el ejercicio. En esta revisión se incluyen estudios con pacientes con asma así como pacientes con sospecha de asma, y se concluye que la medición de la FeNO puede ser una herramienta importante para evitar la realización de un test del ejercicio cuando el resultado que se obtiene es negativo.

En cuanto a la búsqueda de estudios originales (Figura 6) se encontraron 156 referencias. De estos estudios se preseleccionaron 13, aunque finalmente 3 fueron descartados (102-104). En el ANEXO III se ha incluido la tabla de los estudios que han sido incluidos (33; 105-113) y otra tabla con la valoración de su calidad.

En 7 de los 10 estudios incluidos (33; 105-110) se utilizó como *Gold Standard* el diagnóstico de asma basado en síntomas, junto con los resultados de las pruebas de broncodilatación e hiperrespuesta bronquial. En el estudio de Berkman et al. 2005 (111) se utiliza como comparador el diagnóstico

realizado por síntomas junto con la variabilidad del FEV1 en el seguimiento, tanto en respuesta a prueba broncodilatadora o debido a la respuesta al tratamiento con corticoides y/u otros medicamentos. Pedrosa et al, 2010 (112) y Fortuna et al, 2007 (113) realizan el diagnóstico de asma mediante síntomas y prueba de hiperrespuesta bronquial.

**Figura 6. Resultados de la búsqueda de estudios originales para la Pregunta 2**



En cuanto a la edad, sólo 2 de los 10 estudios incluyen pacientes entre 5 y 18 años (106; 110).

En la tabla 5 se presentan los datos de sensibilidad y especificidad obtenidos para cada uno de los 10 estudios. Se observa que la sensibilidad oscila entre el 32% y el 88% y que los valores de especificidad son mejores, entre el 64% y 92%. Los valores predictivos positivos (VPP) van desde el 54,2% hasta el 94,3% y los negativos (VPN) desde el 48,6% al 92%.

La calidad de la evidencia sobre la utilización de la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma ha sido evaluada mediante el sistema GRADE (Tabla 6).

**Tabla 5. Resultados de Sensibilidad y Especificidad de los estudios incluidos en la pregunta 2**

Referencia	Punto corte	Problemas técnicos	n	P* (%)	VP (n)	VN (n)	FN (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+**	LR-**
Dupont et al. 2003	13ppb	No se dice	240	67	137	63	16	24	85	89,5	89,5	4,25	0,19
Smith et al. 2004	20ppb	3	47	34	14	22	6	2	88	70	92	4,09	0,16
Berkman et al. 2005	7ppb	No	85	47	33	41	4	7	82,5	89,1	85,4	9,28	0,19
Fortuna et al. 2007	20ppb	No	50	44	17	18	10	5	77	62	78	2,16	0,35
Sivan et al. 2009	19ppb	#	150	70,7	40	93	11	6	86	92	80	7,82	0,16
Scheider et al. 2009	46ppb	No se dice	160	46,9	24	51	6	51	32	80	61	4,53	0,73
Pedrosa et al. 2010	40ppb	No se dice	114	30,7	26	57	22	9	74,3	54,2	86,6	2,70	0,35
Fukuara et al. 2011	40ppb	No parece	61	69	33	17	2	9	78,6	94,3	65,4	7,46	0,24
Cordeiro et al. 2011	27ppb	No parece	114	37	33	66	6	9	78	86	87	9,43	0,23
Woo et al. 2012	22ppb	No parece	245	68	95	68	10	72	56,9	90,5	48,6	4,44	0,50

# Incluyen sólo niños colaboradores; \* P = Prevalencia; \*\* LR+: 1-2 inútil; 2-5 moderado; 5-10 bueno; 10-50 excelente; LR-: 1-0,5: inútil; 0,5-0,1: moderado; 0,1-0,02: bueno; 0,02: excelente.

**Tabla 6. Tabla perfil de evidencia de GRADE para la pregunta 2**

**Pregunta:** ¿La medición de la FeNO en niños con mayores de 5 años con síntomas sugerentes de asma confirma su diagnóstico?

Desenlace	Nº de estudios (n)	Diseño	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia				Calidad final	Efecto por 1000	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión			
<b>Verdaderos positivos</b>	10 estudios (1.266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	Preval 20%=140 Preval 48%=336 Preval 80%=560	CRITICA
<b>Verdaderos negativos</b>	10 estudios (1.266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	Preval 20%=674 Preval 48%=438 Preval 80%=168	CRITICA
<b>Falsos positivos</b>	10 estudios (1.266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	Preval 20%=126 Preval 48%=82 Preval 80%=32	CRITICA
<b>Falsos negativos</b>	10 estudios (1.266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	Preval 20%=60 Preval 48%=144 Preval 80%=240	CRITICA

<sup>1</sup> Estudios principalmente realizados en adultos; <sup>2</sup> Heterogeneidad e imprecisión para sensibilidad y especificidad.



Como se especifica en la metodología GRADE, se han valorado las consecuencias que podría tener la clasificación de los niños como Falsos Positivos (FP), Falsos Negativos (FN), Verdaderos Positivos (VP) y Verdaderos Negativos (VN) (Ver ANEXO III). Para el cálculo del efecto por 1000 de la tabla 6 se ha considerado la prevalencia media de los estudios incluidos (48%) y dos prevalencias hipotéticas, una menor (20%) y otra mayor (80%), para ver el efecto de la probabilidad pretest sobre los resultados. En el ANEXO III se incluyen las probabilidades post-tests obtenidas para cada prevalencia y los gráficos obtenidos en base a la sensibilidad y especificidad global que han sido calculadas mediante el programa Meta-Disc.

Los resultados nos indican que si la medición de la FeNO se aplica en pacientes en los que la probabilidad pretest de tener asma es del 48% (lo que supone que haya 480 casos por cada 1.000), habrá 336 **verdaderos positivos** y 144 **falsos negativos**, es decir, 144 pacientes con asma por cada 1.000 pacientes que la prueba no ha sido capaz de clasificar como asmáticos. De los 520 pacientes que no tienen asma y a los que se les ha aplicado la prueba, 82 serán **falsos positivos**, es decir, 82 pacientes de 1.000 habrán recibido un falso diagnóstico de asma, mientras que 438 habrán sido bien clasificados como **verdaderos negativos**.

A la hora de valorar la calidad de la evidencia que existe para utilizar la medición de la FeNO para apoyar el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años, aunque se ha partido de una evidencia de alta calidad, ésta ha disminuido dos niveles hasta considerarse de baja calidad, debido a la ausencia de evidencia directa (estudios realizados en su mayoría en adultos) y a la presencia de heterogeneidad en los estimadores globales de sensibilidad y especificidad. En este caso, como se ha explicado anteriormente, no se han tenido en cuenta los tres criterios considerados por GRADE para aumentar la calidad de la evidencia.

En cuanto a la utilización de la medición de la FeNO para evitar la realización de una prueba de hiperrespuesta bronquial, la guía de ATS identifica un estudio (111) que utiliza la medición de la FeNO como variable subrogada de hiperrespuesta bronquial (39). Se trata de un estudio realizado en adultos y los autores concluyen que se puede utilizar la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma en pacientes con síntomas respiratorios no específicos, ya que se trata de un test seguro, sencillo y con un valor diagnóstico comparable al de las pruebas convencionales de provocación bronquial. En este estudio se define como punto de corte óptimo para diferenciar asmáticos de no asmáticos un nivel de la FeNO de 7ppb, de forma independiente al criterio utilizado para definir el diagnóstico de asma ( $PC_{20}$  para metacolina  $\leq 3\text{mg/ml}$ ,  $PC_{20}$  para adenosin monofosfato de 150 mg/ml o varia-

ción de FEV1 >10% para el test del ejercicio). Sin embargo, el flujo utilizado para la medición de la FeNO fue de 250 ml/s y no de 50 ml/s, como es lo habitual. Además, los autores señalan que el punto de corte óptimo de la FeNO para el diagnóstico de asma dependerá de la población de estudio, indicando que en este caso se ha realizado en una población de alta prevalencia (47%).

En otro estudio se ha descrito que en pacientes con síntomas de asma en los que no se ha demostrado reversibilidad bronquial, un valor mayor de 34 ppb tiene un alto valor predictivo de asma (103); sin embargo, un valor menor o igual a 34 ppb no descarta la presencia de hiperrespuesta bronquial (definida en este caso como  $PC_{20} < 16$  de metacolina), por lo que en esos casos se tendría que pedir una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico de asma. Otro estudio realizado en adultos con síntomas de enfermedad obstructiva respiratoria, concluye que se puede confirmar y descartar el diagnóstico de asma utilizando como puntos de corte valores mayores que 46 ppb y menores que 12 ppb, respectivamente, lo que supone que para evitar una prueba de provocación bronquial en un paciente se deben realizar mediciones del nivel de la FeNO en 3 pacientes con síntomas y con resultados espirométricos no sospechosos (107). En este caso, se utilizó una  $PC_{20} \leq 16$  mg/ml para definir hiperrespuesta bronquial a metacolina y el medidor portátil NIOX MINO® para realizar las mediciones.

En la revisión encontrada sobre el papel de la FeNO en el diagnóstico de broncoespasmo inducido por ejercicio (BEIE) se concluye que la probabilidad de tener BEIE es alta cuando el nivel de la FeNO es >28 ppb en niños menores de 8 años y que un nivel de la FeNO <20 ppb en niños entre 5 y 16 años de edad descarta la presencia de BEIE, aunque consideran que se requieren más estudios para estandarizar los puntos de corte y que la medición de la FeNO puede considerarse principalmente como predictor negativo de BEIE (96).

### IV.3. Resultados para la Pregunta 3

¿Cuál es la validez de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con GCI en niños mayores de 5 años?

La tabla de guías que responden a esta pregunta se ha incluido en el ANEXO IV, donde se puede apreciar la inconsistencia que existe entre las mismas.

Todos los informes de evaluación identificados contemplan esta pregunta. En el *Medical Policy* (93) se indica que los múltiples ECAs que han evaluado el uso de la medición de la FeNO en el manejo de los pacientes no han encontrado una mejoría consistente en resultados en salud. En el *Hotline Response* de ECRI (92) también mencionan las mismas referencias. El informe de AETSA (38) concluye que la validez clínica de la utilización de la determinación de los valores de la FeNO para el control del asma infanto-juvenil no ha sido establecida de forma concluyente, y que su utilización no mejora los resultados. Este informe menciona el informe de Hayes de 2010 (90), que concluye que existe evidencia limitada sobre la utilidad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con GCIs en pacientes con asma (90), y el de Malasia (89), que aun basándose en la misma revisión Cochrane (94), concluyen que la evidencia muestra la seguridad y no invasividad de las medidas de la FeNO así como una buena concordancia en los valores de la FeNO medidos por los dos dispositivos, por lo que se recomienda que la medición de la FeNO pueden ser utilizada para el diagnóstico y manejo del asma en pacientes pediátricos y adultos.

