

Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil

Systematic review of the
usefulness of the determination
of exhaled nitric oxide in the
control of infantile and juvenile
asthma. *Executive summary*

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2009/7**

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

Instituto
de Salud
Carlos III

AEL Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil

Systematic review of the
usefulness of the determination
of exhaled nitric oxide in the
control of infantile and juvenile
asthma. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2009/7

García Estepa, Raúl

Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil. Raúl García Estepa, Manuel Praena Crespo, Sandra Flores Moreno, Juan Ruiz-Canela Cáceres, Pedro Martín Muñoz, Carmen Beltrán Calvo – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2011.

86 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Asma / tratamiento 2. Óxido nítrico / uso terapéutico I. Praena Crespo, Manuel. II. Flores Moreno, Sandra III. Ruiz-Canela Cáceres, Juan IV Martín Muñoz, Pedro V. Beltrán Calvo, Carmen VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad VIII. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Raúl García Estepa, Manuel Praena Crespo, Sandra Flores Moreno, Juan Ruiz-Canela Cáceres, Pedro Martín Muñoz, Carmen Beltrán Calvo.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89 2ª planta
41007 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-85-2

NIPO: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 860-11-209-3
Ministerio de Ciencia e Innovación 477-11-064-5

Depósito Legal: SE-8023-2011

Imprime: Gandulfo impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil

Systematic review of the
usefulness of the determination
of exhaled nitric oxide in the
control of infantile and juvenile
asthma. *Executive summary.*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación

AIJ Agencia de Evaluación
7IS de Tecnologías Sanitarias
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Han sido revisores de este trabajo Alfonsa Lora Espinosa, *Pediatra del Centro de Salud "Puerta Blanca", Málaga*; y David Gómez-Pastrana Durán, *Pediatra del Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz*.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones. Los contenidos de este informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores y evaluadores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	9
Abreviaturas	11
Resumen ejecutivo	13
Executive summary	17
Introducción	19
Control del asma	22
Óxido nítrico exhalado	25
Objetivo	27
Material y métodos	29
Revisión de la literatura	29
Tipo de estudio	29
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia	29
Criterios de exclusión de los artículos	30
Resultados	31
Ensayos clínicos	34
Revisión sistemática	51
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias	53
Guías de práctica clínica y documentos de consenso de expertos	55
Discusión	57
Conclusiones	63
Recomendaciones	65
Referencias	67
Anexos	75
Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos Medline y Embase	75
Anexo 2. Herramienta CASPe de lectura crítica de ensayos clínicos	79
Anexo 3. Escala de Jadad de valoración de la calidad de ensayos clínicos	81
Anexo 4. Herramienta CASPe de lectura crítica de revisiones sistemáticas	82

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1: Grados de gravedad del asma según la GINA	21
Tabla 2. Clasificación de la gravedad del asma en niños según la GEMA	22
Tabla 3. Clasificación del control del asma	24
Tabla 4. Variables utilizadas en los distintos estudios	33
Tabla 5. Descripción de los ensayos localizados	34
Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados	39
Tabla 7. Resultados de los ensayos localizados	46
Tabla 8. Resultados del metanálisis	53
Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos	32

Abreviaturas

ACQ:	Cuestionario de control del asma; del inglés <i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT:	Test de control del asma; del inglés <i>Asthma Control Test</i>
ATS/ERS:	<i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>
AVACs:	Años de vida ajustados por calidad
BTS:	<i>British Thoracic Society</i>
DM:	Diferencia de medias
DMS:	Diferencia de medias estándar
ECP:	Proteína catiónica eosinofila; del inglés <i>eosinophil cationic protein</i>
eONS:	Óxido nítrico sintetasa endotelial
FENO:	Fracción de óxido nítrico exhalado o espirado del inglés <i>fractional exhaled nitric oxide</i>
FEV1:	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; del inglés <i>forced expiratory volumen in 1 second</i>
FVC:	Capacidad vital forzada del inglés <i>forced vital capacity</i>
GEMA:	Guía Española para el Manejo del Asma
GINA:	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IC:	Intervalo de confianza
ICS:	Corticosteroides inhalados; del inglés <i>inhaled corticosteroids</i>
iONS:	Óxido nítrico sintetasa inducible
ITT:	Análisis por intención de tratar; del inglés <i>intention to treat</i>
Kg:	Kilogramo
KU/L:	Kilounidades litro
m ² :	Metro cuadrado
MG:	Media geométrica
mg:	Miligramo

ml:	Mililitro
NHLBI:	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NO:	Óxido nítrico del inglés <i>nitric oxide</i>
nONS:	Óxido nítrico sintetasa neuronal
ONS:	Óxido nítrico sintetasa
OR:	Odds ratio
PD20:	Dosis de metacolina que provoca una caída del 20% del FEV1
PEF:	Flujo espiratorio máximo; del inglés <i>peak expiratory flow</i>
ppb:	Partes por billón
RAST:	Prueba de radioalergoabsorbencia; del inglés <i>radio allerge absorbent test</i>
SIGN:	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
µg:	Microgramo

Resumen ejecutivo

INTRODUCCIÓN

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias en el cual intervienen muchas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada a una hiperreactividad bronquial que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, dificultad al respirar, opresión en el pecho y tos, particularmente por la noche o por la mañana temprano. Estos episodios están generalmente asociados con la obstrucción del flujo de aire dentro de los pulmones que a menudo es reversible de forma espontánea o con tratamiento.

La medida de biomarcadores que están más estrechamente relacionados con la inflamación de las vías respiratorias podría mejorar el control del asma. Entre estos biomarcadores relacionados con la inflamación destaca la fracción de óxido nítrico exhalado o espirado (FENO).

Diferentes estudios han demostrado la relación existente entre FENO y asma. Algunos de éstos, han mostrado que los pacientes con asma no controlada tienen elevados los niveles de FENO y éstos aumentan durante las exacerbaciones. La administración de corticosteroides inhalados (ICS), agentes que disminuyen la inflamación en el asma, reduce los niveles de FENO. Los corticoides reducen la síntesis de óxido nítrico inhibiendo la óxido nítrico sintetasa, por lo que niveles elevados de FENO en pacientes asmáticos pueden ser debidos a insuficiente tratamiento antiinflamatorio, escasa adherencia o pobre técnica de inhalación, que es un problema muy habitual en los niños. Estas observaciones apoyan la teoría de que la FENO puede ser utilizada como marcador biológico de la inflamación en el asma, ya que la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia, pruebas de referencia para evaluar la inflamación de las vías respiratorias, no se aplican de forma rutinaria debido a sus costes y a que son muy invasivas. Además, la FENO se incrementa durante las exacerbaciones. La FENO, como indicador subrogado de la inflamación en el asma, puede tener diversas aplicaciones clínicas destacando fundamentalmente su utilización en el control del asma, monitorizando la respuesta de los pacientes al tratamiento antiinflamatorio, lo que permite el ajuste de la dosis.

OBJETIVO

Determinar la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación en la biblioteca Cochrane, en la base de datos

del CRD (Centre for Reviews and Dissemination), INHATA, ECRI y HAYES. Además, se realizaron búsquedas de estudios primarios en las bases de referencias MEDLINE (incluido Pre-MEDLINE mediante OVID) y EMBASE, desde el año 1950 hasta Enero de 2010. También se ha procedido a recoger las recomendaciones sobre la determinación del óxido nítrico espirado de las principales guías de práctica clínica sobre asma y documentos de consenso de expertos.

Se ha realizado una lectura crítica por pares de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas se ha evaluado aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe. Los ensayos clínicos seleccionados también fueron valorados mediante la escala de Jadad.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica ha permitido identificar 7 estudios en los que se evaluaba la utilidad del óxido nítrico en el manejo del asma infanto-juvenil. Se han localizado 4 ensayos clínicos, 1 revisión sistemática y 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Los ensayos seleccionados, a excepción de uno, presentaban ciertas debilidades metodológicas, al igual que los informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Sin embargo, la revisión sistemática, a pesar de diversas limitaciones posee una alta calidad metodológica.

Los estudios seleccionados no establecen correlaciones significativas entre los niveles de FENO y resultados clínicamente relevantes como pueden ser la terapia óptima, la disminución de dosis de ICS o un uso más apropiado de la combinación de fármacos, reducción de exacerbaciones o disminución de la sintomatología. Además, en la diversidad de resultados secundarios que plantea cada estudio, sólo se detectan diferencias significativas en algunos de ellos, por lo que se podría considerar que la utilidad de los niveles de FENO para el control de pacientes infanto-juveniles no está plenamente demostrada.

CONCLUSIONES

La validez clínica de la utilización de la determinación de los niveles de óxido nítrico para el control del asma infanto-juvenil no ha sido establecida de forma concluyente.

- Según la evidencia disponible, la utilización de la determinación de los niveles de óxido nítrico no mejora resultados importantes en el asma como son: disminución de síntomas y prevención de crisis o exacerbaciones; mejoría de función pulmonar y disminución o mejor gestión del tratamiento con corticoides inhalados, en relación a la práctica habitual, basada en la sintomatología con o sin espirometría.

- Los estudios analizados no demuestran la utilidad clínica de la determinación de los niveles de óxido nítrico en el control del asma infantojuvenil.

Executive summary

Title: Systematic review of the usefulness of the determination of exhaled nitric oxide in the control of infantile and juvenile asthma.

Authors: Raúl García Estepa, Manuel Praena Crespo, Sandra Flores Moreno, Juan Ruiz-Canela Cáceres, Pedro Martín Muñoz, Carmen Beltrán Calvo.

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways which involves many cells and cellular components. Chronic inflammation is associated with airway hyper-responsiveness leading to recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness and coughing, particularly at night or early morning. These episodes are usually associated with airflow obstruction within the lungs that is often reversible, either spontaneously or with treatment.

The measurement of biomarkers that are more closely related to inflammation of the airways may improve asthma control. Among these inflammation related biomarkers the fraction of exhaled nitric oxide (FENO) is stressed.

Several studies have demonstrated the relationship between FENO and asthma. Some of these studies have shown that patients with uncontrolled asthma have elevated levels of FENO which increase during exacerbations. The administration of inhaled corticosteroids (ICS), agents that reduce inflammation in asthma, reduces levels of FENO. Corticosteroids reduce the synthesis of NO by inhibiting NO synthase, so that elevated levels of FENO in asthmatic patients may be due to insufficient anti-inflammatory treatment, poor adherence or poor inhaler technique, which is a common problem in children. These observations support the theory that the FENO can be used as a biomarker of inflammation in asthma, since bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and biopsy, the benchmark tests for assessing airway inflammation, are not routinely applied because of their costs and they are very invasive. Furthermore, FENO as a surrogate indicator of inflammation in asthma may have various clinical applications, primarily emphasizing asthma control and monitoring the patient response to anti-inflammatory treatment, which allows adjustment of the dose.

OBJECTIVE

To determine the usefulness of measuring exhaled nitric oxide in the control of infantile and juvenile asthma.

MATERIAL AND METHODS

A focused literature search was made to identify systematic reviews and evaluation reports in the Cochrane Library, in the CRD database (Centre for Reviews and Dissemination), INHATA, ECRI and HAYES. In addition, primary studies were sought in the MEDLINE references database (including Pre-MEDLINE through OVID) and EMBASE, from 1950 until January 2010. Recommendations on the determination of exhaled nitric oxide in the major clinical practice guidelines on asthma and expert consensus documents were also collected.

A critical reading by pairs was made of the selected articles to identify methodological problems that could affect the internal and external validity of the studies. The internal validity of clinical trials and systematic reviews was assessed using the criteria established in the CASPe guide. The selected clinical trials were also assessed using the Jadad scale.

RESULTS

The literature search identified 7 studies that assessed the usefulness of nitric oxide in the management of infantile-juvenile asthma. Also located were 4 clinical trials, 1 systematic review and 2 health technology assessment reports. The selected trials, with the exception of one, had some methodological weaknesses, as did the health technology assessment reports. However, the systematic review, despite several limitations, had a high methodological quality.

The selected studies do not provide significant correlations between FENO levels and clinically relevant outcomes such as optimal therapy, reduction of ICS doses or a more appropriate use of the drug combination, reduced exacerbations or decrease in symptoms. Furthermore, in the diversity of secondary outcomes posed by each study, significant differences were detected only in some of them, from which it might be considered that the usefulness of FENO levels for the control of infant-juvenile patients is not fully demonstrated.

CONCLUSIONS

The clinical validity of using the determination of nitric oxide levels to control infantile and juvenile asthma has not been conclusively established.

- According to available evidence, the use of the determination of nitric oxide levels does not improve important outcomes in asthma such as: reduction of symptoms and prevention of crisis or exacerbations, improved lung function and reduction or better management of inhaled corticosteroid treatment, compared to the usual practice, based on symptoms with or without spirometry.
- The studies analysed did not demonstrate the clinical usefulness of determining nitric oxide levels in the control of infantile-juvenile asthma.

Introducción

El asma tiene una etiología genética y medioambiental, pero su patogénesis no está clara, por lo que su definición es fundamentalmente descriptiva. Basada en las consecuencias funcionales de la inflamación de las vías respiratorias, podemos describir el asma como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias en el cual intervienen muchas células y elementos celulares. La inflamación crónica está asociada a una hiperreactividad bronquial que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, dificultad al respirar, opresión en el pecho y tos, particularmente por la noche o por la mañana temprano. Estos episodios están generalmente asociados a nivel general, pero variable, con la obstrucción del flujo de aire dentro de los pulmones que a menudo es reversible de forma espontánea o con tratamiento¹.

En el proceso inflamatorio del asma intervienen diferentes células inflamatorias y múltiples mediadores que dan como resultado cambios en las características patofisiológicas^{2,3}. Aunque todavía no se entiende bien, este patrón de inflamación está fuertemente asociado con la hiperreactividad bronquial y con los síntomas¹. Las manifestaciones clínicas del asma son altamente variables, y se han observado diferentes patrones celulares, pero la presencia de la inflamación de las vías respiratorias es una característica permanente. La inflamación es persistente, incluso si los síntomas no son continuos, aunque no existe una relación claramente establecida entre gravedad del asma e intensidad de la inflamación^{4,5}. La inflamación afecta a toda la vía respiratoria incluyendo el tracto superior y la nariz en la mayoría de los pacientes, pero sus efectos fisiológicos son más pronunciados en los bronquios medios. El patrón de inflamación de las vías respiratorias suele ser similar en todas las edades y en todas las formas clínicas de asma, tanto si es alérgico, no alérgico o inducido por aspirina¹.

El asma es una enfermedad que afecta a todas las edades, aunque existen diferencias entre los distintos grupos de edad fundamentalmente relacionadas con la historia natural y comorbilidad, el diagnóstico, las medidas para evaluar la gravedad y supervisión del control, las respuestas a diferentes clases de medicamentos, las técnicas para captar al paciente y a su familia para establecer y mantener un plan de tratamiento y los retos psicosociales presentados en diferentes etapas de la vida¹.

El asma es un problema mundial con una estimación de unos 300 millones de afectados⁶, aunque la falta de una precisa y universalmente aceptada definición de asma hace que los datos de prevalencia de diferentes partes del mundo sean desiguales. La prevalencia del asma va del 1 al 18% de la población en diferentes países. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que el asma provoca la pérdida anual de 15 millones de años ajustados por incapacidad, representando

el 1% del total de carga de enfermedad⁶. El asma es una enfermedad que supone un importante impacto personal y familiar, además de un considerable coste al sistema tanto desde el punto de vista social (absentismo escolar y laboral) como económico. A la hora de analizar la carga económica del asma hay que tener en cuenta los costes sanitarios directos (hospitalizaciones y coste de los medicamentos), los costes sanitarios indirectos (coste de los profesionales...) y los costes sociales (pérdida de tiempo de trabajo, muerte prematura...)⁷. Algunos estudios han evidenciado que el asma es una causa importante del absentismo laboral en muchos países desarrollados⁸⁻¹⁰. Aunque desde la perspectiva del paciente y de la sociedad el coste del control del asma parece alto, el coste de no tratarlo correctamente es incluso mayor¹¹. Existen razones para creer que la carga global del asma puede ser reducida a través de los esfuerzos de cada una de las partes implicadas (pacientes, organizaciones, proveedores de salud y gobiernos locales y nacionales) en mejorar el control del asma.

La *Global Initiative for Asthma* (GINA) clasifica al asma en 4 grados de gravedad basándose en los síntomas, en la limitación del flujo de aire y en la variabilidad de la función pulmonar (Tabla 1). La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Esta clasificación de la gravedad del asma es útil para el manejo en la evaluación inicial del paciente, ya que la elección del tratamiento, las dosis y la pauta de tratamiento dependen de la gravedad de la enfermedad. Esta clasificación presenta ciertas limitaciones como son:

- Se basa en opiniones de expertos y no en evidencias consistentes, no recomendándose usar como base para decisiones de tratamientos en desarrollo.
- La clasificación de la gravedad del asma es dinámica, pudiendo cambiar en meses o años en un mismo individuo.
- Pobre valor en predecir el tratamiento requerido y en cual va a ser la respuesta del paciente a dicho tratamiento.

La gravedad no es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente.

Tabla 1: Grados de gravedad del asma según la GINA

Intermitente	Síntomas menos de 1 vez a la semana Síntomas nocturnos no más de 2 veces al mes Exacerbaciones breves Función pulmonar FEV ₁ o PEF \geq 80% del valor predicho Variabilidad del PEF <20%
Leve persistente	Síntomas más de 1 vez a la semana, pero menos de 1 vez al día Síntomas nocturnos más de 2 veces al mes Exacerbaciones pueden afectar a la actividad y al sueño Función pulmonar FEV ₁ o PEF \geq 80% del valor predicho Variabilidad de PEF o FEV ₁ <20-30%
Moderado persistente	Síntomas diarios Síntomas nocturnos más de 1 vez a la semana Exacerbaciones pueden afectar a la actividad y al sueño Uso diario de β_2 -agonistas de acción corta Función pulmonar FEV ₁ o PEF 60-80% del valor predicho Variabilidad de PEF o FEV ₁ <20-30%
Severo persistente	Síntomas diarios Síntomas nocturnos frecuentes Exacerbaciones frecuentes Actividades físicas limitadas Función pulmonar FEV ₁ o PEF \leq 60% del valor predicho Variabilidad PEF o FEV ₁ >30%

La característica más grave determina la clasificación de la gravedad.

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: Flujo espiratorio máximo.

Los síntomas del asma son similares en cualquier rango de edad, no obstante, en la infancia existen ciertas características que lo distinguen del asma del adulto. Por eso, en muchos casos, la clasificación de gravedad del asma del adulto es difícil de aplicar en niños. En la infancia, se acude a otro tipo de clasificaciones basadas en las características del asma del niño en el que predominan las crisis recortadas y menor repercusión en los síntomas intercrisis. El nivel de gravedad 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 pequeños en los que no es posible realizar un estudio de la función pulmonar se clasifica la gravedad de acuerdo con la sintomatología exclusivamente. En el niño se definen dos patrones principales: asma episódica y asma persistente. El asma episódica puede ser ocasional o frecuente, dependiendo del número de crisis que presente. El asma persistente en el niño no puede considerarse como leve, sino que al menos es moderada o grave¹² (Tabla 2). Estas diferencias son más importantes en el lactante y preescolar (normalmente hasta los 5 años), afectando principalmente a la valoración de la gravedad, al grado de control, la evolución y el tratamiento. De ahí, que en estas edades se recurre a otras clasificaciones, como la del Consenso

Internacional Pediátrico¹³ o la de la GEMA¹². No obstante, a efectos del manejo de la enfermedad hay que tener en cuenta el control de ésta (ver Tabla 3).

Tabla 2. Clasificación de la gravedad del asma en niños según la GEMA¹²

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	-De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/semanas -Máximo 4-5 crisis/año	-< de uno cada 5-6 semanas -Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio (β₂-agonista adrenérgico de acción corta)	-	-	≤ 3 días por semana	> 3 días por semana
Función pulmonar				
-FEV1	> 80%	> 80%	> 70% - < 80%	< 70%
-Variabilidad PEF	< 20%	< 20%	> 20% - < 30%	> 30%

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: Flujo espiratorio máximo

Control del asma

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento^{14,15}. El control refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma¹⁶. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la respuesta al tratamiento o la facilidad y la rapidez con que se alcanza el control varía de un paciente a otro¹⁷. Por ello, el término “control” es amplio y puede englobar todos los aspectos clínicos y fisiopatológicos del asma, a efectos prácticos incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones) y las pruebas de función pulmonar. En la GINA, desde el año 2006, se recomienda para la valoración del asma, la clasificación según el grado de control, dado que el grado de gravedad, no es un buen predictor de la respuesta. Así, el asma leve persistente y moderada pueden responder igualmente al primer escalón de tratamiento o bien un asma leve persistente puede no responder bien al primer escalón necesitando mayor intensidad de tratamiento. Por este motivo, se recurre a la clasificación

según el grado de control, que es más operativo desde el punto de vista clínico. La GINA recomienda la utilización de la clasificación antigua, sólo a efectos de investigación y en el momento del diagnóstico.

En función del grado de control el asma se puede clasificar en^{12,18}:

- Asma bien controlada.
- Asma parcialmente controlada.
- Asma no controlada.

En la Tabla 3 se definen de forma más específica las características que se tienen en cuenta en la clasificación del control del asma. Esta clasificación no ha sido validada desde el punto de vista clínico. Es posible que haya pacientes con un buen control de la función pulmonar y de la sintomatología y que tengan exacerbaciones frecuentes, y al contrario, es decir, pacientes con síntomas diarios y muy pocas exacerbaciones.

Por lo tanto, al tratar de minimizar la expresión clínica del asma deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales¹⁹:

- Control actual: Manifestaciones de la enfermedad presentes en el día a día del paciente. Viene definido por la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas, el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales, la ausencia de limitaciones en la vida diaria (incluyendo la actividad familiar, social, laboral o escolar y el ejercicio físico) y por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia con respecto a los cuidados que recibe.
- Riesgo futuro: Consecuencias futuras en las que se incluye la ausencia de exacerbaciones graves, evitando las visitas a los Servicios de Urgencias y las hospitalizaciones, la prevención de la aparición de una pérdida progresiva de función pulmonar, o en el caso de los niños de un desarrollo pulmonar anómalo, y, por último, prescribir una farmacoterapia óptima con mínimos o nulos efectos adversos.

Tabla 3. Clasificación del control del asma

	Bien controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de rescate (β_2-agonista adrenérgicos de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar	$FEV_1 > 80\%$ del valor teórico $PEF > 80\%$ del mejor valor personal	$FEV_1 < 80\%$ del valor teórico $PEF < 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados	$ACT \geq 20$ $ACQ \leq 0.75$	$ACT 16-19$ $ACQ \geq 1.5$	≤ 15 No aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1/año$	≥ 1 en cualquier semana

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: Flujo espiratorio máximo; ACT: Test de control del asma; ACQ: Cuestionario de control del asma.

Los objetivos del control del asma son alcanzar el control actual y reducir el riesgo futuro.

Los síntomas del asma y las exacerbaciones están teóricamente unidos a la inflamación de las vías respiratorias, pero no son indicadores directos de inflamación. La medida de biomarcadores que están más estrechamente relacionados con la inflamación de las vías respiratorias podría mejorar el control del asma. La evaluación de la inflamación de las vías respiratorias con medidas cuantitativas de la inflamación en lugar de datos subjetivos (como la evaluación clínica mediante una serie de preguntas, las tarjetas diarias y los cuestionarios de vida), permite potencialmente al médico ajustar individualmente las intervenciones para el asma. Entre estos biomarcadores relacionados con la inflamación, destaca fundamentalmente la fracción de óxido nítrico exhalado o espirado (FENO). La FENO se mide de forma sencilla y los resultados están fácilmente disponibles, lo que permite un ajuste rápido de las dosis. Para que un marcador sea útil debe existir una relación cercana entre marcador y resultado. De esta forma, los niveles de FENO aumentan con la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. El tratamiento con corticosteroides inhalados disminuye la inflamación, reduciendo los niveles de óxido nítrico exhalado o espirado y los resultados clínicos, como las exacerba-

ciones²⁰. Sin embargo, la inflamación mediada por neutrófilos no es advertida en las mediciones de FENO.

Óxido nítrico exhalado

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa que juega un importante papel en la mayoría de los sistemas de órganos humanos. En los sistemas biológicos, el óxido nítrico es sintetizado por una de las isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS). Se han identificado 3 isoformas de esta enzima, la tipo I u ONS neuronal (nONS), tipo II u ONS inducible (iONS) y tipo III u ONS endotelial (eONS). Aunque todas ellas están codificadas por genes en diferentes cromosomas, las 3 catalizan la reacción en la que el oxígeno molecular se combina con el nitrógeno guanidino de la L-arginina, para generar óxido nítrico²¹.

La localización celular de las distintas isoformas de ONS ha sido investigada utilizando inmunohistoquímica y técnicas de hibridación de ADN. La nONS se localiza en el epitelio de las vías respiratorias probablemente en los nervios de la submucosa²², la iONS en el epitelio de las vías respiratorias y células inflamatorias y la eONS en el epitelio pulmonar y endotelio vascular²³.

La mayoría de los estudios localizados en la literatura científica utilizan la quimioluminiscencia para medir la concentración de óxido nítrico exhalado. El análisis por quimioluminiscencia permite determinar la concentración de óxido nítrico en fase gaseosa, reaccionando el óxido nítrico de la muestra con el ozono produciendo dióxido de nitrógeno en estado excitado. Este dióxido de nitrógeno pasa a estado relajado emitiendo luz en una relación estequiométrica con la cantidad de óxido nítrico presente en la muestra.

La mayoría de los métodos utilizados para la recogida de la muestra se dividen en dos tipos: “*online*” y “*offline*”. El término “medida *offline*” se usa para describir aquellos métodos en los cuales el sujeto expulsa una o múltiples veces el aire en un reservorio impermeable al óxido nítrico. El reservorio se sella y posteriormente se analiza el óxido nítrico. La otra forma, “medida *online*” implica que la muestra de gas es espirada directamente en el analizador de óxido nítrico.

Las ventajas que presentan las “medidas *offline*” frente a las “medidas *online*” son las siguientes²⁴:

- Facilidad para recoger la muestra espirada independientemente del lugar donde se encuentre el analizador (como puede ser lugar de trabajo, escuela, etc). Esta ventaja prácticamente ha desaparecido debido a la aparición de los nuevos equipos portátiles.
- Independencia de los tiempos de respuesta del analizador.
- Uso más eficiente del analizador porque se pueden recoger muestras de varios pacientes simultáneamente y se requiere menos tiempo de análisis por paciente.

Por otra parte, los inconvenientes de las “medidas *offline*” son:

- Posibles contaminaciones de gases no provenientes de las vías respiratorias bajas.
- Error introducido por el almacenamiento de la muestra.
- Mayor complicación para la retroalimentación y evaluación instantánea de la técnica.

La FENO mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas y se expresa en partes por billón (ppb), que es equivalente a nanolitros/litro. El ratio de flujo de exhalación para este test elegido por consenso por la *American Thoracic Society* (ATS) en 1999²⁵ 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. La *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) en 2005²⁴ ha estandarizado el proceso de determinación de los niveles de FENO.