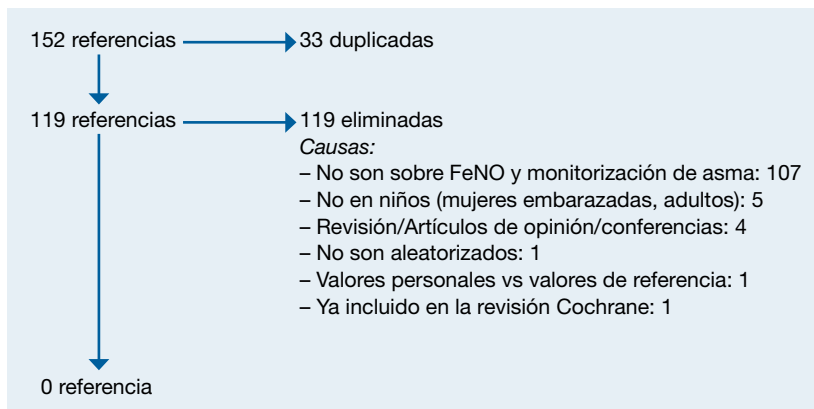
En lo que a revisiones sistemáticas se refiere, sólo se ha encontrado la revisión Cochrane mencionada (94), cuya calidad ha sido valorada (ANEXO V) y que se ha resumido en la tabla 7.

**Tabla 7. Resumen de la revisión Cochrane seleccionada para la Pregunta 2**

Autor Año Tipo estudio	Objetivos y duración	Población	Intervención/ Comparación	Variables resultado	Comentarios
Petsky HL, 2009	Evaluar la eficacia de adaptar las intervenciones en asma en niños y adultos en base al óxido nítrico exhalado, en comparación a síntomas clínicos (con o sin espirometría/pico flujo)	Niños y adultos con asma	Adaptación del tratamiento por medición del óxido nítrico exhalado VS Síntomas clínicos (con o sin espirometría/pico flujo)  En el grupo comparación, también se incluyeron otras intervenciones si todos los participantes tenían igual acceso a las mismas	Variable principal: Exacerbación de asma en el seguimiento o tasas de exacerbaciones Variables secundarias: Datos objetivos, Datos basados en síntomas, tratamientos.  La dosis de ICS descrita como análisis post-hoc	Búsquedas realizadas hasta febrero de 2009

De la búsqueda de estudios originales (Figura 7) publicados después de esta revisión se identificaron 119 artículos, entre los que no se ha encontrado ningún ECA adicional en niños que responda a esta pregunta.

**Figura 7. Resultados de la búsqueda de estudios originales para la Pregunta 3**



Los resultados que se presentan en la tabla GRADE (Tabla 8) se limitan, por tanto, a los datos de los cuatro estudios en niños (114-117) incluidos en la revisión Cochrane, ya que posteriormente no se han identificado nuevos estudios que aporten más datos al respecto. Según los autores de la revisión, estos estudios difieren de forma significativa en la definición de lo que se considera como exacerbación de asma, los puntos de corte utilizados para la FeNO y en las estrategias seguidas para ajustar la medicación (Ver en el ANEXO IV las Características de los estudios y los resultados del *Risk of Bias* de Cochrane). De Jongste et al. 2009 (116) define «exacerbación de asma» como «visitas a urgencias, hospitalizaciones o «curso de prednisolona oral»; Fritsch et al. 2006 (117) la define como uso oral de corticoides, visita no programada por síntomas de asma en las últimas cuatro semanas, y/o aumento de los síntomas de asma y/o disminución de más de 10% del FEV1 (L). Pijnenburg et al. 2005 (114) define una exacerbación como deterioro de los síntomas que requiere un curso de prednisolona oral, y Szeffler et al. 2008 (115) combina el ingreso hospitalario, las visitas no programadas y el uso oral de prednisona. La comparación frente a la que estudia la medición de la FeNO también difiere en los cuatro estudios. De Jongste et al. 2009 (116) se basan en el Score de los Síntomas, que es enviado vía electrónica cada tres semanas. Fritsch et al. (117) basaban su decisión de tratamiento en síntomas, uso de  $\beta$ -2 de corta duración y la función pulmonar. Pijnenburg et al. (114)

usaban los Scores de síntomas de los diarios y Szeffler (115) tenía en cuenta la estrategia de la NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*).

Se observa que aunque la estrategia para guiar el tratamiento con GCIs que añade la medición de la FeNO disminuye el **n° de pacientes con una o más exacerbaciones** (DR de -0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)), lo hace a expensas de utilizar una mayor **dosis de corticoides inhalados final** (DM de 140,18 µg (IC95% de 28,94 a 251,43)).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los posibles sesgos en los diseños de los estudios incluidos y la imprecisión en la estimación de la dosis de GCIs final, se considera que la evidencia que existe para utilizar la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con corticoides en niños con asma es de baja calidad (Ver tabla 8).

**Tabla 8. Tabla perfil de evidencia de GRADE para la pregunta 3**

**Pregunta:** ¿Cuál es la validez del óxido nítrico para guiar el tratamiento con GCI en niños con asma?  
**Bibliografía:** Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults [Data only. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD006340. doi: 10.1002/14651858.CD006340.pub3.

No de estudios	Valoración de la Calidad					(Nº de eventos)/pacientes		Efecto		Calidad	Importancia	
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Estrategia FeNO	Estrategia control	Relativo (95% CI)			Absoluto
<b>Número de pacientes con una o más exacerbaciones en el periodo de estudio (tiempo medio de seguimiento: 41 semanas)</b>												
3 <sup>1</sup>	ECA's	Serio <sup>2,3,4</sup>	No sería	No sería	No sería	Poco probable	118/393 (30%)	140/389 (36%)	OR 0,75 (de 0,55 a 1,01)	63 menos por 1.000 (de 124 menos a 2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA
<b>Dosis de GCIs al final de la visita mg/µg ¿? (tiempo medio de seguimiento: 41 semanas; Mejor indicado por valores más bajos)</b>												
3 <sup>1</sup>	ECA's	Serio <sup>2,3,4</sup>	No sería	No sería	Seria <sup>5</sup>	Poco probable <sup>6</sup>	390	387	-	DM 140,18 más (de 28,94 a 251,43 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICA
<b>FEV1 % predicho en la visita final (tiempo medio de seguimiento: 41 semanas; Mejor indicado por valores más altos)</b>												
3 <sup>1</sup>	ECA's	Serio <sup>2,3,4</sup>	No sería	No sería	Seria <sup>7</sup>	Poco probable <sup>8</sup>	390	388	-	DM 1,81 más (de 0,64 menos a 4,25 más)	⊕⊕OO BAJA	IMPORTANTE
<b>«Score» de síntomas (tiempo medio de seguimiento: 47 o 41 ¿? semanas; Mejor indicado por menores valores)</b>												
2 <sup>10</sup>	ECA's	Serio <sup>3,4</sup>	No sería	No sería	No sería	Poco probable <sup>11</sup>	315	316	-	DEM 0,04 más (de 0,11 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICA

<sup>1</sup> Pijnenburg et al, 2005; Szeffler et al, 2008; de Jongste et al, 2009; <sup>2</sup> El diseño de uno de los estudios (de Jongste 2008) era abierto, lo que ha podido introducir sesgos a favor de la estrategia basada en la FeNO; <sup>3</sup> Los estudios reportaron dificultades técnicas con los analizadores de la FeNO, como se explica en la tabla de riesgo de sesgos realizado en la revisión; <sup>4</sup> Se aumenta la medicación antes de comenzar el estudio; <sup>5</sup> La dosis final de corticoides inhalados eran bastante variadas, con un estudio con una dosis particularmente alta; <sup>6</sup> En la variable dosis de corticoides inhalados final, tampoco se pudieron añadir los datos de Fritsch, porque daban los datos de mediana y RIC; <sup>7</sup> El intervalo de confianza es demasiado amplio (-0,64; 4,25); <sup>8</sup> No se pudieron tener en cuenta los datos de FEV1% del estudio de Fritsch, aunque reportaban que la diferencia no era significativa; <sup>9</sup> De Jongste 2009, Szeffler 2008; <sup>10</sup> Pijnenburg 2005, Szeffler 2008; <sup>11</sup> Para el «Symptoms Score», no se pudieron añadir los resultados de de Jongste ni los de Fritsch, aunque en estos se describía que las diferencias no eran estadísticamente significativas.

# V. Contextualización

## V.1. Valoración del impacto económico

El precio del medidor portátil (NIOX MINO®) es de 3.240 euros (sin IVA). Cada prueba cuesta alrededor de 12 euros, teniendo en cuenta el aparataje y los filtros a utilizar entre otros. Además, se necesita una enfermera que realice la prueba, cuya duración se sitúa alrededor de los 5 minutos.

Existen dos informes de evaluación económica realizados en Alemania (82) y Reino Unido (83), en los que se valora la medición de la FeNO utilizando el NIOX-MINO® para el diagnóstico y manejo del asma, y que ya habían sido comentados en el Informe de AETSA (38). Como se indica en este informe, ambos estudios señalan la medición de la FeNO mediante el dispositivo NIOX-MINO® como alternativa coste-efectiva a las prácticas habituales que utilizan la sintomatología y la función pulmonar en el manejo del asma. Sin embargo, la evidencia científica que sustenta ambas evaluaciones económicas es bastante débil, y ambos estudios están financiados por los laboratorios fabricantes de los dispositivos, por lo que los resultados obtenidos deben ser interpretados con cierta precaución.

## V.2. Aspectos organizativos

Los cambios organizativos que requiere la implantación de medidores de la FeNO dependen del tipo de analizador que se pretenda utilizar.

Como se ha comentado anteriormente, existen dos tipos de analizadores, uno estático y otro portátil, que se diferencian, entre otras cosas, por el tipo de sensor que utilizaban para medir la concentración de la FeNO en el aire expirado.

Las implicaciones organizativas que tiene cada uno de estos analizadores no son las mismas. A pesar de que en ambos casos se necesita de una enfermera que realice las pruebas, en el caso del analizador estático se requiere la calibración del aparato, con lo que el grado de experimentación del profesional sanitario encargado debe ser mayor.

Por otro lado, el medidor portátil no permite realizar mediciones a volumen corriente, por lo que no nos serviría para realizar mediciones en niños no colaboradores, entre los que probablemente se encuentren los niños menores de 5 años.

El equipo NIOX-MINO® presenta una capacidad para realizar 1.500 determinaciones, cada una de las cuales podría costar unos 12 euros. Para que el uso de este equipo sea rentable y equiparable al del sensor de quimio-luminiscencia, el fabricante recomienda la realización de unas 3.000 determinaciones al año (47).



## VI. Conclusiones

Las conclusiones a las que se llega en esta consulta técnica tras el análisis de la evidencia son las siguientes:

- La evidencia científica que existe para apoyar la utilización de forma rutinaria de la medición de la FeNO en niños pequeños para predecir la persistencia de los síntomas en la edad escolar es de baja calidad.
- La evidencia que existe para apoyar la utilización de forma generalizada de la medición de la FeNO en el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años es de baja calidad.
- Existe evidencia controvertida en relación a la utilización de la medición de la FeNO de forma generalizada para guiar el tratamiento con corticoides de niños con asma.



## VII. Referencias

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2012. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/>.
2. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012 Aug;67(8):976-97.
3. Estudio Europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. *Med Clin (Barc)*. 1996 Nov; 106(20): 761-7.
4. Aguinaga OI, Arnedo PA, Bellido J, Guillén GF, Suárez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999 Feb 13; 112(5): 171-5.
5. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004 Dec; 59(12):1301-7.
6. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol*. 2005 Dec; 41(12): 659-66.
7. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003 Feb; 24(2):160-9.
8. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999 Mar; 54(3):268-72.
9. Guerra S, Sherrill DL, Martínez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Mar; 109(3):419-25.
10. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May; 113(5):925-31.

11. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*. 2005 Feb; 127(2):502-8.
12. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics*. 2001 Aug; 108(2):E33.
13. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998 May; 9(2):61-7.
14. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun; 103(6):1173-9.
15. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr*. 1996 Jun; 128(6):834-40.
16. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000 Aug; 11(3):162-7.
17. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Edinburgh. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2011.
18. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro- Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008 Oct;32:1096-110.
19. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics*. 2003 Mar; 111(3):e255-61.
20. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov; 108(5):720-5.
21. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005.

22. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct; 162(4 Pt 1):1403-6.
23. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J*. 2003 Nov; 22(5):767-71
24. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szefler SJ et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials*. 2004 Jun; 25(3):286-310.
25. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jun;127(6): 1466-72.
26. Lum S. Lung function in preschool children: applications in clinical and epidemiological research. *Paediatr Respir Rev*. 2006; Suppl 1:S30-2.
27. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Crit Care Med*. 2007 Jun 15; 175:1304-45.
28. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb 1; 177:253-60.
29. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec; 40:1324-43.
30. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C et al (Grupo CANDELA). Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Jan; 70(1): 3-11.
31. den Otter JJ, Reijnen GM, van den Bosch WJ, van Schayck CP, Molema J, van Weel C. Testing bronchial hyper-responsiveness: provocation or peak expiratory flow variability?. *Br J Gen Pract*. 1997 Aug; 47(421):487-92.
32. Goldstein MF, Veza BA, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation

- challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest*. 2001 Apr; 119(4):1001-10.
33. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 15; 169(4):473-8.
  34. Liñán Cortés S, Cobos Barroso N, Reverté Bover C. Exploración funcional respiratoria. Protocolos actualizados al año 2008. Disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/).
  35. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999 Sep;14:659-68.
  36. Navarro M, Ledesma I, Pérez G, Romero MM. Test de esfuerzo. En: González P-YE, Aldasoro A, Korta J, Mintegui J, Sardon O, editores. *La función pulmonar en el niño. Principios y aplicaciones*. Madrid: Ergon; 2007. p. 69-77.
  37. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax*. 2002 Feb;57(2):120-6.
  38. García Estepa R, Praena Crespo M, Flores Moreno S, Ruiz-Canela Cáceres J, Martín Muñoz P, Beltrán Calvo C. Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del *óxido nítrico* espirado en el control del asma infantil-juvenil. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. AETSA 2009/7. Disponible en: [http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/388/AETSA\\_2009-7\\_Oxido\\_Nitroso\\_asma\\_2.pdf](http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/388/AETSA_2009-7_Oxido_Nitroso_asma_2.pdf)
  39. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al. Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Application: an official ATS Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1; 184(5):602-15.
  40. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, Brooks-Wildhaber J, Hall G L et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Mar;121:705-9.
  41. Sardón Prado O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Corcuera Elósegui P, Mintegui Aramburu J et al. Óxido nítrico exhalado e índice predictivo de asma en menores de dos años. *Arch Bronconeumol*. 2011 May; 47(5): 234-8.

42. Piacentini GL, Cattazzo E, Tezza G, Peroni DG. Exhaled nitric oxide in pediatrics: what is new for practice purposes and clinical research in children? *J Breath Res.* 2012 Jun;6(2):027103.
43. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Aug 15;172(4):453-9.
44. Guía española para el manejo del asma (GEMA). 2009. Disponible en: <http://www.gemasma.com/>
45. Álvarez Caro F, Pérez Guirado A, Ruiz del Árbol Sánchez P, de Miguel Mallén A, Álvarez Berciano F. Óxido nítrico exhalado en el asma infantil. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(6): 544-51.
46. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 15;171:912-30.
47. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado ( $FE_{NO}$ ) mediante un equipo portátil (NIOX-MINO® Aerocrine) en población sana. *Arch Bronconeumol.* 2007 Mar 3; 43: 176-9.
48. Buchvald F, Bisgaard H. FENO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163:699-704.
49. Silkoff PE, Bates CA, Meiser JB, Bratton DL. Single-breath exhaled nitric oxide in preschool children facilitated by a servo-controlled device maintaining constant flow. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Jun;37:554-8.
50. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Exhaled nitric oxide in healthy young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 Feb;18:42-6.
51. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163:1693-722.
52. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S et al. Marked flow dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997 Jan;155:260-7.
53. Kippelen P, Caillaud C, Robert E, Masmoudi K, Préfaut C. Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise induced hypoxaemia. *Pflugers Arch.* 2002 Jun; 444:397-404.

54. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar; 161:1047-50.
55. Kisson N, Duckworth LJ, Blake KW, Murphy SP, Lima JJ. Effect of beta2-agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children and children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Sep;34:203-8.
56. Deykin A, Masaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000 Apr;161:1237-40.
57. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. The effect of alcohol ingestion on exhaled nitric oxide. *Eur Resp J.* 1996 Jun;9:1130-3.
58. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152:609-12.
59. Olin AC, Aldenbratt A, Ekman A, Ljungkvist G, Jungersten L, Alving K et al. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitraterich meal. *Respir Med.* 2001 Feb;95:153-8.
60. De Gouw HW, Grünberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Resp J.* 1998 Jan;11:126-32.
61. Murphy AW, Platts-Mills TA, Lobo M, Hayden F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. *Chest.* 1998 Aug;114:452-6.
62. Sanders SP, Proud D, Permutt S, Siekierski ES, Yachechko R, Liu MC. Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113:697-702.
63. Sanders SP, Siekierski ES, Richards SM, Porter JD, Imani F, Proud D. Rhinovirus infection induces expression of type 2 NOS in human respiratory epithelial cells in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Feb;107:235-43.
64. Gentile DA, Doyle WJ, Belenky S, Ranck H, Angelini B, Skoner DP. Nasal and oral NOS levels during experimental RSV infection of adults. *Act Otolaryngol.* 2002 Jan;122:61-6.
65. Franklin PJ, Turner SW, Le Söuef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness,



- and symptoms in a community population of children. *Thorax*. 2003 Dec;58:1048-52.
66. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Cailaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003 Nov;33:1506-11.
  67. Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T et al. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114:512-6.
  68. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J*. 2005 Mar;25(3):455-61.
  69. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy*. 2008 Feb;38:246-59.
  70. Smith AD, Cowan JO, Taylor DR. Exhaled nitric oxide levels in asthma: Personal best versus reference values. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):714-8.
  71. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152:800-3.
  72. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002 Jun;19:1015-9.
  73. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep;164:738-43.
  74. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*. 2008 Mar;31:539-46.
  75. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924-6.
  76. Alonso-Coello P, Rigau D, Sola I, Martínez García L. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. *Med Clin (Barc)*. 2013 Apr; 140(8): 366-73.

77. Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén M, Merino M, Villar M et al. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº: Osteba D-05-03.
78. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*. 2009 Aug;64(8):1109-16.
79. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al for the GRADE Working Group. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008 May;336:1106-10.
80. Hsu J, Brozek JL, Terracciano L, Kreis J, Compalati E, Stein AT et al. Application of GRADE: Making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci*. 2011 Jun;6:62.
81. Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH et al; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J*. 2012 Nov-Dec;19(6):e81-8.
82. Berg J, Lindgren P. Economic evaluation of FENO measurement in diagnosis and 1-year management of asthma in Germany. *Respir Med*. 2008 Feb;102:219-31.
83. Price D, Berg J, Lindgren P. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy*. 2009 Mar;64:431-8.
84. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Nitric oxide measurement system (NIOX) for monitoring response to asthma treatment Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2004.
85. NHSC. NIOX-MINO airway inflammation monitor for the diagnosis and monitoring of asthma-horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC); 2005.
86. Monitoring of exhaled nitric oxide (FENO) to tailor the lowest effective dose of oral corticosteroids in severe asthma (MONOSA-Study). The

Netherlands Organisation for Health Research and Development (Zon-Mw). 2006.

87. BlueCross BlueShield Association. Exhaled nitric oxide monitoring as a guide to treatment decisions in chronic asthma. Chicago: BlueCross BlueShield Association (BCBS). TEC Assessment 20(17); 2006.
88. Hedenstierna G, Olin AC, Bjermer L, Pedroletti C, Freyschuss B. Nitric oxide measurement in guiding asthma treatment. Stockholm: The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). SBU Alert report no 2008-05; 2008.
89. Sabirin J, Krishnasamy M. Health Technology Assessment Report: Exhaled nitric oxide measurement using niox or niox mino. Putrajaya: Health Technology Assessment Section (MaHTAS). Ministry of Health Malaysia; 2008. MOH/P/PAK178.09/(TR). Disponible en: <http://www.moh.gov.my>.
90. HAYES, Inc. Nitric oxide breath analysis for the diagnosis and management of asthma. Lansdale: HAYES, Inc. Directory Publication; 2007.
91. Hovi S. [Exhaled nitric oxide in asthma diagnosis and treatment monitoring]. Finnish Office for Health Care Technology Assessment (FinOHTA). 2010.
92. The ECRI Institute. Fractional exhaled nitric oxide for diagnosing and monitoring asthma. (2012). Hotline Service. Accessed March 4, 2013. Disponible en: <https://www.ecri.org/>
93. BCBSKS Medical Policies. Measurement of Exhaled Nitric Oxide and Exhaled Breath Condensate in the Diagnosis and Management of Asthma and Other Respiratory Disorders. Current Procedural Terminology. American Medical Association. BlueCross BlueShield of Kansas. March 2012. Disponible en: [http://www.bcbsks.com/customerservice/providers/MedicalPolicies/policies/policies/Measurement\\_ExhaledNitricOxide\\_ExhaledBreathCondensate\\_Diagnosis\\_Management\\_Asthma\\_OtherRespiratoryDisorders\\_2012-03-13.pdf](http://www.bcbsks.com/customerservice/providers/MedicalPolicies/policies/policies/Measurement_ExhaledNitricOxide_ExhaledBreathCondensate_Diagnosis_Management_Asthma_OtherRespiratoryDisorders_2012-03-13.pdf).
94. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD006340. doi: 10.1002/14651858.CD006340.pub3.
95. Jartti T, Saarenhovi MW, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. *Paediatr Respir Rev.* 2012 Sep;13:178-83.

96. Feitosa LAS, Dornelas de Andrade A, Reinaux CMA, Britto MCA. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in exercise-induced bronchospasm: systematic review. *Rev Port Pneumol.* 2012 Jul-Aug;18(4):198-204.
97. Van de Kant KDG, Klaassen EMM, Jöbsis Q, Nijhuis AJ, van Schayck OCP, Dompeling E. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study. *BMC Public Health.* 2009 Jun 29, 9:210.
98. Van Wonderen KE, van der Mark LB, Mohrs J, Geskus RB, van der Wal WM, van Aalderen WM et al. Prediction and treatment of asthma in preschool children at risk: study design and baseline data of a prospective cohort study in general practice (ARCADE). *BMC pulm.* 2009 Apr 15;9:13.
99. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1228-34.
100. van der Valk RJ, Caudri D, Savenije O, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH et al. Childhood wheezing phenotypes and FeNO in atopic children at age 8. *Clin Exp Allergy.* 2012 Sep;42(9):1329-36.
101. Caudri D, Wijga A H, Hoekstra M O, Kerkhof M, Koppelman G H, Brunekreef B et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax.* 2010 Sep; 65:801-7.
102. Debley J, Stamey D, Cochrane E, Elliot M, Redding G. Exhaled Nitric Oxide Predicts Persistence Of Wheezing, Exacerbations, And Decline In Lung Function In Wheezy Infants And Toddlers. *Am J Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; Conference. Disponible en: [http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1\\_MeetingAbstracts.A1033](http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A1033).
103. Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract.* 2012 Feb;66(2):158-65.
104. de Meer G, van Amsterdam JG, Janssen NA, Meijer E, Steerenberg PA, Brunekreef B. Exhaled nitric oxide predicts airway hyper-responsiveness to hypertonic saline in children that wheeze. *Allergy.* 2005 Dec;60(12):1499-504.

105. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003 Mar;123(3):751-6.
106. 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 Aug;155(2):211-6.
107. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO  $\leq$  16 ppb better than FENO  $\leq$  12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. *Respir Res*. 2009 Mar 3;10:15.
108. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Dec;107(6):480-6.
109. Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. *Allergy Asthma Proc*. 2011 Mar-Apr;32(2):119-26.
110. Woo SII, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (FENO) measurements in diagnosing asthma. *Respir Med*. 2012 Aug; 106:1103e1109.
111. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005 May;60(5):383-8.
112. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, López-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *J Asthma*. 2010 Sep;47(7):817-21.
113. Fortuna AN, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: Exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med*. 2007 Nov;101:2416-21.
114. Pijnenburg M, Bakker E, Hop W, De Jongste J. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma – a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct;172(7):831-6.
115. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep;372:1065-72.

116. 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 Jan 15;179:93-7.
117. 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. *Pediatric Pulmonology.* 2006 Sep;41:855-62.

# VIII. Anexos

## Anexo VIII.1. Estrategias de búsqueda

### I. Estrategia general de búsquedas de GPC (Junio 2012)

- **National Guideline clearinghouse:**

#1 asthma

Methods Used to Analyze the Evidence: Meta-Analysis; Review; Systematic Review with Evidence Tables. Methods Used to Assess the Quality and Strength of the Evidence: Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given). Publication date listed in references: 2005; 2006; 2007; 2008; 2009; 2010; 2011; 2012.

- **Guideline international network:**

#1 By topic// Asthma

- **Tripdatabase:**

#1 Asthma

Limits: Title, Start year (inclusive): 2005, End year (inclusive): 2012.

Seleccionando el tipo de documento: Guidelines

- **Pubgile:**

#1 asthma

Guideline[ptyp] OR Practice+Guideline[ptyp] OR “Guidelines”[MeSH Terms] OR (“health planning guidelines”[MeSH Terms] OR HEALTH-PLANNING-GUIDELINES[Text Word]) OR Consensus+Development+Conference[Publication Type]

- **GuiaSalud:**

#1 asma

- **Fisterra:**

#1 neumología // asma bronquial

## II. Estrategia general de búsqueda de informes y RS

- **EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) (A través de Ovid)**

- 1 Exhaled nitric oxide.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 2 nitric oxide.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 3 FeNO.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 4 eNO.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 7 wheez\*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 8 6 or 7
- 9 5 and 8

- **EBM Reviews (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database (A través de Ovid)**

- 1 Exhaled nitric oxide.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 2 nitric oxide.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 3 FeNO.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]
- 4 eNO.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]

- **Medline (A través de Ovid)**

- 1 (((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric\*)) OR (eno)) OR (Feno)))
- 2 (((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma\*)) OR (wheez\*)) OR (bronchospas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronchoconstrict\*)) OR (bronch\* AND near constrict\*)) OR (airway\* AND inflammation\*))
- 3 1 and 2
- 4 Limit 3 to Systematic Reviews

- **Embase (A través de Ovid)**

- 1 exp asthma/
- 2 exp bronchospasm/
- 3 asthma.mp.
- 4 asthma\*.mp.
- 5 wheez\$.mp.
- 6 bronchospas\$.mp.
- 7 bronchoconstrict\$.mp.
- 8 airway\$ inflammation\$.mp.



- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 exp nitric oxide/
- 11 exhaled nitric oxide.mp.
- 12 nitric\$.mp.
- 13 eno.mp.
- 14 feno.mp.
- 15 10 or 11 or 12 or 13
- 16 9 and 15
- 17 Limit 16 to Systematic Reviews or Metanalysis

### III. Estrategia de búsqueda de estudios individuales

#### Pregunta 1

- **Pubmed (25/02/2013) (A través de Ovid)**

- 1 (((((((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric\*)) OR (eno)) OR (Feno))) AND (((((((((((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma\*)) OR (wheez\*)) OR (bronchospas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronchoconstrict\*)) OR (bronch\* AND near constrict\*)) OR (airway\* AND inflammation\*)))
- 2 limit 1 to "prognosis (maximizes specificity)"
- 3 limit 2 to "all child (0 to 18 years)"

- **EMBASE (25/02/2013) (a través de Ovid)**

- 1 exp asthma/
- 2 exp bronchospasm/
- 3 asthma.mp.
- 4 asthma\*.mp.
- 5 wheez\$.mp.
- 6 bronchospas\$.mp.
- 7 bronchoconstrict\$.mp.
- 8 airway\$ inflammation\$.mp.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 exp nitric oxide/
- 11 exhaled nitric oxide.mp.
- 12 nitric\$.mp.
- 13 eno.mp.

- 14 feno.mp.
- 15 10 or 11 or 12 or 13
- 16 9 and 15
- 17 limit 16 to “prognosis (maximizes specificity)”
- 18 Limit 17 to “all child (0 to 18 years)”

## Pregunta 2

- **Pubmed (25/02/2013) (A través de Ovid)**

- 1 (((((((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric\*)) OR (eno)) OR (Feno))) AND (((((((((((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma\*)) OR (wheez\*)) OR (bronchospas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronchoconstrict\*)) OR (bronch\* AND near constrict\*)) OR (airway\* AND inflammation\*)))
- 2 limit 1 to “diagnosis (maximizes specificity)”

- **EMBASE (25/02/2013) (a través de Ovid)**

- 1 exp asthma/
- 2 exp bronchospasm/
- 3 asthma.mp.
- 4 asthma\*.mp.
- 5 wheez\$.mp.
- 6 bronchospas\$.mp.
- 7 bronchoconstrict\$.mp.
- 8 airway\$ inflammation\$.mp.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 exp nitric oxide/
- 11 exhaled nitric oxide.mp.
- 12 nitric\$.mp.
- 13 eno.mp.
- 14 feno.mp.
- 15 10 or 11 or 12 or 13
- 16 9 and 15
- 17 limit 16 to “diagnosis (maximizes specificity)”

### Pregunta 3

- **Pubmed (25/02/2013) (A través de Ovid)**

1 (((((((("Nitric Oxide"[Majr])) OR (exhaled nitric oxide)) OR (nitric\*)) OR (eno)) OR (Feno))) AND (((((((((((("Asthma"[Mesh])) OR ("Bronchial Spasm"[Mesh])) OR (asthma\*)) OR (wheez\*)) OR (bronchospas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronch\* AND near spas\*)) OR (bronchoconstrict\*)) OR (bronch\* AND near constrict\*)) OR (airway\* AND inflammation\*)))

2 limit 1 to (yr="2009 -Current" and randomized controlled trial)

- **EMBASE (25/02/2013) (A través de Ovid)**

1 exp asthma/

2 exp bronchospasm/

3 asthma.mp.

4 asthma\*.mp.

5 wheez\$.mp.

6 bronchospas\$.mp.

7 bronchoconstrict\$.mp.

8 airway\$ inflammation\$.mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 exp nitric oxide/

11 exhaled nitric oxide.mp.

12 nitric\$.mp.

13 eno.mp.

14 feno.mp.

15 10 or 11 or 12 or 13 or 14

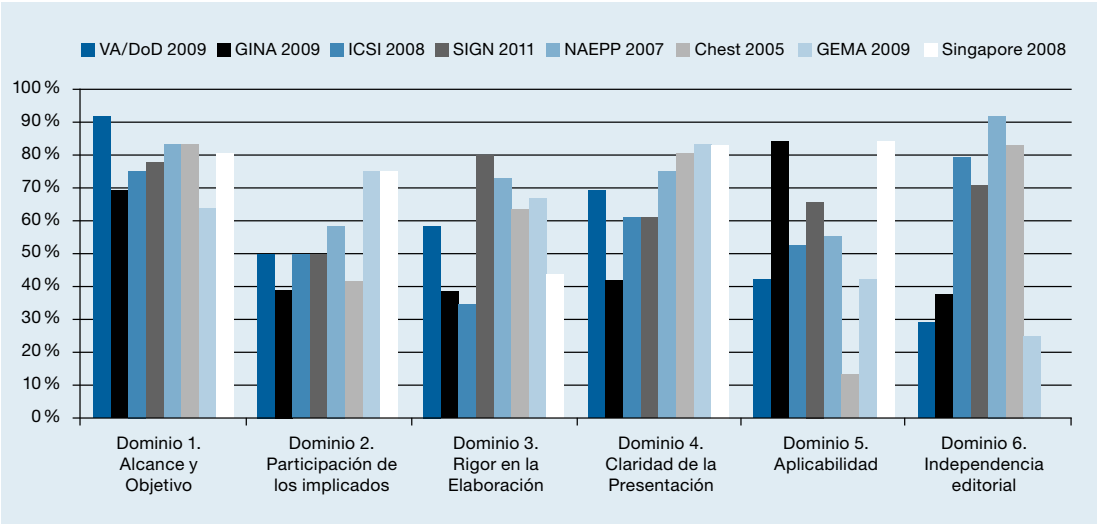
16 9 and 15

17 limit 16 to randomized controlled trial

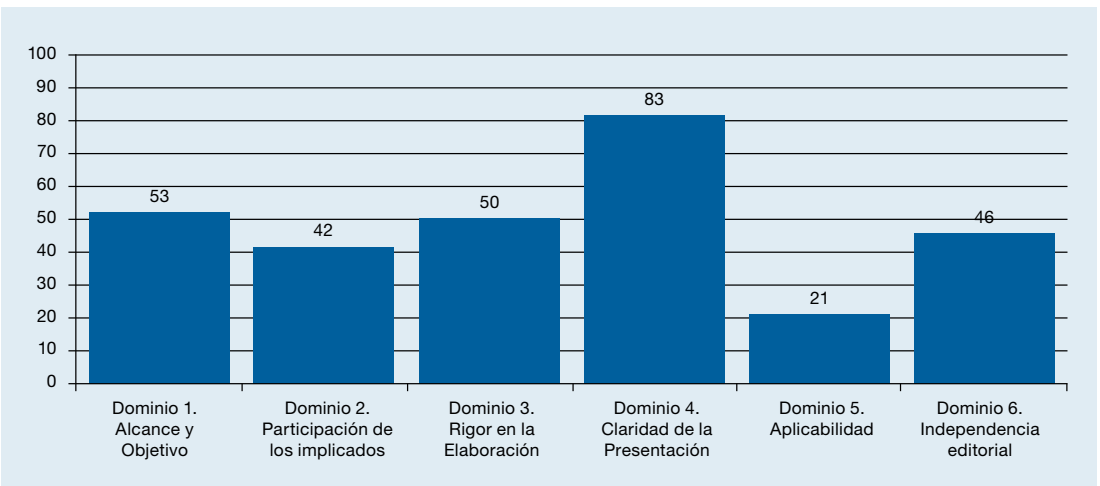
18 limit 17 to yr="2009-Current"