Es complicado determinar un rango de valores normales de niveles de FENO y, aunque existe cierta discrepancia entre estudios, el límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb²⁶. La dificultad del establecimiento de dicho rango, se debe a que existen otros factores aparte de la inflamación eosinofílica que influyen y alteran los niveles de FENO y que deberían ser considerados, como:

- Asma atópico: Niveles de FENO elevados de forma persistente. Probablemente, es el factor más importante que afecta a los niveles de FENO.
- Infecciones virales: Elevan los niveles de FENO.
- Alimentos: Alimentos ricos en nitratos incrementan los niveles de FENO.
- Alcohol: Reduce los niveles de FENO.
- Fumador: Los fumadores poseen niveles de FENO más bajos, posiblemente debido al efecto inhibitor del humo del tabaco sobre la ONS.
- Edad: Los niveles de FENO están reducidos en niños.
- Ejercicio: Reducción de forma transitoria.
- Espirometría: Transitoriamente reduce los niveles de FENO. La espirometría afecta temporalmente la prueba (hasta una hora) con una disminución de los niveles de FENO.
- Altura: Altera los niveles de FENO, pero se desconoce como debe ajustarse.
- Cafeína: No está claro si aumenta o disminuye los niveles de FENO.
- Ritmo circadiano: No está claro en qué sentido afecta a los niveles de FENO.

Diferentes estudios han demostrado la relación existente entre la FENO y asma. Algunos de éstos, han evidenciado que, los pacientes con asma no controlada tienen elevados los niveles de FENO²⁷ y éstos aumentan durante las exacerbaciones. La inhalación de estímulos inflamatorios incrementan los niveles de FENO, incluyendo alérgenos, isocianatos e hiperventilación de aire frío y seco²⁸⁻³². Los niveles de FENO pueden estar correlacionados con la reactividad bronquial y el número de eosinófilos en el esputo inducido en pacientes con asma estable que no usan corticosteroides inhalados^{33,34}. La administración de corticosteroides inhalados (ICS), agentes que disminuyen la inflamación en el asma, reduce los niveles de FENO^{7,35,36}. Los corticoides reducen la síntesis de óxido nítrico inhibiendo la óxido nítrico sintetasa, por lo que los niveles elevados de FENO en pacientes asmáticos pueden ser debidos al insuficiente tratamiento antiinflamatorio, a la insuficiente adherencia o a la pobre técnica de inhalación, que es un problema muy habitual en niños. Estas observaciones apoyan la teoría de que la FENO puede ser utilizada como marcador biológico de la inflamación en el asma, ya que la broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia, pruebas de referencias para evaluar la inflamación de las vías respiratorias, no se aplican de forma rutinaria debido a sus costes y a que son muy invasivas³⁷. Además, la FENO se incrementa durante las exacerbaciones³⁸. De esta forma, la FENO, como indicador subrogado de la inflamación en el asma, puede tener diversas aplicaciones clínicas muy útiles, entre las que destacan:

- Se puede utilizar como método no invasivo de diagnóstico del asma³⁹.
- Permite la identificación de pacientes con poca adherencia y/o no respondedores al tratamiento antiinflamatorio⁴⁰.
- Puede predecir las exacerbaciones, es decir, niveles de FENO elevados predicen mayor riesgo de exacerbación⁴¹⁻⁴³.
- Monitoriza la respuesta de los pacientes al tratamiento antiinflamatorio, lo que permite el ajuste de la dosis⁴⁴.
- Puede identificar pacientes con asma difícil de tratar y potenciales respondedores a altas dosis de ICS o esteroides sistémicos⁴⁵.
- Puede predecir el asma en el preescolar con síntomas⁴⁶.

Objetivo

Determinar la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infanto-juvenil.

Material y métodos

Revisión de la literatura

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de las intervenciones basadas en la determinación del óxido nítrico exhalado en comparación con los síntomas clínicos (con o sin pruebas funcionales respiratorias) en el control del asma infanto-juvenil.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se ha realizado una primera búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas o informes de evaluación en la Biblioteca Cochrane, en la base de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*), INHATA, ECRI y HAYES. Además, se realizaron búsquedas de estudios primarios en las bases de referencias MEDLINE (incluido Pre-MEDLINE mediante OVID) y EMBASE, desde el año 1950 hasta Enero de 2010. Las estrategias diseñadas para la búsqueda en MEDLINE y EMBASE se muestran en el Anexo 1. También se ha procedido a recoger las recomendaciones sobre el óxido nítrico espirado de las principales guías de práctica clínica sobre asma y documentos de consenso de expertos.

Por último, otras referencias fueron aportadas tras una revisión secundaria de los artículos obtenidos en las estrategias de búsqueda antes descritas.

Los criterios de inclusión se establecieron en base a:

- Población: Pacientes infantiles y juveniles (hasta 20 años) con asma.
- Intervención: Ajuste de la terapia del asma basada en óxido nítrico espirado.
- Comparación: Ajuste de la terapia del asma basada en síntomas clínicos con o sin pruebas funcionales respiratorias (manejo convencional del asma, recogido en guías de práctica clínicas).
- Resultados: Para ver la eficacia de la intervención nos centraremos en la medida de las siguientes variables:
 - Exacerbaciones del asma.
 - Diferencias de medias de distintas medidas de resultados relacionadas con el asma como son:
 - Hospitalización.
 - Procesos de rescate con corticosteroides orales.
 - Síntomas del asma (Score, la calidad de vida evaluada por los pacientes, padres, cuidadores y clínicos, días libres sin síntomas, número de días con síntomas de asma).

- Pruebas funcionales respiratorias como valores de espirometría (FEV₁, FEV, MEF₂₅...).
- Reactividad bronquial (PD20 metacolina).
- Uso de β₂-agonistas.
- Dosis de corticosteroides inhalados (ICS) (acumulada y diaria).
- Efectos adversos de la intervención.
- Complicaciones de la misma (ejemplo: cambio de medicación).
- Diseño: Ensayos clínicos con asignación aleatoria, estudios cuasi-experimentales, revisiones sistemáticas y metanálisis.

Se han incluido estudios sin límite de idioma.

Criterios de exclusión de los artículos

Se excluyeron los estudios de pacientes con bronquitis eosinófila, asma relacionada con enfermedad pulmonar subyacente como bronquiectasias y enfermedades aéreas obstructivas crónicas. Además de las publicaciones como cartas, editoriales, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

Se ha realizado una lectura crítica por pares de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas se ha evaluado aplicando los criterios establecidos en la guía CASPe [disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>]⁴⁷.

La calidad de los ensayos clínicos, valorada en función a su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas de las 10 preguntas recogidas en la guía CASPe (Anexo 2) de las cuales las 3 primeras son fundamentales. La pregunta número 11 de la guía CASPe se ha eliminado ya que en los estudios evaluados no se dispone de información suficiente para ser respondida y además no aporta información adicional sobre la calidad de los ensayos evaluados. La calidad de los ensayos seleccionados ha sido también evaluada utilizando la escala de Jadad⁴⁸ (Anexo 3), que consta de 3 preguntas, pudiendo puntuar la pregunta 1 y 2 con un máximo de 2 puntos y donde la puntuación máxima que puede alcanzar un ensayo es de 5 puntos. Un ensayo es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

En las revisiones sistemáticas, la evaluación de la calidad se realizó siguiendo los criterios arriba mencionados pero valorando las 10 preguntas de la guía CASPe (Anexo 4), de las cuales las 2 primeras son consideradas fundamentales^a.

a disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>

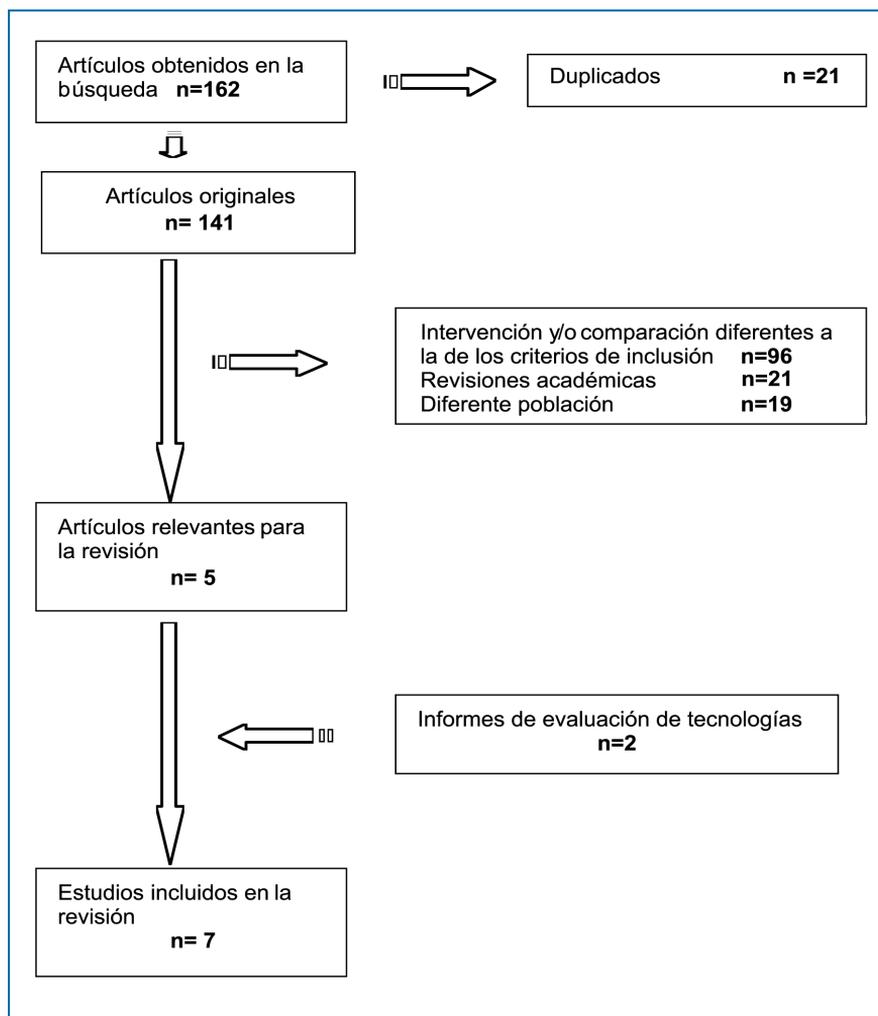
Resultados

La estrategia de búsqueda realizada en las bases de datos MEDLINE y EMBASE identificó un total de 141 referencias diferentes una vez eliminadas las referencias duplicadas; de esas 141 se excluyeron 136 por no cumplir los criterios de inclusión, como población diferente a la infanto-juvenil (19), revisiones académicas y otros diseños no recogidos en los criterios de inclusión (21) y artículos con una intervención y/o comparación diferente a la de los criterios de inclusión (96), incluyendo artículos que versaban sobre distintos tipos de tratamientos del asma y de la utilización de la FENO como prueba diagnóstica. Finalmente, a los 5 estudios seleccionados se le añadieron 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Los 7 estudios se recuperaron a texto completo para una evaluación más detallada.

Estudios seleccionados: 4 ensayos clínicos, 1 revisión sistemática con meta-análisis y 2 informes de evaluación de tecnologías.

- Pijnenburg y col. 2005: Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma⁴⁹.
- Fritsch y col. 2006: Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study³⁷.
- Szeffler y col. 2008: Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial⁵⁰.
- de Jongste y col. 2009: Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma⁵¹.
- Petsky y col. 2009: Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults (Review)⁵².
- Informe Agencia Hayes 2007: Nitric oxide breath analysis for the diagnosis and management of asthma⁵³.
- Informe Agencia de tecnologías sanitarias de Malasia 2008: Exhaled nitric oxide measurement using NIOX or NIOX Mino⁵⁴.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos



Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos seleccionados utilizan múltiples variables para conocer el papel de la FENO en el control del asma (Tabla 4). Estas variables miden aspectos clínicos (síntomas, exacerbaciones, etc.), aspectos relacionados con la función pulmonar (FEV_1 , PD_{20} , etc.), inflamación (niveles de FENO) y calidad de vida.

Tabla 4. Variables utilizadas en los distintos estudios.

Estudio	Variable primaria	Variabes secundarias
Pijnenburg y col. 2005 ⁴⁹	Dosis acumuladas de corticosteroides inhalados (ICS)	<ul style="list-style-type: none"> * Score diario de síntomas. * Dosis diaria de β_2* agonista. * Porcentaje de días libres de síntomas en las últimas 4 semanas de estudio. * Cursos de prednisona vía oral. * Reactividad bronquial (PD20). * Función pulmonar (FEV₁, FVC, MEF₂₅). * FENO.
Fritsch y col. 2006 ³⁷	FEV1	<ul style="list-style-type: none"> * Número de exacerbaciones. * MEF50. * Control de síntomas. * Uso de β_2* agonista. * Dosis de ICS.
Szeffler y col. 2008 ⁵⁰	Número máximo de días con síntomas (cada 2 semanas durante 46 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> * Hospitalizaciones. * Visitas a emergencia. * Cursos de prednisona. * Exacerbaciones del asma. * Días de sibilancias. * Días de interferencia en las actividades. * Noches con alteraciones del sueño. * Días de escuelas perdidos. * Días de interrupción de las actividades de los cuidadores.
de Jongste y col. 2009 ⁵¹	Porcentaje de días libres de síntomas en las últimas 12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> * Dosis diarias de ICS. * Exacerbaciones. * FEV1. * Reversibilidad. * FENO. * Calidad de vida. * Efectos adversos.

A continuación, se realiza una descripción (ver Tabla 5) de cada uno de los ensayos localizados. Además, se lleva a cabo una lectura crítica de estos ensayos (ver Tabla 6), con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. Para ello, se ha utilizado la guía CASPe⁴⁷ y la escala de Jadad⁴⁸. La calidad de los estudios localizados es pobre, salvo el ensayo de Szeffler y col. 2008⁵⁰ que posee escasas limitaciones y su calidad es bastante alta. Por último, se resumen todos los resultados obtenidos en dichos estudios en la Tabla 7.

Tabla 5. Descripción de los ensayos localizados

Estudio	Diseño	Población	Protocolo de tratamiento
<p>Pijnenburg y col. 2005⁴⁹</p> <p>Ensayo clínico aleatorizado. Periodo de seguimiento previo al inicio del estudio de 2 semanas. Los pacientes fueron estratificados atendiendo a sus niveles de FENO basal (≥ 30 y < 30 ppb) y dosis ICS (≥ 400 o < 400 μg de budesonida o dosis diaria equivalente). Se hace emparejamiento por edad, sexo, FENO, test de función pulmonar y dosis inicial de ICS. Se describe como aleatorizado, aunque se desconoce la metodología utilizada para dicha aleatorización. Ajuste de dosis de ICS en pacientes basado en las medidas de FENO y síntomas (grupo intervención) frente a síntomas (grupo control). Duración de 48 semanas con visitas en intervalos de 3 meses; por lo que realizan un total de 5 visitas. En las visitas 1 y 5 se realiza la espirometría basal y test de metacolina para calcular la PD20. La dosis máxima permitida fue 2000 μg de budesonida equivalente. Descrito como doble ciego, el paciente y el médico no conocen los niveles de FENO. Dos investigadores, de acuerdo con el algoritmo, indican a los médicos el ajuste de las dosis de ICS. Existencia de un algoritmo de subida y bajada de dosis de ICS. Se permitió desviación del protocolo en función de la preferencia del médico y de existencia de infecciones respiratorias.</p>	<p>89 pacientes aleatorizados, quedando finalmente 85 (4,5% pérdidas). Niños de 6* 18 años con asma atópico, aunque se desconoce la gravedad.</p> <p>Criterios inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * Pacientes con asma atópica (no dice cómo definen asmáticos a los pacientes). La atopía la definen como tener una IgE específica por RAST de clase 2 ó mayor a aeroalérgenos * Tratamiento con corticoide inhalado a dosis constante durante al menos 3 meses antes del estudio. * Seguidos en consultas externa del hospital * No se definen otras intervenciones como administración de beta-2 de larga duración y otros antiastmáticos (ALTR), aunque se admiten desviaciones motivadas del protocolo. <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * No se definen criterios de exclusión No existen diferencias significativas entre los dos grupos (edad, sexo, FENO, pruebas espirométricas, peso, altura, score medio de síntomas diarios, dosis ICS, uso β_2-agonistas y días libres de síntomas) 	<p>Grupo FENO + síntomas: 39 pacientes (3 retiradas).</p> <p>Cambios de dosis de ICS atendiendo a dosis previa y niveles FENO + síntomas (media máxima de 18).</p> <ul style="list-style-type: none"> * Elevar dosis si > 30 ppb sin atender a síntomas. * Igual dosis si la FENO ≤ 30 y síntomas > 14. * Bajar dosis si la FENO ≤ 30 y síntomas ≤ 14. <p>Grupo síntomas: 46 (1 retirada).</p> <p>Cambios de dosis ICS basados sólo en síntomas: disnea, sibilancias, tos; diurnos y nocturnos (con graduación de 0-3; la media máxima diaria es de 18);</p> <ul style="list-style-type: none"> * > 14 aumento ICS. * ≤ 14 primera vez mantener ICS. * ≤ 14 segunda vez bajar ICS. <p>Medidas realizadas cada 3 meses. Puntos de corte utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Score de síntomas de 14 en 2 semanas previa a la medida (media máxima diaria de 18). * FENO: 30 ppb. 	

Tabla 5. Descripción de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Diseño	Población	Protocolo de tratamiento
<p>Fritsch y col. 2006³⁷</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Periodo de seguimiento previo al inicio del estudio de 4 semanas, después los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a cada uno de los 2 grupos. Pacientes sensibles a alérgenos estacionales, pelos de animales y a ácaros fueron distribuidos entre los dos grupos.</p> <p>Se describe como aleatorizado, pero no se conoce el método de aleatorización utilizado.</p> <p>Ajuste del tratamiento en pacientes basado en las medidas de FENO teniendo en cuenta función pulmonar, síntomas y uso de β_2-agonistas (grupo intervención) frente a función pulmonar, síntomas y uso de β_2-agonistas (grupo control).</p> <p>Duración 24 semanas, medidas cada 6 semanas (5 visitas). En cada visita se midió la FENO, síntomas, función pulmonar, uso de β_2-agonistas y tratamiento antiinflamatorio.</p> <p>Entre la primera y segunda visita se realizó el test de hiperreactividad bronquial con suero salino hipertónico a 4.5%. Se empleó tratamiento con ICS solos o en asociación con salmeterol en diferentes dosis. En el tercer y cuarto escalón se permitía añadir montelukast.</p> <p>Descrito como simple ciego.</p>	<p>52 pacientes reclutados, finalizan el estudio 47 (9.6% pérdidas).</p> <p>Niños 6-18 años con asma persistente de medio a moderado diagnosticado por un pediatra según criterio ATS.</p> <p>Criterios inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * Test alergia en piel positivo o RAST > 1 a uno de los 7 aeroalérgenos más comunes. <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * Pacientes que tomaron esteroides orales o IV 4 semanas antes de la primera visita. <p>No hubo diferencias significativas entre las características de los pacientes de ambos grupos (edad, sexo, alergias, FENO, FEV1, síntomas, dosis ICS y uso de β_2-agonistas), aunque el grupo FENO tiende a mayor sintomatología, mayor uso de β_2-agonista y mayor dosis ICS.</p>	<p>Grupo FENO: 25 pacientes.</p> <p>Ajuste del tratamiento en pacientes basado en las medidas de FENO teniendo en cuenta función pulmonar, síntomas y uso de β_2-agonistas en las 2 semanas últimas. Se miden los síntomas en las últimas 4 semanas, 0= no síntomas, 1= síntomas medios y 2= síntomas severos.</p> <ul style="list-style-type: none"> * FENO \leq 20 y FEV1 \geq 80% y síntomas 0* 1 y β_2-agonistas < 6; bajar escalón. * FENO \leq 20 y (FEV1 < 80% o síntomas > 1 o β_2-agonistas \geq 6); subir escalón. * FENO > 20 y FEV1 \geq 80% y síntomas > 0* 1 y β_2-agonistas < 6; β_2-agonistas a demanda: subir escalón. <p>Pacientes con ICS: mismo escalón.</p> <ul style="list-style-type: none"> * FENO > 20 y (FEV1 < 80% o síntomas > 1 o β_2-agonistas \geq 6); subir escalón (debido a dosis insuficiente o baja adherencia). <p>Grupo control: 22 pacientes.</p> <p>Ajuste del tratamiento en pacientes basado en función pulmonar, síntomas y uso de β_2-agonistas</p> <ul style="list-style-type: none"> * FEV1 \geq 80% y síntomas 0* 1 y β_2-agonistas < 6; bajar escalón. * FEV1 < 80% o síntomas > 1 o β_2-agonistas \geq 6; subir escalón. <p>Punto de corte de FENO: 20 ppb</p> <p>Se utilizan 4 escalones de tratamiento:</p>

Tabla 5. Descripción de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Diseño	Población	Protocolo de tratamiento
Fritsch y col. 2006 ³⁷ (Continuación)			<ul style="list-style-type: none"> * β_2-agonista de acción corta a demanda. * ICS a bajas dosis. * Bajas dosis ICS + montelukast o bajas dosis ICS + β_2-agonista de acción larga. * Altas dosis ICS + montelukast o altas dosis ICS + β_2-agonista de acción larga.
Szeffler y col. 2008 ⁵⁰	<p>Ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Periodo 3 semanas previo inicio estudio con tratamiento estándar para crear una transición a la medicación del estudio y medir adherencia. Grupos similares en cuanto a días con síntomas con asma, función pulmonar, nivel de FENO, adherencia y dosis de fluticasona y salmeterol.</p> <p>Randomización en bloque de 10 centralizada. La secuencia de aleatorización fue obtenida mediante tabla de números aleatorios generada por un ordenador mediante el software SAS. El programa de ordenador genera una opción de tratamiento para cada paciente de acuerdo con la asignación.</p> <p>Ajuste del tratamiento de los pacientes basado en la guía NAEPP + FENO (grupo intervención) frente a la guía NAEPP (grupo control).</p> <p>Duración 46 semanas con visitas cada 6-8 semanas (5-6 visitas/paciente). En cada visita se evaluó la FENO, días con síntomas, medicación de rescate, función pulmonar, uso de servicios médicos, adherencia al tratamiento y días absentismo escolar por asma. Se emitió tratamiento con fluticasona sola o en</p>	<p>546 pacientes reclutados, de los que 494 finalizaron el estudio (10% pérdidas).</p> <p>Pacientes de 12-20 años con asma persistente y/o incontrolado.</p> <p>Criterios inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * Pacientes con diagnóstico de asma realizado por sus médicos. * Tomados del censo en tramos de 2500* 8000 personas evitando solo aquellas poblaciones con al menos un 20% de ingresos en el umbral de la pobreza. * Deben estar con asma sintomática, teniendo o no tratamiento de control a largo plazo. <p>La atopia la definen como tener un Prick positivo a uno de hasta 14 aeroalérgenos.</p> <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * Pacientes menos 25 % adherencia en el periodo previo al inicio del estudio. * Fumadores activos y aquellos que tuvieran más de 100 mg/ml de coína en la orina. <p>No existen diferencias significativas en las características de los pacientes en cuanto a</p>	<p>Grupo guía NAEPP + FENO: 276 (9 pérdidas); 267</p> <p>Grupo guía NAEPP (control): 270 (3 pérdidas); 267</p> <p>El nivel de control de cada paciente viene determinado por el mayor valor de días de síntomas, noches de síntomas, proporción de FEV1 mejor y niveles de FENO, realizándose la misma intervención.</p> <p>Utiliza tres puntos de corte en los niveles de FENO: 20 ppb, 30 ppb y 40 ppb.</p> <ul style="list-style-type: none"> * Si un paciente tenía buen control de sus síntomas y su adherencia al tratamiento era al menos de 50%, su tratamiento podría o seguir sin cambios o bien, tras dos visitas consecutivas con buen control bajar un escalón. * Si el nivel de control fue de 2, el tratamiento se incrementaba por un escalón y si era de 3, por dos escalones. Si el control de síntomas era pobre (nivel 4), los médicos tenían la opción de incrementar tres escalones o bien dos escalones más una tanda de prednisona oral.

Tabla 5. Descripción de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Diseño	Población	Protocolo de tratamiento
Szeffer y col. 2008 ³⁰ (Continuación)	<p>asociación con salmeterol en diferentes dosis con un máximo de 500 µg y 50 µg respectivamente cada 12 horas. En el último escalón se permitía añadir teofilina o montelukast.</p> <p>Doble ciego, el paciente y el médico no conocen el grupo de asignación. Las prescripciones las realiza un software a través de los datos suministrados, mediante un algoritmo de decisión de tratamiento, según 4 niveles de gravedad.</p> <p>Un coordinador del estudio suministra a los médicos la prescripción indicada por el software.</p> <p>Multicéntrico. Participan 10 centros de ciudades de Estados Unidos.</p>	<p>edad, sexo, raza, ingresos, nivel estudios cuidadores, duración del asma, control del asma en el último mes, sintomatología, función pulmonar y uso de los cuidados de salud en el último año.</p> <p>57% pacientes con asma moderado a severo.</p>	<p>* Cuando la adherencia era inferior al 50%, el tratamiento se incrementaba solo si el tratamiento actual era inadecuado para el nivel de control actual. En los niveles de control 2 y 3 se prescribió el escalón 2 si el paciente estaba en un escalón de tratamiento inferior. En un nivel de control 4, se prescribía una tanda de prednisona, si era necesaria. El tratamiento era incrementado al escalón 3 si el paciente estaba en un escalón inferior.</p> <p>Por razones de seguridad, los pacientes en nivel 1 de control con la FENO elevado en el grupo de monitorización de NO, no se elevaban sus dosis de tratamiento en la tercera visita consecutiva (con dicha elevación), a no ser que sus síntomas hubieran empeorado. No se hicieron reducciones de dosis solo por la base de una FENO bajo, sin que hubiera una reducción correspondiente de síntomas. Dado que hay incremento de síntomas de asma en septiembre, los tratamientos no se redujeron en agosto.</p>
de Jongste y col. 2009 ⁵¹	<p>Ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>No existe período previo de seguimiento de los pacientes antes de iniciar el estudio.</p> <p>Se describe como aleatorizado, pero no se conoce el método utilizado. Se aleatoriza en la primera visita y se estratifica por centro.</p> <p>Ajuste del tratamiento de los pacientes basado en síntomas + FENO (grupo intervención) frente síntomas (grupo control).</p>	<p>151 pacientes aleatorizados de los cuales 147 finalizaron el estudio.</p> <p>Pacientes de 6-18 años.</p> <p>Criterios inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> * Asma estable medio* moderado (según GINA). * Pacientes tratados con 200* 1000 µg budesonida inhalada o equivalente diariamente durante 2 meses previa randomización. 	<p>Grupo FENO + síntomas: 75 pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> * Score síntomas alto + FENO alto: aumento escalón. * Score síntomas alto + FENO bajo: se mantiene el escalón. * Score síntomas bajo + FENO alto: aumento escalón. * Score síntomas bajo + FENO bajo: bajar escalón o finalizar tratamiento.