# Anexo VIII.2. Evaluación calidad GPCs

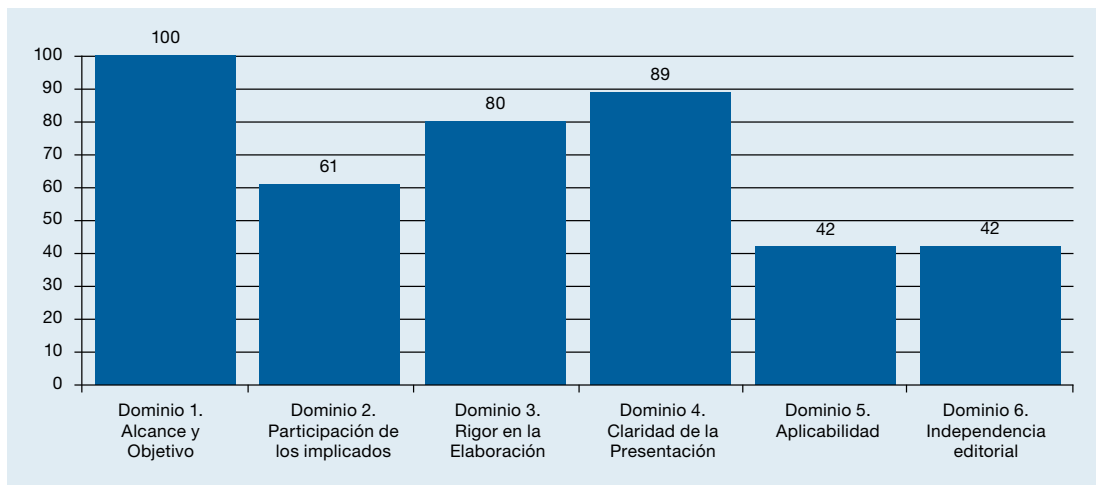
## I. Evaluación de las GPC Generales Sobreasma



## II. Evaluación de la GPC específica de la ATS



### III. Evaluación de la GPC Canadiense



## Anexo VIII.3. Pregunta 2

### I. Tabla de GPCs para la pregunta 2

Guía (enfoque)	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios
<b>SIGN 2009 (Actualizada 2011)</b>	La inflamación eosinofílica en niños puede ser evaluada de forma no invasiva mediante la concentración de óxido nítrico exhalado (FENO).	En la actualidad, no hay suficiente evidencia para apoyar un papel de los marcadores de la inflamación eosinofílica en el diagnóstico del asma en niños. Estos pueden tener un papel en la valoración de la gravedad del asma o la respuesta al tratamiento.	60. Malmberg LP, 2005 61. Brussee JE, 2005 62. Barreto M, 2005 63. Malmberg LP, 2006 64. Prasad A, 2006 65. Pijnenburg MW, 2006 71. Hunter CJ, 2002 79. Smith AD, 2004	
<b>GEMA 2009</b>	La fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado (46) y su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb (47). Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados (48), especialmente si se asocia a un FEV1 reducido (49). Sin embargo, un valor normal de la FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas (47). <b>(Nivel evidencia C)</b> En niños es útil para determinar el grado de inflamación eosinofílica bronquial (59). Un valor superior a 17 ppb proporciona una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para predecir asma de fenotipo eosinofílico (60). <b>(Nivel evidencia C)</b>	<b>R2.</b> El diagnóstico de asma debe basarse en medidas objetivas de afectación funcional. La espirometría es la prueba de elección. <b>R2.</b> Considerar el diagnóstico de asma ante una <b>variabilidad</b> diaria del PEF (flujo espiratorio máximo) mayor del 20% o ante una fracción exhalada de óxido nítrico elevada ( <b>FENO</b> ) en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. <b>R2.</b> Considerar la medición de la FE <sub>NO</sub> en el diagnóstico del asma en el niño. Una FENO elevada en un niño con síntomas sugestivos de asma hace más fiable el diagnóstico.	46. ATS/ERS2005. 2005 47. Taylor DR, 2006 48. Dupont LJ, 2003 49. Smith AD, 2004 59. Cobos Barroso N, 2008 60. Warke TJ, 2002	

Guía (enfoque)	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios
<p><b>ATS 2011</b></p>	<p><b>La FENO puede apoyar el diagnóstico de asma</b></p> <p>Estudios iniciales en poblaciones con asma mayoritariamente eosinofílica, indican que los valores predictivos de la FENO (generalmente con puntos de corte de 25 ppb) son suficientemente robustos como para ser utilizados en este contexto (23, 61, 62). Los Valores Predictivos son mayores que los del pico flujo y la espirometría (23), y similares a aquellos asociados a pruebas de provocación bronquial (62).</p> <p>Las limitaciones de la medición de la FENO se deben a que la inflamación que tiene lugar en el asma es heterogénea y no siempre se asocia con el aumento de la FENO (ej: inflamación neutrofílica) y que en pacientes ya tratados con corticoides inhalados puede ser falsamente negativa.</p> <p>La importancia de la FENO recae en su papel para ayudar a identificar aquellos pacientes que van a responder a corticoides, más que a la hora de diagnosticar asma. Esta información es clínicamente mucho más relevante, porque evita ciclos de corticoides o tratamientos con corticoides innecesariamente largos.</p> <p><b>La FENO puede predecir AHR</b></p> <p>Debido a las dificultades prácticas de medir la AHR, la FENO podría ser utilizado como variable subrogada de la AHR.</p> <p>En un estudio la FENO ha sido utilizado como variable subrogada de AHR para apoyar el diagnóstico de asma en niños, y los datos parecen apoyar su uso en este contexto limitado (62).</p>	<p>Se sugiere que la FENO puede ser utilizado para apoyar en el diagnóstico de asma en situaciones en las que se requiere evidencia objetiva (<b>recomendación débil, calidad evidencia moderada</b>)</p>	<p>23. Smith AD, 2004 61. Deykin A, 2002 62. Berkman N, 2005</p>	<p>No se han podido rescatar las tablas GRADE en las que apoyan para hacer la recomendación.</p>

## II. Características individuales de los estudios incluidos en la pregunta 2

Referencia	Diseño	Pacientes	Definición asma	FeNO (aparato, flujo y corte)	Comparación	QUADAS
Dupont LJ, 2003	Estudio longitudinal, reclutamiento consecutivo de pacientes adultos con síntomas de enfermedad obstructiva respiratoria. Criterios inclusión: Síntomas como sibilancias tos, disnea episódica...) Criterios exclusión: uso de corticoides u otra medicación antiinflamatoria, hábito fumador actual (en las últimas 6 semanas) y otras condiciones médicas.	240 pacientes de años, referidos desde AP para investigar posible asma bronquial (síntomas leves en general). Los que tienen asma: FEV1% predicted=101% (14) Sin asma: FEV1% predicted=109%(15) Edades: Con asma=41 (12-75) Sin asma= 43 (16-72)	Historia síntomas relevantes junto con prueba de hiperrespuesta positiva y/o prueba broncodilatadora positiva.	Flujo de 200 ml/s. Aparato: EcoPhysics CLD 700 AL MED. Se hacen tres mediciones reproducibles, tomando para el análisis la más alta de las tres.	«Gold estándar»: diagnóstico de asma definido por test de función pulmonar y provocación bronquial con histamina (concentración de Histamina que provoca una caída del 20% del FEV1. El diagnóstico se hace por neumólogo especializado cegado a los niveles de la FeNO de los pacientes. Criterios diagnóstico de asma: reversibilidad a B2 agonistas $\geq 12\%$ del FEV1 y/o PC20 $\leq 8\text{mg/mL}$ .	13/14
Smith AD, 2004	Estudio longitudinal y prospectivo, reclutamiento consecutivo de pacientes Criterios inclusión: síntomas al menos durante 6 semanas. Se permitieron B2 y anticolinérgicos durante el estudio, pero no 6 horas antes de las mediciones. Criterios exclusión: pacientes con corticoides orales o inhalados 4 semanas antes o con infección respiratoria típica 6 semanas antes. 3 visitas con intervalos entre visitas de 2 semanas. Entre las visitas 2 y 3 se hace un ensayo con corticoides orales.	47 pacientes de 8 a 75 años, referidos desde AP para investigar posible asma bronquial (síntomas leves en general). Los que tienen asma: FEV1% predicted=90,5% (18,4) FEV1/FVC=77,3% Variación pico flujo: 8,3% (5,4) Edades: Con asma=41,6 (9-72) Sin asma= 31,8 (9-64)	Historia síntomas relevantes junto con prueba de hiperrespuesta positiva y/o prueba broncodilatadora positiva.	Flujo de 50 y 250ml/s, pero se reportan los resultados de las mediciones a 50ml/s. No se sabe qué aparato se usa. Personal técnico que mide la FENO cegado (no sabe nada más sobre el paciente). Se mide la FENO en las 3 visitas. Punto corte=20ppb	«Gold estándar»: diagnóstico de asma, definido por síntomas, HRB y PBD. HRB: definida como dosis de solución salina hipertónica que produce una caída del 15% en FEV1, o menos de 20 ml PBD: aumento de 12% o más del FEV1 desde labase 15 minutos después de haber inhalado albuterol. También otros tests: Variación pico flujo, eosinófilos en esputo...	11/14



Referencia	Diseño	Pacientes	Definición asma	FeNO (aparato, flujo y corte)	Comparación	QUADAS
Berkman N, 2005	<p>Pacientes con síntomas respiratorios no específicos, 3 meses de duración, referidos a neumología.</p> <p>Criterios exclusión.</p> <p>Pacientes con diagnóstico alternativo CLARO, diagnóstico previo de asma, o evidencia de obstrucción por espirometría (FEV1 &gt; 75% o FEV1/FVC &lt; 70%) o reversibilidad &gt; 12% y pacientes tratados con cualquier medicación de asma</p> <p>Pacientes con infecciones respiratorias vías altas se les pide que vuelvan 4 semanas tras la resolución de los síntomas.</p>	<p>Adultos jóvenes (edades: 21,9 años (1,6) en grupo asma y 29,3 años (2,4) en el de no asma</p> <p>Valores FEV1%=91,9 en asma y 98% en no asma</p> <p>FEV1/FVC=79% en asma y 82,9% en no asma</p> <p>Por ejercicio: variación 11,5% frente a 2%</p>	<p>Variabilidad FEV1 mayor o igual al 12% en cualquier momento del seguimiento, tanto en respuesta a test de broncodilatación o determinado en el tiempo por tratamiento con corticoides y/u otros medicamentos para asma.</p> <p>Pacientes en los que no se diagnostica asma en esos 2 años se consideraran no asmáticos.</p>	<p>Chemiluminescent (LR 2000)</p> <p>Flujo: 250ml/s</p> <p>Valor medio de tres mediciones</p> <p>Se mide al inicio, seguido de test de provocación bronquial como MCH, ejercicio y AMP. Los test de provocación se hacen de forma aleatoria y cegada (los resultados de los test previos y de la FeNO cegados al que hace la prueba). 4 h de lavado entre pruebas.</p> <p>Punto corte <math>\geq 7ppb</math></p>	<p>Diagnóstico de forma cegada por un neumólogo, que no sabía los resultados de las pruebas de provocación bronquial. Para el análisis se excluyen los pacientes perdidos en el seguimiento.</p>	14/14
Fortuna AN, 2007	<p>Pacientes consecutivos referidos al hospital para diagnóstico con clínica sugestiva de asma.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con infección respiratoria 6 semanas antes, manifestaciones sistémicas atópica o con tt corticoide inhalado u oral en las 4 semanas previas.</p>	<p>57 pacientes (edades: 38 (18-64) para los no asmáticos y 37 (18-68) para los asmáticos</p>	<p>Síntomas de asma y prueba de hiperrespuesta bronquial con metacolina positiva.</p>	<p>Analizador quimioluminiscencia (SIR N-6008, Madrid).</p> <p>Técnica de respiración única, flujo 50ml/s durante 10 segundos.</p> <p>Valor medio de 3 mediciones válidas.</p> <p>Punto de corte: <b>20ppb</b></p>	<p>Diagnóstico por miembros cualificados del laboratorio de función pulmonar. Se compara frente a diagnóstico por síntomas e hiperrespuesta bronquial, frente a espirometría, prueba broncodilatadora. También se estudia el aumento de la precisión al tener en cuenta también el Eos%.</p>	12/14