Tabla 5. Descripción de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Diseño	Población	Protocolo de tratamiento
<p>de Jongste y col. 2009⁵¹ (Continuación)</p>	<p>Duración: 30 semanas. Visitas y test pulmonar en las semanas 3, 12, 21 y 30. En estas 4 visitas se evalúa niveles de FENO, espirometría antes y después de salbutamol y efectos adversos. Se mide calidad de vida al principio y al final del estudio. Comunicación con los pacientes cada 3 semanas por teléfono y ajuste de ICS según la FENO y síntomas. Se empleó tratamiento con ICS solos hasta un máximo de 1200 µg o en asociación con β2-agonistas de acción prolongada. Ensayo no ciego. Estudio multicéntrico (17 centros: 5 centros académicos y 12 hospitales generales).</p>	<p>* RAST ≥ 2 y test de alergia en piel positivo a al menos 1 alérgeno. Criterios exclusión * Fumador. * Estancia en UCI por asma. * Enfermedad concomitante que pudiera afectar a los niveles de FENO. No existen diferencias significativas en las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, peso, altura, raza, medicación, dosis ICS, FENO, FEV1 y reversibilidad de FEV1.</p>	<p>Grupo síntomas (control): 72 pacientes * Score síntomas por arriba del punto corte: aumento escalón. * En el rango (score 10* 60): No cambio. * Score síntomas por debajo de 10: bajar escalón o finalizar tratamiento. Punto de corte de score de síntomas: 60, acumulados en 3 semanas (score síntomas alto: >60; score síntomas bajo ≤60). Para el grupo FENO el rango normal es 10-60. Punto de corte FENO: * 20 ppb pacientes 6-10 años. * 25 ppb pacientes > 10 años. Los escalones de tratamiento utilizados fueron: 100, 200, 400, 800 y 1200 ICS, se puede utilizar combinado con β2-agonistas de acción prolongada.</p>

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
<p>Pijnenburg y col. 2005⁶⁹</p>	<p>Puntuación global: 2</p> <ol style="list-style-type: none"> Se describe como aleatorizado, pero no se comenta nada del método utilizado, por lo que se desconoce si la aleatorización es adecuada y si se ha mantenido oculta. Quedan claros los criterios de estratificación de los grupos.¹ Método de cegamiento inadecuado. Pacientes y médicos desconocen el grupo de asignación, pero los investigadores que miran los resultados de la FENO y puntuación de síntomas conocen a qué grupo pertenece cada paciente.⁰ Se explican alguna de las pérdidas.¹ 	<p>Puntuación global: 5</p> <p>Preguntas eliminación</p> <ol style="list-style-type: none"> La pregunta está claramente definida en todos sus apartados. Población, intervención, comparación y resultados.¹ El ensayo dice que es aleatorizado, pero no da ninguna información sobre el método de aleatorización, por lo que no tenemos la seguridad de que la secuencia de aleatorización se haya mantenido oculta.⁰ Los pacientes fueron seguidos hasta el final del estudio. Se describieron la mayoría de las pérdidas.¹ Preguntas de detalle Pacientes y médicos cegados, pero los investigadores que son los responsables de la asignación del tratamiento no estaban cegados.⁰ Los grupos fueron similares al comienzo, no existen diferencias significativas entre las características de los pacientes de los 2 grupos, aunque no se da los valores de p. Se emparejan por edad, sexo, FENO, función pulmonar, dosis inicial de ICS, peso, talla, PD20, síntomas y uso de medicación de rescate.¹ Los grupos fueron tratados igual. No se emplearon otros tratamientos asociados y se aplicó el tratamiento según planteamiento inicial del estudio.¹ <p>Validez externa</p>	<p>Conclusiones</p> <p>El estudio concluye que el tratamiento basado en un algoritmo de FENO para la dosificación de dosis de los corticoides inhalados cada 3 meses durante 1 año es superior al tratamiento convencional basado en síntomas, y consigue un control clínico del asma similar con menos hiperreactividad de la vía aérea, obstrucción, e inflamación con una dosis de corticoides inhalados similar.</p> <p>Limitaciones</p> <p>* Su conclusión no tiene relación con el objetivo primario planteado en la hipótesis de trabajo, dado que no se disminuye la dosis de corticoides inhalados añadiendo la medición de la FENO.</p> <p>* Basa la superioridad de la FENO en: Menor hiperreactividad de la vía aérea, pero el análisis lo hace solo en un subgrupo de 58 pacientes (los que mantenían aún hiperreactividad bronquial), no realizando un seguimiento completo de este parámetro en el total de casos, ya que se perdieron algunos casos y otros no se analizaron porque no tuvieron una caída suficiente de FEV1 con metacolina para incluirlos. No obstante, este es un resultado secundario del ensayo.</p> <p>Obstrucción de la vía aérea. Aunque en el grupo de FENO hay mejoría del FEV1 entre la 1ª y 5ª visita, sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas en FEV1 en la visita 5 entre grupo de FENO y de síntomas.</p>

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
<p>Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ (Continuación)</p>		<p>7-. Los resultados obtenidos no son relativamente importantes o significativos. No obtiene diferencias estadísticamente significativas en el resultado primario y en el que obtiene diferencia significativa, el resultado clínico no está nada claro y no está obtenido por ITT. El objetivo primario del estudio fue estudiar la variación de la dosis total de ICS recibida entre ambos grupos. 0</p> <p>8-. Para el resultado primario no da los intervalos de confianza, aunque no hay diferencias significativas. Para otros resultados si da los intervalos de confianza. 0</p> <p>9-. Hay enfermos muy graves, que pertenecen a una consulta externa del hospital. Solo se consideran pacientes atópicos, dejando fuera hasta un probable 20% que pueden no ser atópicos en nuestro medio. 0</p> <p>10-. Se tuvieron en cuenta los resultados con relevancia clínica. Se midieron las dosis de ICS, sintomatología, cursos de prednisona oral, reactividad bronquial, función pulmonar y niveles FENO.1</p>	<p>Inflamación. Sólo se basa en medición de FENO pero no tiene otras medidas de la inflamación como los eosinófilos en esputo y hay resultados contradictorios en otros estudios al respecto.</p> <p>* Los únicos hallazgos positivos se dan en resultados intermedios como cambios en los parámetros de FENO, PD20, pero no hay cambios significativos en resultados de salud como síntomas, puntuación de síntomas, tandas de corticoides orales, uso de β2-agonistas de acción corta desviaciones del protocolo, aunque el estudio no se diseñó para medir estas variables.</p> <p>* El resultado primario para el que se diseñó este estudio (la disminución en la dosis de corticoides inhalados) no ha cumplido el objetivo del trabajo, dado que no hay diferencias en la dosis de corticoides inhalados total administrada según haya sido el modo de controlar el asma.</p> <p>* Dado que la necesidad del diseño era controlar la inflamación sólo se empleó en el tratamiento con corticoides inhalados y no se emplearon otras cointervenciones para el control del asma como son las asociaciones con β2-agonistas de acción larga, por lo que el diseño adolece de este defecto y no se ajusta a la vida real.</p> <p>* Detecta diferencias significativas en la hiperreactividad bronquial cuyo significado clínico no está claro.</p>

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
Pijnenburg y col. 2005 ⁴⁹ (Continuación)			<p>Conclusiones / Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> * Tamaño muestral pequeño. * No se hace ITT. * No se describe método de aleatorización. * Los autores declaran conflicto de intereses con la industria. * Ciertas debilidades en el algoritmo de tratamiento.
Fritsch y col. 2006 ³⁷	<p>Puntuación global: 1</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se describe como aleatorizado, pero no se comenta nada del método de aleatorización, por lo que se desconoce si la aleatorización es adecuada y si se ha mantenido oculta. 1 2. Se describe como simple ciego. 0 3. No se explican las 5 pérdidas. 0 	<p>Puntuación global: 6</p> <p>Preguntas eliminación</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-. La pregunta está claramente definida en todos sus apartados. Población, intervención, comparación y resultados. 1 2-. El ensayo dice que es aleatorizado, pero no da ninguna información sobre el método de aleatorización, por lo que no tenemos la seguridad de que la secuencia de aleatorización se haya mantenido oculta. 0 3-. Los pacientes fueron seguidos hasta el final del estudio. No se describieron las pérdidas. Los pacientes se analizaron al grupo al que fueron asignados. 1 <p>Preguntas de detalle</p> <ol style="list-style-type: none"> 4-. El ensayo es simple ciego. Se debe suponer que se cegarian los pacientes (padres). 0 5-. Los grupos fueron similares al comienzo, no existen diferencias significativas entre las características de los pacientes de los 2 grupos, aunque no te da los valores de p. No recoge peso y altura. El grupo FENO tiende a mayor sintomatología, mayor uso β_2-agonista y mayor dosis ICS. 1 	<p>Conclusiones</p> <p>No pueden demostrar que la inclusión de la FENO en el manejo del asma provoque un beneficio clínico en cuanto a ICS, aunque las terapias dirigidas por la FENO aumentan levemente la función de las vías respiratorias. Es necesario un mayor seguimiento para demostrar la mejora del resultado.</p> <p>Limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> * La conclusión no concuerda con los resultados obtenidos ya que no detecta diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a FEV1, por lo que la mejora de la función de las vías respiratorias es bastante discutible. * El punto de corte de 20 ppb no es elevado, lo que conlleva un aumento de dosis de ICS sin una mejora clínica en cuanto a diferencia en exacerbaciones y sintomatología entre los dos grupos. * El resultado primario para el que se diseñó este estudio (función pulmonar mediante FEV1) no ha cumplido el objetivo del trabajo, dado que no hay diferencias significativas entre ambos grupos. Hala diferencias importantes a favor del grupo FENO en el consumo de

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
Fritsch y col. 2006 ³⁷ (Continuación)		<p>6-. Los grupos fueron tratados igual. No se emplearon otros tratamientos asociados y se aplicó el tratamiento según planteamiento inicial del estudio. 1 Validez externa</p> <p>7-. Los resultados obtenidos no son relativamente importantes o significativos. No obtiene diferencias en el resultado primario. Observa algunas diferencias en MEF50 y ICS. No hace ITT. 0</p> <p>8-. No da los intervalos de confianza. 0</p> <p>9-. Los resultados se pueden extrapolar a nuestra población. 1</p> <p>10-. Se tuvieron en cuenta los resultados con relevancia clínica. Se midió la función pulmonar, exacerbaciones, control de síntomas, uso β_2-agonistas y dosis ICS. 1</p>	<p>ICS y montelukast.</p> <p>* Pequeño tamaño de muestra. En uno de los brazos del ensayo no alcanza el número de pacientes necesarios para ver diferencia en el resultado primario.</p> <p>* No se describe método de aleatorización.</p> <p>* No es doble ciego.</p> <p>* Pacientes incluidos de un único centro.</p> <p>* Apoyo de la industria.</p> <p>* No se hace ITT.</p> <p>* No se detallan las razones de las pérdidas.</p> <p>* Existencia de problemas técnicos para la realización de 23 medidas de FENO.</p> <p>* Duración del estudio no es muy/larga (6 meses), pudiendo introducir la confusión estacional, aunque los autores comentan que los pacientes con asma de carácter estacional o perenne fueron distribuidos igualmente entre los grupos.</p>
Szeffler y col. 2008 ⁵⁰	<p>Puntuación global: 5</p> <ol style="list-style-type: none"> Se describe como aleatorizado y el método de aleatorización usado es adecuado. 1+1 Se describe como doble ciego y el método de cegamiento es adecuado. 1+ 1 Explican alguna de las pérdidas. 1 	<p>Puntuación global: 9</p> <p>Preguntas eliminación</p> <ol style="list-style-type: none"> La pregunta está claramente definida en todos sus apartados. Población, intervención, comparación y resultados. 1 El ensayo es aleatorizado y el método utilizado es adecuado. 1 Los pacientes fueron seguidos hasta el final del estudio. Se describieron las pérdidas. Se realizó ITT. Los pacientes siguieron en el 	<p>Conclusiones</p> <p>La utilización de la medición de FENO no mejoró el manejo del asma basado sólo en síntomas y espirometría.</p> <p>La monitorización de la FENO ralentiza el ritmo con el que los clínicos podrían disminuir las dosis de ICS. Se apreció una disminución en la necesidad de administrar cursos de prednisona oral, pero su significado clínico es cuestionable, porque otros indicadores de exacerbaciones no se modificaron. Por consiguiente, en este estudio, la medida de FENO</p>

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
Szeffer y col. 2008 ³⁰ (Continuación)		<p>mismo grupo al que inicialmente fueron asignados.¹</p> <p>Preguntas de detalle</p> <p>4-. El ensayo es doble ciego (investigadores y pacientes) y el método de cegamiento es adecuado. ¹</p> <p>5-. Los grupos fueron similares al comienzo, no existen diferencias significativas entre las características sociodemográficas y características del asma entre los pacientes de los 2 grupos, aunque no te da los valores de p.¹</p> <p>6-. Los grupos fueron tratados igual, recibiendo la misma intervención.¹</p> <p>Validez externa</p> <p>7-. Los resultados obtenidos no son relativamente importantes o significativos. No obtiene diferencias en el resultado primario (días de síntomas de asma), ni en otros resultados secundarios considerados. Sólo encontraron significativo el menor empleo de cursos de prednisona oral. ⁰</p> <p>8-. Da los intervalos de confianza. ¹</p> <p>9-. Los resultados se pueden extrapolar a nuestra población. Aunque hay una gran proporción de pacientes con asma moderada y grave (57%), que pertenecen al ámbito hospitalario, quedan perfectamente controlados en un 71-78% a lo largo del estudio. Se consideran pacientes atópicos y no atópicos. Existen pacientes con asma no controlada que podrían beneficiarse de esta estrategia explorada. ¹</p>	<p>añade escaso beneficio a la aplicación cuidadosa de las guías para el manejo del asma.</p> <p>Limitaciones</p> <p>No incluye población menor de 12 años.</p>

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
Szeffer y col. 2008 ³⁰ (Continuación)		10-. Se tuvieron en cuenta los resultados con relevancia clínica. El resultado primario fue el número máximo de días con síntomas y se tuvieron en cuenta diferentes resultados secundarios. 1	
de Jongste y col. 2009 ⁵¹	<p>Puntuación global: 2</p> <ol style="list-style-type: none"> Se describe como aleatorizado, pero no se comenta nada del método utilizado, por lo que se desconoce si la aleatorización es adecuada y si se ha mantenido oculta. 1 El ensayo no es ciego. 0 Se explican las pérdidas. 1 	<p>Puntuación global: 7</p> <p>Preguntas eliminación</p> <ol style="list-style-type: none"> La pregunta está claramente definida en todos sus apartados. Población, intervención, comparación y resultados. 1 El ensayo dice que es aleatorizado, pero no da ninguna información sobre el método de aleatorización, por lo que no tenemos la seguridad de que la secuencia de aleatorización se haya mantenido oculta. 0 Los pacientes fueron seguidos hasta el final del estudio. Se describieron las pérdidas. 1 <p>Preguntas de detalle</p> <ol style="list-style-type: none"> El ensayo no es ciego. 0 Los grupos fueron similares al comienzo, no existen diferencias significativas entre las características de los pacientes de los 2 grupos. Aunque no incluye a pacientes con asma severo. 1 Los grupos fueron tratados igual. No se emplearon otros tratamientos asociados y se aplicó el tratamiento según planteamiento inicial del estudio. 1 <p>Válidez externa</p>	<p>Conclusiones</p> <p>Los autores concluyen que la monitorización a distancia de los síntomas y de los niveles de FENO es viable y bien aceptada por los pacientes niños, y está asociada con una marcada mejora de los síntomas y una reducción en las dosis de ICS. Las medidas de FENO no contribuyeron a las mejoras observadas, pero se ha visto una tendencia hacia menos exacerbaciones. Los autores especulan que las frecuentes medidas son las responsables de los resultados, principalmente del efecto techo en el cumplimiento terapéutico. La monitorización de la FENO en pacientes con asma severo merece la pena ser mostrado.</p> <p>Limitaciones</p> <p>* Su conclusión tiene que ver sólo una parte con los objetivos planteados en la hipótesis de trabajo. El objetivo del trabajo no era evaluar la viabilidad de la medición de la FENO a distancia, sino ver qué impacto tiene en la sintomatología de los pacientes.</p> <p>* La conclusión no es acorde a los resultados obtenidos, ya que no se observa diferencias entre los dos grupos en cuanto a la sintomatología, ni al resto de variables secundarias medidas.</p>

Tabla 6. Valoración crítica de los ensayos localizados (Continuación)

Estudio	Escala de JADAD	Escala CASPE	Conclusiones / Limitaciones
de Jongste y col. 2009 ²¹ (Continuación)		<p>7-. Los resultados obtenidos no son relativamente importantes o significativos. El efecto del tratamiento es pequeño. Se midió como resultado principal el porcentaje de días libres de síntomas en las últimas 12 semanas. Como resultados secundarios la medicación, exacerbaciones, espirometría y reversibilidad, medidas de FENO, calidad de vida y efectos adversos. 0</p> <p>8-. Da los intervalos de confianza. 1</p> <p>9-. Los resultados se pueden extrapolar a nuestra población. 1</p> <p>10-. Se tuvieron en cuenta los resultados con relevancia clínica. 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> * No se describe método de aleatorización. * No es ciego. * Período de seguimiento de los pacientes no muy largo. * Apoyo de la industria. * No incluye pacientes con asma severo, sólo leve* moderado. * No muestra los resultados de ITT, no obstante el número de pérdidas es pequeño. * Los resultados no están completamente detallados en el artículo. * Problemática relacionada con la metodología electrónica, existiendo pérdidas de datos y dificultades con los sistemas de medición de FENO.

Tabla 7. Resultados de los ensayos localizados.

Estudio	Resultados primarios	Resultados secundarios
Pijnenburg y col. 2005 ¹⁹	<p>Dosis acumulada de ICS [Media (error estándar de la media)] durante el estudio, de la visita 1 a la 5.</p> <p>Grupo FENO + síntomas: 4407 (367) µg Grupo síntomas: 4332 (383) µg p=0,73</p> <p>El incremento de dosis de ICS de la visita 1 a 5 no difiere dentro de cada grupo. En ambos grupos, la dosis diaria media de ICS aumentó entre la visita 1 y 2 en 169 µg (IC 95% 80-259, p<0,001) en el grupo FENO y 172 µg (IC 95% 92-251, p<0,001) en grupo de síntomas.</p>	<p>* Cambio en el score diario de síntomas (media). Grupo FENO + síntomas: 0,1 Grupo síntomas: 0,6 p= 0,4</p> <p>* Dosis diaria de β₂-agonistas. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos p= 0,28</p> <p>* Porcentaje de días libres de síntomas en las últimas 4 semanas de estudio. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos p= 0,69</p> <p>* Cursos de prednisona vía oral. Grupo FENO + síntomas: 8 cursos en 7 pacientes. Grupo síntomas: 18 cursos en 10 pacientes. p= 0,6</p> <p>* Reactividad bronquial (PD₂₀). No hubo diferencias significativas entre las proporciones de pacientes que no alcanzaron la disminución del 20% de FEV1 (p= 0,11).</p> <p>La diferencia de dosis duplicadas para PD₂₀ entre los dos grupos (a favor del grupo de FENO) es de 1,3; IC 95% 0,1-2,5; p=0,04</p> <p>* Función pulmonar (FEV₁, FVC, MEF₂₅). La diferencia del cambio de FEV₁ entre ambos grupos (a favor del grupo de FENO) es de 2,3%; IC 95% -1,8-6,3%; p=0,27</p> <p>No existen diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a FVC y MEF25.</p> <p>* FENO. Valores FENO en grupo síntomas son 32% más altos que en grupo FENO. El ratio fue de 1,32; IC 95% 1,04-1,68; p=0,023</p> <p>Al final del estudio, un doble valor de FENO se corresponde con una disminución en PD₂₀ de 0,7 dosis duplicadas (p=0,03)</p>

Tabla 7. Resultados de los ensayos localizados. (Continuación)

Estudio	Resultados primarios	Resultados secundarios
Fritsch y col. 2006 ³⁷	<p>FEV₁ Existe una diferencia entre grupos de 3,7 %, a favor del grupo FENO, no siendo estadísticamente significativa.</p> <p>El análisis repetido de las medidas recrea un modelo de predicción.</p>	<p>* Número de exacerbaciones. Grupo FENO: 18,2% Grupo control: 21,2% No existen diferencias significativas</p> <p>* MEF₅₀* Grupo FENO: 68,5% (55,-83.1) Grupo control: 83,2% (62,-98,3%)</p> <p>El modelo predice una diferencia de 11.38 a favor del grupo FENO, con una p<0.01</p> <p>* Control de síntomas. El modelo predice una diferencia de 0,1 a favor del grupo FENO, no siendo estadísticamente significativa</p> <p>* Uso de β₂-agonistas. El modelo predice una diferencia de 0,23 a favor del grupo FENO, no siendo estadísticamente significativa</p> <p>* Dosis de ICS. Grupo FENO: 3.16 µg (200-500 µg) Grupo control: 2.41 µg (26-607 µg) El modelo predice una diferencia de 0.20 a favor del grupo FENO p<0.01</p> <p>Otros resultados: No existen diferencias significativas entre los grupos en cuanto a: niveles de FENO, cursos de esteroides orales, visitas al hospital no programadas, incremento de síntomas a un score=2, descenso de FEV₁ > 10% y en el número de bajadas y subidas en escalones de tratamiento. Existen diferencias significativas en el consumo medio de dosis diarias de montelukast (grupo FENO=1.26 mg, grupo control=0; p<0.01). Se estudió la relación de la FENO con otros marcadores convencionales del control del asma. No hubo relación significativa con FEV₁, MEF₅₀ y uso de β₂ agonistas 6 semanas previas a la visita. Hubo relación significativa con síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial con solución salina 4.5% y uso de β₂ agonistas 2 semanas previas a la visita.</p>

Estudio	Resultados primarios	Resultados secundarios
Szeffer y col. 2008 ³⁰	<p>Número máximo de días con síntomas* (cada 2 semanas durante 46 semanas) [Media (desviación estándar)].</p> <p>Grupo FENO: 1,93 (2,60) Grupo Control: 1,89 (2,69) Diferencia 0,04; IC 95% -0,22-0,29; p=0,78</p> <p>*: Los síntomas se definen por (1) número de días con sibilancias, disnea o tos, (2) número de noches con trastornos en el sueño (3) número de días con actividades afectadas</p>	<p>* Hospitalizaciones (≥ 1 admisión) Grupo FENO: 3,3% (1,78) Grupo Control: 4,1% (1,98) Diferencia -0,8; IC 95% -4,0-2,3; p=0,61</p> <p>* Visitas a emergencia (≥ 1, uso) Grupo FENO: 21,3% (4,09) Grupo Control: 22,7% (4,19) Diferencia -1,4; IC 95% -9,3-6,7; p=0,74</p> <p>* Cursos de prednisona (≥ 1) Grupo FENO: 32,1% (4,67) Grupo Control: 42,0% (4,94) Diferencia -10,3; IC 95% -18,5--2,2; p=0,01</p> <p>* Exacerbaciones del asma (≥ 1) Grupo FENO: 37,0% (4,83) Grupo Control: 43,6% (4,96) Diferencia -6,5; IC 95% -14,4 - 1,4; p=0,11</p> <p>* Días con sibilancias Grupo FENO: 1,71 (2,52) Grupo Control: 1,69 (2,64) Diferencia 0,03; IC 95% -0,21-0,26; p=0,83</p> <p>* Días con interferencia en las actividades Grupo FENO: 0,87 (1,79) Grupo Control: 0,95 (1,98) Diferencia -0,08; IC 95% -0,26-0,10; p=0,38</p>

Tabla 7. Resultados de los ensayos localizados. (Continuación)

Estudio	Resultados primarios	Resultados secundarios
Szeffer y col. 2008 ³⁰ (Continuación)		<p>* Noches con alteraciones del sueño Grupo FENO: 0,52 (1,30) Grupo Control: 0,50 (1,25) Diferencia 0,03; IC 95% * 0,11 * 0,16; p=0,71</p> <p>* Días de escuelas perdidos Grupo FENO: 0,19 (0,79) Grupo Control: 0,23 (0,84) Diferencia -0,04; IC 95% -0,12-0,05; p=0,38</p> <p>* Días de interrupción de las actividades de los cuidadores Grupo FENO: 1,71 (2,52) Grupo Control: 1,69 (2,64) Diferencia 0,03; IC 95% -0,21-0,26; p=0,83</p> <p>Otros resultados No hay diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la función pulmonar (FEV1 y FEV1/FVC), niveles de FENO, adherencia al tratamiento, dosis ICS, usos de β_2-agonistas y efectos adversos de la intervención, Análisis post-hoc destacó que el control de la FENO era más efectivo en pacientes con índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², pacientes con 10 o más pruebas positivas a 14 alérgenos examinados y en pacientes con niveles de IgE >460 kU/L.</p>

Tabla 7. Resultados de los ensayos localizados. (Continuación)

Estudio	Resultados primarios	Resultados secundarios
de Jongste y col. 2009 ²¹	<p>Porcentaje de días libres de síntomas en las últimas 12 semanas La diferencia entre los dos grupos fue de 0,3% a favor del grupo FENO con una $p=0.95$; IC 95% -10-11.</p>	<p>* Dosis diarias de ICS La distribución de las dosis de ICS es similar en ambos grupos, al igual que el periodo de los cambios de dosis. Se dejó de medicar con ICS a 16 pacientes en grupo FENO y 12 en grupo control ($p=0.98$). En ambos grupos se redujo la dosis de ICS con respecto a la inicial ($p<0.0001$ en ambos grupos).</p> <p>* Exacerbaciones No hay diferencias significativas entre los grupos en cuanto: cursos de prednisona oral, tiempo del primer curso de prednisona, visitas a emergencia y hospitalización.</p> <p>* FEV₁ FEV₁ fue muy similar en ambos grupos. Grupo FENO: 95 (14)% y Grupo control: 94 (14)%</p> <p>* Reversibilidad La reversibilidad fue muy similar en ambos grupos. Grupo FENO: 6 (6)% y Grupo control: 7 (6)%</p> <p>* FENO La razón de las medias geométricas de FENO para ambos grupos fue de 1,01; IC 95% 0.78-1,33</p> <p>* Calidad de vida La calidad de vida fue muy similar en ambos grupos. Grupo FENO: 6,2 (0,8) y Grupo control: 6,2 (0,7)</p> <p>* Efectos adversos No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Grupo FENO: 134 y Grupo control: 114</p>

Revisión sistemática

Se analizó un estudio Cochrane que consistía en una revisión sistemática y metanálisis sobre las intervenciones basadas en la FENO frente a los síntomas clínicos en pacientes adultos y niños con asma: *Petsky y col. 2009: Tailored interventions base don exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults*⁵². Este estudio localizó 6 ensayos clínicos, 4 en los que los pacientes eran niños y 2 en los que eran adultos. Nosotros nos centraremos en los resultados obtenidos en niños, ya que es nuestra población diana.

La revisión es de alta calidad, obteniendo una puntuación de 9 aplicándole la herramienta CASPe específica de revisiones sistemáticas⁴⁷, que consta de 10 ítems.

El objetivo de esta revisión y metanálisis fue evaluar la eficacia de las intervenciones a medida basadas en el óxido nítrico exhalado frente a los síntomas clínicos en pacientes con asma. Este estudio separa los resultados obtenidos en pacientes adultos de los obtenidos en pacientes niños. Para ello, utiliza como variable primaria las exacerbaciones y como variables secundarias el FEV1, niveles de FENO, score de síntomas y dosis de ICS.

Incluye 4 ensayos clínicos^{37,49-51} con un total de 829 pacientes infanto-juveniles incluidos, de los cuales 782 finalizaron los estudios. En ninguna de las variables medidas en el metanálisis se incluyen los 4 estudios, ya sea porque en algún estudio no se había medido esa variable o porque no se mostraban los resultados de dicha variable (es común en los estudios que al no encontrar diferencias significativas en los resultados, éstos no se muestren).