Referencia	Diseño	Pacientes	Definición asma	FeNO (aparato, flujo y corte)	Comparación	QUADAS
Sivan Y, 2009	<p>Reclutamiento de pacientes consecutivos en el «outpatient pediatric pulmonary clinic» de TelAviv.</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes con síntomas respiratorios no específicos de asma al menos durante 3 meses (tos sibilancias y dificultad para respirar, con o sin ciclos de prueba con broncodilatadores o glucocorticoides.</p> <p>Se incluyen sólo los niños que son colaboradores y completan los tres test (medición de la FeNO, eosinofilia y espirometría) y con un seguimiento de al menos 1 año.</p>	<p>Niños (n=150)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Grupo sin asma: 12 años (7-18)</li> <li>-Grupo con asma sin corticoide= 12,6 años (5-18)</li> <li>-Grupo con asma y ICS: 12,3 años (6-18)</li> </ul>	<p>Diagnóstico basado en síntomas y espirometría y en prueba broncodilatadora cuando ésta se encuentra disponible.</p>	<p>Medición online mediante EcoPhysiscs CLD 88, Duernten, Switzerland), y el módulo Denox 88 Free supplier, a respiración única. La maniobra se repite hasta que se obtienen tres valores reproducibles. No se indica flujo etc.</p> <p>Mejor punto de corte: 18ppb</p>	<p>Diagnóstico convencional: historia clínica de 2 o más exacerbaciones clínicas con sibilancias documentadas por médico, disnea o tos que se alivia con broncodilatadores, variabilidad documentada de FEV1 <math>\geq 15\%</math> en respuesta a broncodilatadores (reversibilidad) o variabilidad de FEV1 <math>\geq 15\%</math> con o sin medicación control (corticoides o montelukast). Los resultados de provocación bronquial se incluyeron cuando fue posible.</p> <p>Neumólogo cegado a los valores de la FeNO</p>	10/14

Referencia	Diseño	Pacientes	Definición asma	FeNO (aparato, flujo y corte)	Comparación	QUADAS
Schneider, A, 2009	<p>Estudio longitudinal prospectivo, con pacientes consecutivos que van por primera vez al médico de atención primaria con síntomas (como disnea, tos, exacerbación durante más de 2 meses) sugestivos de enfermedad obstructiva crónica.</p> <p>Se excluyen pacientes con infección respiratoria de menos de 6 semanas. También pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad Obstructiva Respiratoria.</p> <p>No se evalúa rinitis y estado atópico por el contexto.</p> <p>Si los síntomas son severos, se inicia tratamiento antes de estudio de función pulmonar.</p>	160 pacientes (43,9 años de media).	<p>Diagnóstico de asma realizado por un neumólogo cegado a los resultados de la FeNO y que tiene en cuenta la historia médica, el examen físico, la WBP y los resultados de provocación bronquial.</p>	<p>Medición de la FeNO con el analizador NioxMino® a un flujo de 50 ml/s sobre 10 segundos y una presión de 10 cm de H2O.</p> <p>Se considera un valor de más de 20ppb como indicativo de inflamación intermedia y de más de 35ppb como claro indicador de inflamación eosinofílica en pacientes adultos.</p> <p>En el estudio se define el mejor punto de corte como 46ppb.</p>	<p>Pacientes con FEV1 &lt; 80% siguen test de broncodilatación con WBP («Bodyplethystomography») 20 min antes de inhalar salbutamol.</p> <p>Se diagnostica como obstrucción a FEV1/VC <math>\leq 0,70</math> y/o FEV1 &lt; 80%.</p> <p>Se considera asma cuando AFEV1 era <math>\leq 12\%</math> (en comparación al basal). Si no hay obstrucción, se hace test de hiperrespuesta bronquial (Positivo cuando el FEV1 cae un 20% en FEV1 del valor basal (PC20), tras inhalar metacolina hasta una concentración máxima de 16mg/ml.</p> <p>Como segundo objetivo del estudio: analizar si la FeNO ayuda a identificar asmáticos entre los que tienen espirometría no sospechosa (n=101). La probabilidad pretest fue de 48,5%. El mejor punto de corte también es 46ppb.</p> <p>También dan los valores de S, E, VPP, VPN etc.</p>	11/14

Referencia	Diseño	Pacientes	Definición asma	FeNO (aparato, flujo y corte)	Comparación	QUADAS
Pedrosa M, 2010	Reclutamiento de pacientes consecutivos entre los que reportan síntomas persistentes consistentes con asma (dificultad para respirar, sibilancias y/o tos), sin tener en cuenta su estado atópico y que muestran resultados espirométricos normales y test de broncodilatación negativo. No se excluyen los que han sido tratados anteriormente con corticoides etc. Criterios de exclusión: previamente descritos.	114 pacientes mayores de 14 años (34 años ±13) La mitad de los pacientes tenían síntomas concomitantes de rinitis. De los asmáticos, el 97,1% son atópicos, y de los no asmáticos el 82,5%. La p pretest de asma es de 30,4%.	Diagnóstico definitivo de asma mediante presencia consistente de síntomas y test de provocación bronquial con metacolina positivo.	Medición de la FeNO mediante NIOX MINO™(Aerocrine, Solna, Sweeden), a un flujo de 50 ml/s. Se define un punto de corte de 40ppb como el que mejor sensibilidad y especificidad tiene (VPP 54,2% y VPN del 86,6%).	Síntomas consistentes con asma y prueba de hiperrespuesta bronquial positiva. Se considera positiva la prueba de metacolina cuando el FEV1 disminuye un 20% o más del valor basal.	8/14
Fukuhara A, 2011	Reclutamiento de pacientes en consulta de neumología con al menos uno de los síntomas de tos recurrente, sibilancias o disnea. Criterios exclusión: pacientes con historia previa de asma que tomaban corticoides orales o inhalados o Antileucotrienos.	Pacientes adultos, edades (grupo con asma=54,8 años (50-59,7); en no asmáticos=57,4 años (48,5; 66,2)	Al menos un síntoma subjetivo de asma, nivel de la <b>FeNO &gt; 40ppb</b> y otras enfermedades descartadas por radiografía, CT y otras pruebas. Chemoluminescence analyser (NA623N, Chest MI, Tokyo, Japan) (dan las equivalencias con otros aparatos) Flujo=50ml/s	Diagnóstico basado en la FeNO: Tos recurrente, sibilancias o disnea, la FeNO >40ppb y otras enfermedades descartadas	Diagnóstico convencional: al menos un tipo de síntoma subjetivo, al menos 2 de tres de los siguientes: eosinofilia en esputo, hiperrespuesta, y respuesta broncodilatadora y otras eliminadas por radiografía, CT y otros. BD=Cambio mayor o igual del 12% tras inhalar b2 agonistas de corta duración o tras tratamiento con corticoides inhalados o broncodilatadores. HRB=Con metacolina, dosis menor de 12,5U.	8/14

Referencia	Diseño	Pacientes	Definición asma	FeNO (aparato, flujo y corte)	Comparación	QUADAS
Cordeiro D, 2011	<p>Pacientes referidos a clínica general desde enero a septiembre de 2007.</p> <p>Criterios exclusión: pacientes que utilizan ICSs o corticoides orales 6 semanas antes de la primera visita</p> <p>Diseño: observacional y transversal</p> <p>A todos se les hace también SPT o determinación de IGe.</p> <p>Se hace análisis con subgrupo de pacientes para ver si se puede distinguir asma alérgica de otras enfermedades atópicas.</p>	114 pacientes (rango de edad de 7 a 87 años).	<p>Medición online a flujo constante de 50 ml/segundo,</p> <p>Niox-Flex (Aerochrone AB, Solna, Sweeden)</p> <p>La medición se realiza antes de las demás pruebas.</p> <p>Punto de corte: 27ppb</p>	FeNO y síntomas Punto de corte 27ppb	Diagnóstico por síntomas, prueba broncodilatadora y prueba hiperrespuesta bronquial con histamina (según GINA).	10/14
Woo Sll, 2012	<p>La persona que realiza el diagnóstico está debada a los resultados de la FeNO y SPT.</p>	245 pacientes que nunca han sido tratados con corticoides 8-16 años con síntomas sugestivos de asma	<p>Medición por chemoluminiscence utilizando un monitor online de óxido nítrico (NIOX MIINO; Aerochrone AB, Solna, Sweeden).</p> <p>Flujo: 50 ml/s</p>	Utilización de la FeNO (punto de corte 22ppb).	Diagnóstico por síntomas, con BD positiva o con hiperrespuesta bronquial por metacolina.	11/14

### III. Valoración QUADAS de los estudios individuales

Preguntas	Dupont LJ 2003	Smith AD 2004	Berkman N 2005	Fortuna AN 2007	Sivan Y 2009	Schneider A 2009	Pedrosa M 2010	Cordeiro D 2011	Fukuhara A 2011	Woo SII 2012
1. Was the spectrum of participants representative of the patients who will receive the test in practice?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. Were selection criteria clearly described?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
3. Was the reference standard likely to classify the target condition correctly?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
4. Was the period between performance of the reference standard and the index test short enough to be reasonably sure that the target condition did not change between the two tests?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
5. Did the whole sample or a random selection of the sample receive verification using the reference standard?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
6. Did participants receive the same reference standard regardless of the index test result?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
7. Was the reference standard independent of the index test? (that is, the index test did not form part of the reference standard)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí
8. Was the execution of the index test described in sufficient detail to permit its replication?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí
9. Was the execution of the reference standard described in sufficient detail to permit its replication?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
10. Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	No claro	No	No claro	No claro
11. Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Sí	No claro	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	No	Sí	No claro

Preguntas	Dupont LJ 2003	Smith AD 2004	Berkman N 2005	Fortuna AN 2007	Sivan Y 2009	Schneider A 2009	Pedrosa M 2010	Cordeiro D 2011	Fukuhara A 2011	Woo SII 2012
12. Were the same clinical data available when the test results were interpreted as would be available when the test is used in practice?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí
13. Were uninterpretable, indeterminate or intermediate test results reported?	No aplicable	No claro	Sí	Sí	No	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro
14. Were withdrawals from the study explained?	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro	Sí

#### IV. Consecuencias de ser clasificado como TP, TN, FP o FN

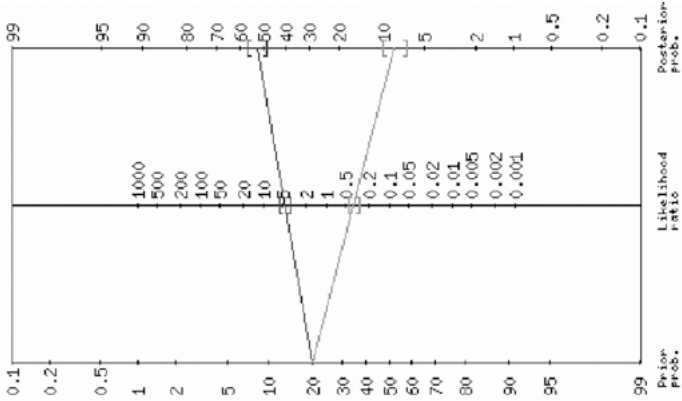
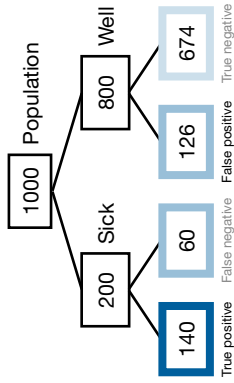
Pregunta 2: ¿La medición de la FeNO en niños con síntomas sugerentes de asma confirma su diagnóstico?	
<b>Población</b>	Niños con síntomas sugerentes de asma
<b>Intervención:</b>	Medición de la FeNO junto a valoración de los síntomas con o sin prueba broncodilatadora
<b>Comparación:</b>	Valoración síntomas y Espirometría con Prueba BD o test de hiper-respuesta bronquial
<b>Resultados:</b>	
TP	Los verdaderos positivos serán tratados con corticoides inhalados con mayor seguridad de que vayan a responder.
TN	Seguirán siendo tratados con corticoides, sólo que se le informa al paciente de que probablemente habrá que tratarlo con una mayor dosis de corticoides porque puede que no respondan a dosis más bajas.
FP	Los niños que son falsos positivos serán tratados con corticoides inhalados de la misma forma. Como puede que no respondan, se les acabará aumentando la dosis o ante la falta de respuesta, se les cambiará el tratamiento
FN	Los niños que sean falsos negativos seguirán siendo tratados con corticoides, aunque podría ocurrir que al subestimarse el valor de la FeNO al principio sean tratados con dosis de corticoides mayores de lo que realmente necesitan.
Resultados no concluyentes	Los niños en los que la prueba no haya salido bien seguirán siendo tratados igualmente con corticoides
Complicaciones del test	No hay complicaciones
Utilización de recursos (coste)	Se trata de una prueba cara

# V. Cálculos probabilidad post-tests tras utilizar feno (prevalencias del 20%, 48,5% y 80%)

## Probabilidad pretest del 20%

Disease prevalence, test sensitivity, and test specificity and sample size:

- Prevalence (e.g. 0.10): 0.200000
- Sensitivity (e.g. 0.80): 0.700
- Specificity (e.g. 0.80): 0.842
- Total sample size: 1000



- POSITIVE TEST:**
- Positive Likelihood ratio: 4.43
- 95% confidence interval: [3.69,5.32]
- Posterior probability (odds): 53% (1.1)
- 95% confidence interval: [48%,57%]
- (~ 1 in 1.9 with positive test are sick)
  
- NEGATIVE TEST:**
- Negative Likelihood ratio: 0.36
- 95% confidence interval: [0.29,0.44]
- Posterior probability (odds): 8% (0.1)
- 95% confidence interval: [7%,10%]
- (~ 1 in 1.1 with negative test are well)

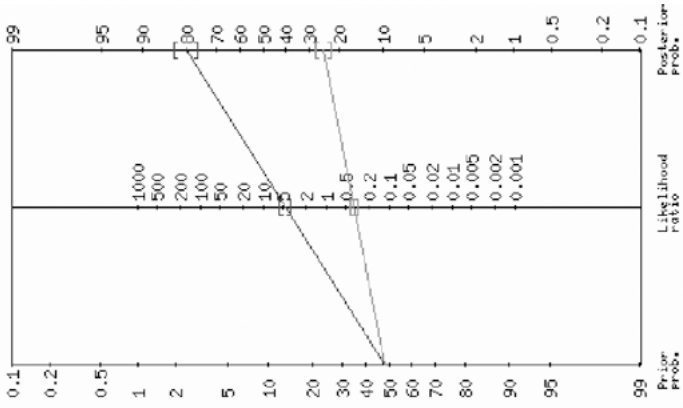
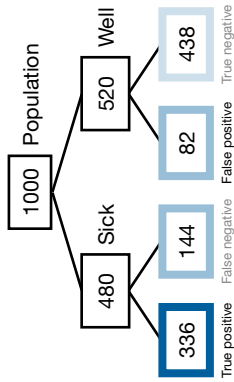


## (Continuación)

### Probabilidad pretest del 48%

Disease prevalence, test sensitivity, and test specificity and sample size:

Prevalence (e.g. 0.10): 0.480000  
 Sensitivity (e.g. 0.80): 0.700  
 Specificity (e.g. 0.80): 0.842  
 Total sample size: 1000



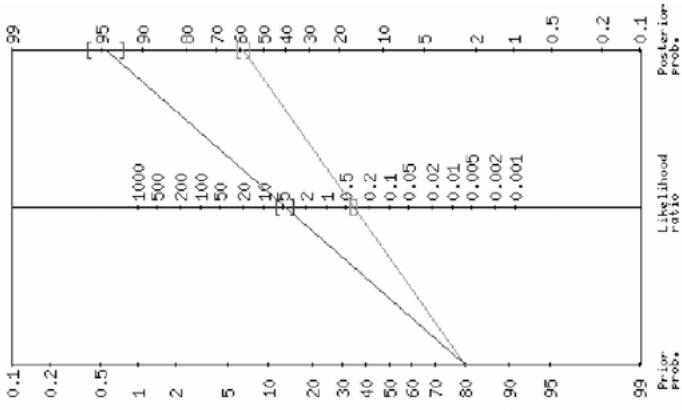
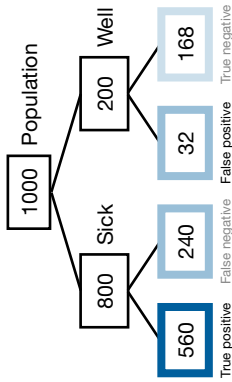
**POSITIVE TEST:**  
 Positive Likelihood ratio: 4.43  
 95% confidence interval: [3.60,5.45]  
 Posterior probability (odds): 80% (4.1)  
 95% confidence interval: [77%,83%]  
 (~ 1 in 1.2 with positive test are sick)

**NEGATIVE TEST:**  
 Negative Likelihood ratio: 0.36  
 95% confidence interval: [0.31,0.41]  
 Posterior probability (odds): 25% (0.3)  
 95% confidence interval: [22%,27%]  
 (~ 1 in 1.3 with negative test are well)

**Probabilidad pretest del 80%**

Disease prevalence, test sensitivity, and test specificity and sample size:

- Prevalence (e.g. 0.10): 0.800000
- Sensitivity (e.g. 0.80): 0.700
- Specificity (e.g. 0.80): 0.842
- Total sample size: 1000



**POSITIVE TEST:**  
 Positive Likelihood ratio: 4.43  
 95% confidence interval: [3.21,6.12]  
 Posterior probability (odds): 95% (17.7)  
 95% confidence interval: [93%,96%]  
 (~ 1 in 1.1 with positive test are sick)

**NEGATIVE TEST:**  
 Negative Likelihood ratio: 0.36  
 95% confidence interval: [0.32,0.40]  
 Posterior probability (odds): 59% (1.4)  
 95% confidence interval: [56%,62%]  
 (~ 1 in 2.4 with negative test are well)

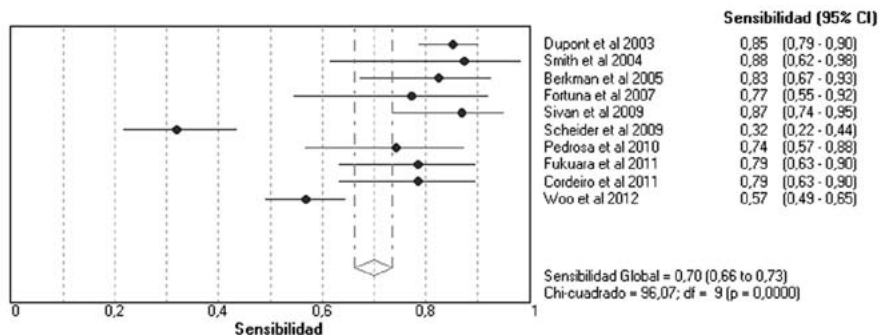
## VI. Forest-Plots y valores de sensibilidad y especificidad de los estudios de la pregunta 2

### Resultados de Sensibilidad

Estudio	Sensibilidad	[95% Interval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Dupont et al, 2003	0,851	0,786 - 0,902	137/161	63/79
Smith et al, 2004	0,875	0,617 - 0,984	14/16	22/28
Berkman et al, 2005	0,825	0,672 - 0,927	33/40	41/45
Fortuna et al, 2007	0,773	0,546 - 0,922	17/22	18/28
Sivan et al, 2009	0,870	0,737 - 0,951	40/46	93/104
Scheider et al, 2009	0,320	0,217 - 0,438	24/75	51/57
Pedrosa et al, 2010	0,743	0,567 - 0,875	26/35	57/79
Fukuara et al, 2011	0,786	0,632 - 0,897	33/42	17/19
Cordeiro et al, 2011	0,786	0,632 - 0,897	33/42	66/72
Woo et al, 2012	0,569	0,490 - 0,645	95/167	68/78
<b>Sensibilidad Global</b>	<b>0,700</b>	<b>0,663 - 0,735</b>		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 96,07 (d.f.= 9) p = 0,000

No. estudios = 10.

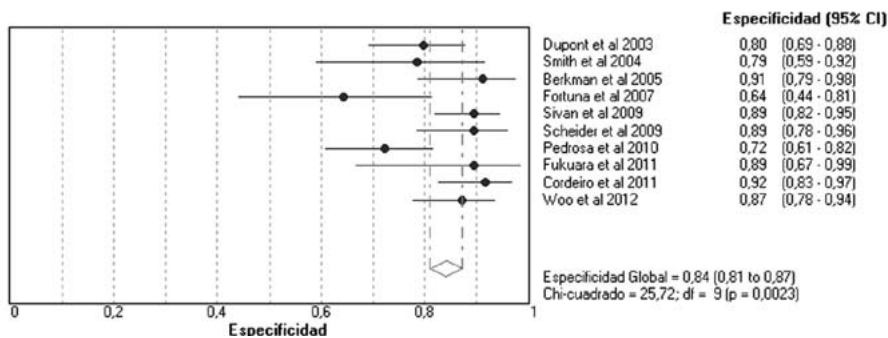


## Resultados de Especificidad

Estudio	Especificidad	[[95% Interval. Conf.]	VP/(VP+FN)	VN/(VN+FP)
Dupont et al, 2003	0,797	0,692- 0,880	137/161	63/79
Smith et al, 2004	0,786	0,590- 0,917	14/16	22/28
Berkman et al, 2005	0,911	0,788- 0,975	33/40	41/45
Fortuna et al, 2007	0,643	0,441- 0,814	17/22	18/28
Sivan et al, 2009	0,894	0,819- 0,946	40/46	93/104
Scheider et al, 2009	0,895	0,785- 0,960	24/75	51/57
Pedrosa et al, 2010	0,722	0,609- 0,817	26/35	57/79
Fukuara et al, 2011	0,895	0,669- 0,987	33/42	17/19
Cordeiro et al, 2011	0,917	0,827- 0,969	33/42	66/72
Woo et al, 2012	0,872	0,777- 0,937	95/167	68/78
<b>Especificidad global</b>	<b>0,842</b>	<b>0,810 - 0,871</b>		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 25,72 (d.f.= 9) p = 0,002

No. estudios = 10.