La variable primaria de esta revisión fueron las exacerbaciones medidas como número de pacientes que sufrieron una o más exacerbaciones durante el periodo de estudio y como número medio de exacerbaciones que se produjeron en dicho periodo. No obstante, ninguno de los 4 estudios seleccionados en la revisión consideró las exacerbaciones como resultado primario y sí como resultado secundario. Además, la definición de exacerbación fue distinta en los distintos estudios. En cuanto al número de pacientes que sufrieron una o más exacerbaciones se incluyeron 3 estudios, no obteniéndose diferencias significativas entre los 2 grupos (Grupo FENO: 118 vs Grupo Síntomas: 140; Odds Ratio 0,75, IC 95% 0,355-1,01, $p=0,06$). Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en el estudio del ratio de exacerbaciones (Diferencia de medias -0,18, IC 95% -0,42 – 0,06, $p=0,13$) en el que se incluyó un único ensayo.

Con respecto a la variable FEV1% predicho al final de la visita, se incluyeron 3 estudios en el metanálisis, no obteniéndose diferencias significativas entre los dos grupos (Diferencia de medias 1,81, IC 95% -0,64 – 4,25, $p=0,15$). En este caso, no se incluyó el estudio de Fritsch y col. 2006³⁷ donde FEV1 fue utilizado

como resultado primario, al no haberse podido extraer dicho resultado ya que no se obtuvieron diferencias significativas.

El metanálisis tampoco detectó diferencias importantes en cuanto a los niveles de FENO al final del estudio (Diferencia de media estándar -0,02, IC 95% -0,18 – 0,13, $p=0,75$), aunque incluyó sólo dos estudios. Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a los niveles basales de FENO entre los dos grupos (Media geométrica 1,17, IC 95% 0,98 – 1,39, $p=0,08$), aunque en este caso hubo cierta heterogeneidad ($I^2= 56\%$) a pesar de incluir sólo dos estudios.

En cuanto a la sintomatología, el metanálisis no encontró diferencias sustanciales entre los dos grupos (Diferencia de medias estándar 0,04, IC 95% -0,11 – 0,20, $p= 0,59$) combinando sólo dos ensayos, ya que los otros dos no se incluyeron al no detectar diferencias significativas, no pudiéndose extraer los resultados.

Finalmente, se observaron diferencias significativas en cuanto a las dosis de ICS consumidas al final del estudio a favor del grupo FENO (Diferencia de medias 140,18, IC 95% 28,94 – 251,43 $\mu\text{g}/\text{día}$, $p=0,01$). Este resultado debe ser recogido con precaución, ya que se obtiene combinando 3 estudios donde existe heterogeneidad ($I^2= 42\%$).

Los autores concluyeron que los estudios incluidos en esta revisión destacan las dificultades que supone el ajuste de dosis de ICS basado en la FENO en vez de síntomas clínicos. Por lo tanto, no puede ser recomendada la utilización de la FENO como una práctica clínica rutinaria.

Limitaciones del metanálisis:

- Número bajo de estudios incluidos (4) y una población no muy numerosa incluida (829 pacientes).
- No se pudieron combinar los resultados de los 4 estudios en ninguna variable estudiada, ya sea porque en algún ensayo no se había medido o porque no se mostraban sus resultados. Algunas variables combinaron los resultados de 3 ensayos (número de individuos con más de 1 exacerbación, FEV1, dosis ICS), en otras 2 (Niveles de FENO y score de síntomas) y una variable incluyó un único estudio (ratio de exacerbaciones). Esto, le resta robustez a los resultados del metanálisis.
- Los estudios incluidos fueron de diferentes categorías desde el punto de vista metodológico, tamaño muestral y seguimiento. No obstante, presenta poco grado de heterogeneidad en la combinación de cada uno de los resultados.
- Incluyó el estudio de Szeffler y col. 2008⁵⁰ con mayor calidad metodológica, mayor población y mayor periodo de seguimiento, por lo que los resultados obtenidos en este ensayo tuvieron un gran peso en el resultado combinado.

- Los estudios incluidos difirieron en la definición de exacerbación de asma, puntos de corte de FENO, la estrategia de control y los escalones de tratamiento.
- Los ensayos incluidos estudiaron variables primarias diferentes y ninguna de ellas fueron las exacerbaciones, variable principal en este metanálisis.

A pesar de sus limitaciones, es un estudio con buena calidad metodológica y no presenta conflicto de intereses.

Tabla 8. Resultados del metanálisis.

VARIABLES	Resultado (IC 95%)	Número de pacientes (estudios)	Modelo estimación del efecto
Nº individuos con 1 o más exacerbaciones	OR 0,75 (0,55-1,01) p=0,06	782 (3) ^a	Efectos aleatorios
Ratio exacerbaciones por 52 semanas	DM -0,18 (-0,42 - 0,06)	546 (1) ^b	Efectos fijos
FEV1%	DM 1,81 (-0,64 - 4,25)	782 (3) ^a	Efectos fijos
FENO visita final	DMS -0,02 (-0,18 - 0,15)	697 (2) ^{c†}	Efectos fijos
Cambio FENO desde basal	MG 1,17* (0,98 - 1,39)	236 (2) ^d	Efectos fijos
Score síntomas	DMS 0,04 (-0,11 - 0,20)	631 (2) ^{e‡}	Efectos fijos
Dosis ICS*	DM 140,18* (28,94 - 251,43)	782 (3) ^a	Efectos fijos

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio; DM: Diferencia de medias; DMS: Diferencia de medias estándar; MG: Media geométrica.

a: Pijnenburg y col. 2005⁴⁹, Szeffler y col. 2008⁵⁰, de Jongste y col. 2009⁵¹; b: Szeffler y col. 2008⁵⁰; c: Szeffler y col. 2008⁵⁰, de Jongste y col. 2009⁵¹; †: Datos de Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ y Fritsch y col. 2006³⁷ no fueron incluidos en el metanálisis. d: Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ y de Jongste y col. 2009⁵¹; e: Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ y Szeffler y col. 2008⁵⁰; ‡: Los datos de Fritsch y col. 2006³⁷ y los de Jongste y col. 2009⁵¹ no han sido incluidos en el metanálisis al no encontrar diferencias significativas; *: Existencia de diferencia significativa con mayores dosis de ICS a favor del grupo FENO; **: Existencia de heterogeneidad.

Informes de evaluación de tecnologías sanitarias

Se localizaron 2 informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

El primero, un informe de evaluación de tecnologías de la agencia HAYES **“Análisis del óxido nítrico exhalado para el diagnóstico y manejo del asma”**⁵³ donde se evalúa la utilidad del óxido nítrico exhalado en los pacientes con asma. La búsqueda finalizó en agosto de 2007 y se incluyeron todos aquellos estudios que evaluaban la seguridad, eficacia y/o precisión del análisis del óxido nítrico exhalado para el diagnóstico, manejo y evaluación del tratamiento de niños y adultos asmáticos. Se excluyeron los estudios que utilizaron el óxido nítrico como referencia estándar, estudios que evaluaron el óxido nítrico como un marcador del asma y estudios que comparaban la reproducibilidad de la medición del óxido nítrico con diferentes dispositivos.

Los autores seleccionaron 19 estudios con una población total de 1180 pacientes. En lo referente a la utilización del óxido nítrico para el manejo del asma en pacientes infantiles seleccionaron los ensayos clínicos de Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ y Fritsch y col. 2006³⁷, llegando a la conclusión de que existe evidencia limitada de la utilidad del óxido nítrico exhalado para guiar el tratamiento de ICS en pacientes con asma. Además, incide en que se necesitan estudios adicionales bien diseñados para definir el papel del óxido nítrico en el diagnóstico y manejo del asma. Finalmente, la Agencia Hayes lo valora como tecnología con beneficio potencial, pero que todavía no está probado, ya que los datos son escasos y el nivel de evidencia es bajo o porque los datos no son consistentes o son contradictorios. Esta evaluación no recoge los estudios posteriores llevados a cabo por Szeffler y col. 2008⁵⁰ y de Jongste y col. 2009⁵¹, sin embargo los resultados obtenidos por estos estudios no modifican las conclusiones obtenidas.

El segundo informe de evaluación de tecnologías sanitarias localizado, fue realizado por la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Malasia “**Medidas del óxido nítrico exhalado usando Niox o Niox Mino**”⁵⁴ y tuvo como objetivo evaluar la seguridad, efectividad y coste-efectividad del óxido nítrico exhalado medido usando los dispositivos Niox o Niox Mino en el manejo de enfermedades respiratorias especialmente el asma.

Para valorar el manejo del asma basado en la FENO, los autores se basaron en la revisión Cochrane de Petsky y col. 2008⁵⁵ y en un informe de la agencia canadiense de 2004⁵⁶. En la revisión Cochrane se incluyeron los estudios con población infantil de Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ y Fritsch y col. 2006³⁷, donde no hubo diferencias significativas entre grupos (Grupo FENO vs Grupo sintomatología con o sin espirometría) en los distintos resultados medidos (exacerbaciones de asma, síntomas, nivel de FENO y espirometría).

Los autores del informe concluyeron que la evidencia muestra la seguridad y no invasividad de las medidas de FENO. Encontraron buena evidencia que demuestra la existencia de concordancia en los valores de FENO medidos por los dos dispositivos. Las medidas de FENO pueden ser usadas como predictoras de la repuesta a esteroides y la pérdida del control del asma seguida a la retirada de esteroides. Existe correlación entre FENO y eosinófilos en el esputo, pero no entre FENO y FEV1 basal. Además, determinaron que existe una evidencia limitada para establecer la relación entre los niveles de FENO y el cumplimiento terapéutico con ICS y su papel en el diagnóstico y manejo de otras enfermedades respiratorias. Los autores recomendaron que los valores de FENO puedan ser usados para el diagnóstico y manejo del asma en pacientes pediátricos y adultos.

Este informe de tecnologías sanitarias posee diversas limitaciones como son el no conocerse exactamente la fecha de realización, pudiendo ser ésta el 2008 ya que incluye la revisión Cochrane de 2008⁵⁵ y entró en la base de datos *Health Technology Assessment* (HTA) en diciembre de 2008. Por otro lado, se basa fun-

damentalmente en un informe de la Canadian Agency for Drug and Technologies in Health de 2004⁵⁶, que es bastante antiguo y no incluye los ensayos clínicos realizados en los últimos años. Tampoco se detalla explícitamente la estrategia de búsqueda realizada ni la fecha de comienzo y finalización de dicha búsqueda. No incluye los estudios primarios de Fritsch y col. 2006³⁷ ni Szeffler y col. 2008⁵⁰ y se centra solamente en la medición de los valores de FENO realizada por los dispositivos Niox y Niox Mino, no teniendo en cuenta la utilización de otros analizadores.

Guías de práctica clínica y documentos de consenso de expertos

Se han analizado 3 guías de práctica clínica que son referentes tanto en el ámbito nacional como internacional y 2 documentos de consenso de expertos. Se han extraído sus informaciones y recomendaciones relacionadas con los niveles de FENO para el manejo de los pacientes con asma.

Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009¹⁸.

La utilidad de los denominados marcadores no invasivos de actividad inflamatoria en la medición del control del asma continúa siendo un tema sujeto a debate, siendo objeto de intensa investigación, en especial la determinación de FENO. Estudios recientes, incluyendo un metaanálisis, constatan que su medición no añade beneficios al seguimiento tradicional definido por las guías (Petsk y col. 2008; Szeffler y col. 2008).

El nivel de evidencia de esta recomendación es C que según la guía GEMA significa que la evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.

Guía *Global Initiative for Asthma (GINA) 2008. Global strategy for asthma management and prevention*¹.

La determinación de FENO no ha sido evaluada prospectivamente como ayuda en el diagnóstico del asma, pero está siendo evaluado para su uso potencial en la determinación del tratamiento óptimo. Está aumentando el uso de FENO para la monitorización de la efectividad del tratamiento del asma debido a su asociación con la presencia de inflamación en el asma.

Guía *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2009: British guideline on the management of asthma*⁵⁷.

La tecnología no está ampliamente disponible y actualmente es cara, aunque se espera que llegue a ser más barata y se extienda más su uso. Se pueden obtener las medidas de FENO de casi todos los adultos y de niños mayores de 5 años.

Existe una relación relativamente cercana entre niveles de FENO e inflamación eosinófila de las vías respiratorias. Los resultados están inmediatamente disponibles. No obstante, los protocolos para el uso de la FENO en diagnóstico y manejo del asma no han sido bien definidos y la experiencia con la técnica es limitada. Se necesita más estudios para recomendar su uso.

Consenso *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2009. Asthma control and exacerbations*⁵⁸.

Las medidas de FENO proporcionan información sobre la enfermedad subyacente que se caracteriza por la inflamación eosinófila de las vías respiratorias, pero los valores predictivos positivos y negativos para la eosinofilia no son óptimos. La FENO no proporciona información sobre otros tipos de la inflamación de las vías respiratorias, y esto puede ser un problema en el asma más grave, donde la inflamación neutrofílica puede ser más importante. La utilidad clínica de las estrategias del manejo de pacientes basadas en la FENO no ha sido extensamente explorada y se requiere más información. En la actualidad, la evidencia disponible sugiere un papel en la identificación del fenotipo en la enfermedad de las vías respiratorias, especialmente en la identificación de la capacidad de respuesta a corticosteroides. Debido a cuestiones logísticas y de costes, la FENO es el único biomarcador con probabilidad de tener un papel en estudios de asma en atención primaria, aunque es posible que con los avances tecnológicos, otras técnicas incluyendo la inducción de esputo puedan tener un papel a medio plazo.