## Anexo VIII.4. Pregunta 3

### I. Tabla de GPCs para la pregunta 3

Guía (enfoque)	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios
<b>SIGN 2009 (Actualizada en el 2011)</b>	<p>Estudios en niños demuestran que el PEF (834-836), hiperreactividad bronquial (837) o Óxido nítrico exhalado (FENO) (838-841) no suponen un beneficio adicional al ser añadidos a una estrategia de manejo basado en síntomas, y que así una función pulmonar normal no siempre indica un asma controlado. Un estudio observacional prospectivo con 40 niños sugiere que la medición consecutiva de la FENO y/o eosinofilia en esputo pueden guiar la disminución del tratamiento con GCI (844). Otro estudio pequeño demostró que una FENO en aumento precedía la recaída tras la retirada de GCI (840). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución porque los resultados deberían demostrarse en estudios mayores.</p>	<p>Se necesitan más estudios para establecer si se pueden identificar subgrupos de pacientes con asma en los que el tratamiento guiado por biomarcadores sea efectivo.</p>	<p>834. Wensley D, 2004 835. Burkhart PV, 2007 836. McCoy K, 2006 837. Nuijsink M, 2007 838. de Jongste JC, 2009 839. Fritsch M, 2006 840. Pijnenburg MW, 2005 841. Szeffler SJ, 2008 844. Zacharasiewicz A, 2005</p>	
<b>GEMA 2009</b>	<p>El nivel de la FENO y su medición tras tratamiento con corticoides ayuda a valorar el grado de cumplimiento. Una FENO <math>\leq</math>49 ppb, 4 semanas tras retirar GCI, muestra una Sensibilidad del 71% y especificidad del 93% para estimar que está en remisión; un valor superior aumenta la p de recaída (61). En niños no colaboradores que las mediciones se realicen siguiendo una metodología correctamente estandarizada (46) <b>(Nivel Evidencia B).</b></p>	<p><b>(R2)</b> Considerar la <b>medición de la FENO</b> en el diagnóstico y seguimiento del asma en el niño. Una FENO elevada en un niño en tratamiento con GCI debe hacer sospechar falta de cumplimiento. La elevación de la FENO por encima de 49 ppb en un niño al que se ha retirado el tratamiento debe hacer sospechar una probable recaída.</p>	<p>61. Pijnenburg MW, 2005 46. ATS/ERS2005.</p>	

Guía (enfoque)	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios
<p><b>ATS 2011</b></p>	<p>Puede ser más útil la variación de la FENO tras tratamiento que su valor absoluto. Sin embargo, no se ha definido lo que se entiende por un cambio clínicamente significativo de la FENO. La obtención de mediciones seriadas permite que cada paciente actúe como su propio control («mejor valor personal») (92).</p> <p>En un estudio en niños con asma estable se midieron los niveles de la FENO 2 y 4 semanas tras retirar tratamiento, y cuando el nivel era consistentemente bajo (punto corte 22ppb), no hubo recaída (60).</p> <p>A pesar del rápido cambio de la FENO en respuesta a GCI (93), los valores predictivos de una única medición no son suficientemente sensibles o específicos para determinar la pérdida del control de asma (51, 94, 95).</p> <p><b>Diferencias mínimamente importantes, y significado pronóstico de la FENO.</b></p> <p>El coeficiente de variación intra-sujeto para la FENO en individuos sanos es del 10%, (hasta 4ppb) (75, 96). En pacientes con asma aumenta hasta un 20% (75, 96, 97).</p> <p>En un estudio se encontró que los niveles de la FENO eran 50% más altos en el asma agudo que en el asma estable (98). Datos de estudios sobre retirada de corticoides muestran que el aumento de la FENO asociado a pérdida de control se sitúa entre los 16 (99) y 25 ppb (50).</p>	<p>Se recomienda el uso de la FENO para monitorizar la inflamación aérea en pacientes con asma (Recomendación fuerte, calidad baja de evidencia)</p> <p>Se sugiere utilizar los siguientes valores para determinar un aumento significativo en la FENO: mayor del 20% para valores <math>\geq</math> 50ppb o más de 10 ppb para valores menores de 50 ppb de una vista a la siguiente (Recomendación débil, nivel de evidencia baja).</p> <p>Se sugiere utilizar una reducción de al menos el 20% de la FENO para valores de más de 50 ppb o más de 10 ppb para valores menores de 50 ppb como punto de corte para indicar una respuesta significativa al tratamiento antiinflamatorio (Recomendación débil, nivel de evidencia baja)</p>	<p>92. Smith AD, 2009  60. Zacharasiewicz A, 2005  93. Buchvald F, 2003  51. Shaw DE, 2007  87. Pijnenburg MW, 2005.  94. Gelb AF, 2006  95. Szefler SJ, 2008  75. Kharitonov SA, 2003  96. Ekroos H, 2002  97. Pijnenburg MW, 2006  98. Massaro AF, 1995.  99. Beck-Ripp J, 2002  50. Jones SL, 2001  100. Michils A, 2008  101. de Jongste JC, 2009  102. Petsky HL, 2009  103. Smith AD, 2005  104. Gibson PG, 2009.  105. Perez-de-Llano LA, 2010.</p>	

Guía (enfoque)	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios
<p><b>Canadian Thoracic Society 2012</b></p>	<p>Se ha reportado que la transición de un buen control a un asma no controlado se asocia al aumento del 40% de la FeNO (100). Una evaluación sistemática de ECAs sobre tratamiento de asma guiado por la FeNO concluye que los resultados mixtos se deben a características sobre el diseño y el método que podrían haber llevado a conclusiones incorrectas (104). En un estudio más reciente para utilizar la FeNO para reconocer individuos con asma de difícil tratamiento (105), un valor mayor o igual a 30 ppb demostró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 91% para identificar pacientes con asma que respondían al tratamiento. Un valor menor o igual a 30ppb tenía un valor predictivo negativo de respuesta a esteroides de 92% (105).</p>	<p>No se sugiere el uso rutinario de la FeNO, ni en adición ni como sustitución a mediciones estándares del control de asma, para ajustar la terapia antiinflamatoria en niños o adultos con asma (GRADO 2B). La evidencia es insuficiente para hacer una recomendación en relación al uso de la FeNO tanto en adición como sustitución a otras mediciones estándar del control de asma para ajustar la terapia antiinflamatoria en niños preescolares.</p>	<p>28. Dweik RA, 2011 31. SIGN, 2008 35. Petsky H, 2009.</p>	
	<p>La guía de SIGN concluye que hay insuficiente evidencia para apoyar el papel de la FeNO en el diagnóstico o monitorización de asma tanto en niños como en adultos. Hasta ahora, la única guía que ofrece algún apoyo al uso de la FeNO en la práctica clínica es la guía de la <i>American Thoracic Society</i> (ATS). La revisión Cochrane de 2009 concluye que utilizar las mediciones de la FeNO para adaptar la dosis de GCI no puede recomendarse de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. Se indica que el fracaso en demostrar el beneficio de la monitorización de la FeNO para el manejo del asma puede deberse al diseño del estudio y a los resultados clínicos evaluados, lo que debería tenerse en cuenta en futuros ensayos clínicos.</p>			

## II. Calidad RS seleccionada para la pregunta 3 (AMSTAR)

<p><b>1. Was a <i>a priori</i> design provided?</b> The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>2. Was there duplicate study selection and data extraction?</b> There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>3. Was a comprehensive literature search performed?</b> At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?</b> The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>5. Was a list of studies (included and excluded) provided?</b> A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>6. Were the characteristics of the included studies provided?</b> In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?</b> A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomised, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?</b> The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?</b> For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I<sup>2</sup>). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>10. Was the likelihood of publication bias assessed?</b> An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  X Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>
<p><b>11. Was the conflict of interest included?</b> Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<p>X Yes <input type="checkbox"/> No  <input type="checkbox"/> Can't answer  <input type="checkbox"/> Not applicable</p>



### III. Características de los estudios individuales incluidos en la pregunta 3

Estudio	Calidad/Diseño	Sponsors	Pacientes	Comparaciones	Variables	Observaciones
Pijnenburg et al, 2005	<b>Diseño:</b> Aleatorizado, doble ciego, estratificado por la FeNo basal y dosis de Corticoides inhalados <b>Duración:</b> 12 meses (5 visita, 1 cada 3 meses)	Kröger Foundation/ Sophia Children's Hospital Foundation	89 niños de 6 a 18 años, asma atópico, estratificados por FeNo >30 o <30 ppb y dosis ICS >400µg o <400 µg Criterios inclusión: Niños con utilización ICS en dosis constante por 3 meses antes del estudio Atopia como RAST class 2, o al menos 1 aeroalérgeno	Estrategia síntomas + FeNO: n= 39 Estrategia solo síntomas: n=46	Variable principal: - Dosis acumulada esteroides (suma dosis media de las 5 visitas) Variables secundarias: - Score síntomas diurnos - N° dosis de broncodilatadores(n° medio) - % días sin síntomas últimas 4 semanas - N° cursos prednisona oral - Dosis metacolina para bajar 20% FEV1 - FVC, FEV1 y MEF25 visita final	Exacerbaciones definidas como: n° de pacientes con al menos 1 curso de prednisona
Szeffler et al, 2008	<b>Diseño:</b> Aleatorizado (por bloques), doble ciego, estudio paralelo, multicéntrico, programa que escoge el tt que va a tener el paciente <b>Duración:</b> 3 semanas + 46 semanas	US National Institute of Allergy and Infectious disease	Pacientes con asma persistente, o evidencia de enfermedad no controlada, de 12 a 20 años. Excluidos fumadores y cotinina en orina más de 100 mg/ml.	Tt estándar: según NAEPP Tt estándar modificado por la FeNO	Variable principal: Días sin asma Variables secundarias: - Ingreso hospitalario - Visitas a emergencias o no programadas - Cursos de prednisona oral - Exacerbaciones asma ..	Exacerbación definida como variable combinada: ingreso hospitalario, visitas no programadas y uso de prednisona) Se define un algoritmo
De Jongste et al, 2009	<b>Diseño:</b> Estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico y paralelo, ICS ajustado cada 3 semanas según la FeNO y síntomas vs síntomas sólo <b>Duración:</b> 30 semanas	Aerocrine AB (Solna Sweden)	151 pacientes, de 6 a 18 años, con asma leve moderado, diagnóstico según GINA	Estrategia con la FeNO: n=75 pacientes Estrategia sin la FeNO: n=72 pacientes Tt: ICS 200-1000 µg budesonida o equival, 2 veces/ día durante 2 meses RAST clase 2 o más	Variable primaria: % días sin síntomas las últimas 12 semanas del estudio Variables secundarias: - Score de síntomas acumulados - Dosis ICS - FEV1 y reversibilidad - Cursos de prednisona (exacerbación) - Visitas a urgencias - Hospitalización por asma - PACQLQ scores	Exacerbación (pacientes a los que se prescribe uno o más cursos de prednisona)

IV. *Risk of bias* de los estudios individuales incluidos en la pregunta 3 (obtenido de Petsky et al, 2009)

Figure 1. Methodological quality summary: review authors' judgements about each methodological quality item for each included study.

		Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Estudios realizados en niños o adolescentes	de Jongste 2009	?	?	-	?	?	-
	Fritsch 2006	?	?	?	?	-	-
	Pijnenburg 2005	?	?	+	+	+	?
	Shaw 2007	?	+	+	+	?	+
	Smith 2005	?	?	+	+	?	?
	Szeffler 2008	+	+	+	?	?	-