Las medidas de FENO pueden ser usadas como variable subrogada para la inflamación eosinófila de las vías respiratorias. Además, se pueden utilizar para evaluar la respuesta al tratamiento de corticosteroides.

Guía *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) 2007. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma*¹⁹.

El interés por el uso de marcadores mínimamente invasivos para monitorizar el control del asma y guiar las decisiones en los tratamientos está aumentando. Entre ellos, la FENO, que puede resultar útil, pero necesita una evaluación en mayor profundidad antes de ser recomendada como herramienta clínica para el manejo rutinario del asma.

El nivel de evidencia de esta recomendación es D basado en un consenso de expertos. Esta categoría se utiliza sólo en los casos en la que dar una orientación se considera valioso, pero la literatura científica es insuficiente para justificar la colocación de la recomendación en una de las otras categorías. El consenso de expertos se basa en la experiencia clínica y/o conocimientos que no cumplen los criterios para las categorías de la A a la C.

Discusión

La historia natural del asma está caracterizada por episodios de pérdida del control, manifestado por aumento de síntomas, empeoramiento de la función pulmonar, aumento de la utilización de medicación de rescate e incremento de uso de los servicios de salud. Predecir la pérdida del control o detectar de forma temprana el empeoramiento de la función pulmonar y de los síntomas, es de vital importancia para disminuir la gravedad de la enfermedad, lo que supone un gran interés para la comunidad científica⁵⁹. Además, la FENO, como marcador de la inflamación de las vías respiratorias se podría utilizar como indicador de adecuación del tratamiento antiinflamatorio, para ajustar las dosis de ICS en pacientes asmáticos⁶⁰.

En la práctica habitual, las decisiones en el tratamiento del asma vienen determinadas principalmente por los valores de la espirometría y de la sintomatología del paciente, recomendados por las principales guías de práctica clínica sobre el asma (BTS-SIGN, GINA, GEMA, ATS/ERS, NHLBI). Estas variables tienen una pobre correlación con la inflamación de las vías respiratorias^{57,61}. La FENO es un marcador no invasivo de la inflamación de las vías respiratorias y se podría utilizar la medida de sus niveles para controlar y manejar pacientes con asma. Estos niveles se miden de una forma sencilla, no invasiva y poco molesta para los pacientes, mediante la utilización del dispositivo, aunque no proporciona información sobre la inflamación no eosinófila. Los niveles de FENO están elevados durante los periodos de asma no controlado⁴¹ y disminuyen en respuesta al tratamiento antiinflamatorio, ya sea esteroides orales⁶² o ICS⁶³. Por ello, la FENO puede suministrar información adicional a la sintomatología y a la función pulmonar, sobre el ajuste de la terapia y la mejora del manejo del asma.

Los niveles de FENO se pueden utilizar para diagnosticar el asma, pero en este caso, el objetivo de esta revisión es evaluar si los niveles de FENO son útiles para manejar y controlar los pacientes infanto-juveniles diagnosticados.

Los ensayos localizados utilizan algoritmos en los cuales se ajusta el tratamiento, se sube o se baja de escalón terapéutico, basándose en los niveles medidos de FENO, además de la sintomatología. Existe evidencia de pacientes con asma con sobretratamiento de ICS⁶⁴ y de pacientes que no reciben la terapia suficiente^{65, 66}, por lo que hay la necesidad de mejorar el ajuste del tratamiento. La determinación de los niveles de FENO puede tener el potencial de mejorar la farmacoterapia, seleccionando los tratamientos y ajustando la dosis a la respuesta individual de los pacientes lo que puede conllevar una mejora de la adherencia y del control del asma.

La relación entre fármaco, marcador y resultado no es perfecta, lo que puede introducir algún error en la evaluación del algoritmo de tratamiento. La FENO es un marcador de inflamación eosinófila cuyos niveles son reducidos por los ICS y esto conduce a una mejora de resultados clínicos. Sin embargo, existen otros

factores aparte de la inflamación eosinófila que influyen y alteran los niveles de FENO como se ha comentado anteriormente en la introducción.

Los ensayos localizados podrían haber utilizado marcadores compuestos, es decir, combinar los valores de FENO con otro marcador, de esta forma, aumentaría la fiabilidad y robustez de los resultados obtenidos. Existen estudios en los que se evalúan otros marcadores inflamatorios para el control del asma como son la reactividad de las vías aéreas⁶⁷, eosinófilos en el esputo inducido^{68,69} y la proteína catiónica eosinófila (ECP)⁷⁰.

Los ensayos incluidos en esta revisión difirieron en la definición de exacerbación de asma, en los resultados primarios, puntos de corte de FENO, la forma en la que la determinación de FENO fue utilizada para el ajuste de la terapia, la duración de los estudios y el número de pacientes. De los ensayos seleccionados, sólo Szeffler y col. 2008⁵⁰ posee una gran calidad metodológica y además el número de pacientes incluidos es muy grande, mientras tanto, los otros tres ensayos poseen serias limitaciones metodológicas.

Entre las limitaciones con la que se encuentran los estudios seleccionados, es que como todo marcador biológico, existen variaciones individuales que pueden introducir variaciones en los algoritmos de intervención. Esta limitación pudo haberse minimizado utilizando métodos para individualizar el resultado del marcador como puntos de corte basados en cambios individuales respecto al valor basal o mejorando la precisión mediante análisis de control de calidad. Sin embargo, ninguna de estas medidas para disminuir la variabilidad individual, han sido incluidas en los ensayos seleccionados²⁰. Además, los estudios localizados deberían evitar utilizar variables como dosis de ICS, niveles de FENO o control del asma como parte del algoritmo de intervención y como resultado. Los resultados primarios deben ser diferentes de la intervención²⁰.

Otro aspecto a destacar entre los estudios seleccionados es la diferencia de las dosis basales de ICS entre los pacientes incluidos en los estudios, así en Fritsch y col. 2006³⁷ el rango de dosis era bajo, mientras que en Szeffler y col. 2008⁵⁰ el rango de dosis de ICS era medio-alto. Asimismo, se utilizan distintas clasificaciones (GINA y ATS) de gravedad del asma en los pacientes incluidos en los diferentes ensayos analizados.

Cada ensayo tiene un resultado primario diferente (dosis acumulada de ICS, FEV1, número máximo de días con síntomas y porcentaje de días libres de síntomas en las últimas 12 semanas) por lo que, tanto los resultados como las conclusiones de cada estudio son diferentes. No obstante, todos los ensayos miden muchos resultados secundarios, obteniendo una visión más generalizada del manejo de los pacientes.

Los estudios localizados tendrían la necesidad de utilizar una forma adicional de evaluar la probabilidad de que los dos algoritmos obtengan decisiones concordantes o discordantes con respecto a las dosis de ICS. La probabilidad de

observar diferencias entre los dos algoritmos podría estar relacionada con el grado de discordancia entre las decisiones que se toman cuando se aplican los algoritmos. El nivel de acuerdo entre las decisiones de los algoritmos puede ser cuantificado y utilizado para explicar los resultados de los estudios y planificar futuros ensayos. Esta variable puede ser representada por el ratio de discordancia (ratio D:C) definido como el número de veces que una decisión se toma cuando los algoritmos están en desacuerdo dividido por el número de veces que los algoritmos están de acuerdo²⁰.

Los algoritmos en los que se basan los tratamientos necesitan utilizar unos valores de referencia del marcador, es decir, unos puntos de corte a partir de los cuales se cambia el tratamiento (aumentando o disminuyendo) influyendo en el resultado de la enfermedad. El estudio de Taylor y col. 2006²⁶ establece que valores menores de 25 ppb tiene un buen valor predictivo y que se puede reducir la dosis de ICS sin riesgo de exacerbación. Sin embargo, cada uno de los estudios localizados en esta revisión utiliza puntos de cortes diferentes (Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ 30 ppb, Fritsch y col. 2006³⁷ 20 ppb, Szefer y col. 2008⁵⁰ 20 ppb, 30 ppb y 40 ppb, de Jongste y col. 2009⁵¹ 20 ppb y 25 ppb) lo que resta homogeneidad a los resultados. Realmente, se necesita definir qué valores de FENO en la población asmática son bajos y qué valores son altos para utilizarlos en el manejo del asma⁷¹.

El estudio de Szefer y col. 2008⁵⁰, a diferencia de los otros, contempla la adherencia, que es una característica importante al englobar la educación en la enfermedad. Esta característica se supone que se compensa con la aleatorización, pero como se observa en la Tabla 6, no podemos considerar que los ensayos sean aleatorizados al desconocer por completo el método de aleatorización. Por esto, es posible, que la adherencia nos pueda estar interfiriendo en los resultados.

El manejo del grupo control es diferente entre los estudios, unos se basan solo en síntomas y otros en síntomas, función pulmonar y utilización de β_2 -agonistas. Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ no incluyó la administración de β_2 -agonistas de acción larga en el algoritmo de tratamiento, mientras que los otros estudios sí los incluyeron.

Pijnenburg y col. 2005⁴⁹, Fritsch y col. 2006³⁷ y Szefer y col. 2008⁵⁰ midieron los niveles de FENO según las indicaciones de la ATS/ERS en el hospital mediante la utilización del dispositivo conocido como NIOX, mientras que de Jongste y col. 2009⁵¹ utilizó el dispositivo portátil NIOX MINO. Esto podría hacer pensar que pudieran existir diferencias en los niveles medidos, pero Menzies y col. 2007⁷² demostró la existencia de una relación lineal entre los valores de ambos dispositivos.

Las intervenciones basadas en la FENO suponen la utilización de un analizador de FENO. Este analizador necesita calibración y mantenimiento, lo que puede suponer un elevado coste para el sistema sanitario. En los distintos ensayos podemos localizar determinadas dificultades técnicas para la medición del FENO.

La medición de la FENO supone ventajas e inconvenientes:

Ventajas⁷³:

- Facilidad y rapidez de la medida.
- Medida no invasiva y altamente reproducible.

Inconvenientes:

- No proporciona información sobre la inflamación no eosinófila.
- El equipo necesario para medir este óxido nítrico espirado es relativamente costoso.

Los resultados de dos estudios económicos^{74,75}, uno realizado en Alemania y otro más reciente en Reino Unido, indican que las medidas de FENO utilizando el dispositivo NIOX MINO son costo-efectivas como alternativa a las prácticas habituales recomendadas en las guías de práctica clínica, que utilizan la sintomatología y la función pulmonar en el manejo del asma. Ambas evaluaciones económicas son estudios de coste-efectividad donde el efecto que miden son los años de vida ajustados por calidad (AVACs), por lo que realmente son estudios de coste-utilidad. Ambos, están realizados desde la perspectiva del pagador del sistema de salud, se centran solamente en los costes directos y el espacio temporal en el que se enmarcan es de 1 año. La evidencia científica que sustenta ambas evaluaciones económicas es bastante débil y ambos estudios están financiados por los laboratorios fabricantes de los dispositivos. Las pruebas de la efectividad de la intervención están sustentadas en dos estudios^{69,76} en los que recuentan los eosinófilos en el esputo como marcador de la inflamación y no los niveles de FENO. Realizan esta equiparación basándose en un estudio observacional⁷⁷ de 566 pacientes en el que se mostró que las cifras de eosinófilos en el esputo y los niveles de FENO estaban correlacionados. También utilizan el ensayo de Smith y col. 2005⁷⁸ y Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ como base científica de la efectividad de la intervención. Sin embargo, como hemos visto, estos estudios poseen ciertas deficiencias metodológicas. Además, el estudio de Smith y col. 2005⁷⁸ posee serias divergencias con el de Szeffler y col. 2008⁵⁰, que es un ensayo con mayor calidad metodológica y mayor número de pacientes. Entre las divergencias destaca fundamentalmente la reducción de dosis de corticosteroides inhalados que detectó Smith y col. 2005⁷⁸ y que no se halló en Szeffler y col. 2008⁵⁰. Por todo ello, los resultados obtenidos por ambas evaluaciones económicas deben ser interpretados con cierta precaución.

Los estudios incluidos en esta revisión no establecen correlaciones significativas entre los niveles de FENO y los resultados clínicamente relevantes como pueden ser la terapia óptima, la disminución de dosis de ICS o un uso más apropiado de la combinación de fármacos, reducción de exacerbaciones o disminución de la sintomatología. La inclusión de la FENO no mejora el control del asma, ni

tampoco reduce la cantidad de tratamiento lo que podría suponer ahorros al sistema sanitario. No obstante, como se ha comentado anteriormente, existen resultados contradictorios en cuanto a las repercusiones económicas de esta medida. En Pijnenburg y col. 2005⁴⁹ la adición de la FENO en el control del asma no modifica las dosis diarias de ICS, corroborado por Shaw y col. 2007⁷⁹ en población adulta. Sin embargo, en Fritsch y col. 2006³⁷ y Szeffler y col. 2008⁵⁰ la introducción de la FENO supone aumento de dosis de ICS, mientras que en Smith y col. 2005⁷⁸ que estudió la población adulta se redujo.

Además, en la diversidad de resultados secundarios que plantea cada estudio, sólo se detectan diferencias significativas en algunos de ellos, como hiperreactividad bronquial⁴⁹, MEF_{50}^{37} , mayor consumo ICS grupo FENO³⁷ y cursos de prednisona oral⁵⁰. Por todo ello, se podría considerar que la utilidad de los niveles de FENO para el control de pacientes infanto-juveniles es dudosa. Esta conclusión se ve reforzada por los resultados obtenidos por Shaw y col. 2007⁷⁹ en la población adulta.

Conclusiones

- La validez clínica de la utilización de la determinación de los niveles de óxido nítrico para el control del asma infanto-juvenil no ha sido establecida de forma concluyente.
- Según la evidencia disponible, la utilización de la determinación de los niveles de óxido nítrico no mejora resultados importantes en el asma como son: disminución de síntomas y prevención de crisis o exacerbaciones; mejoría de función pulmonar y disminución o mejor gestión del tratamiento con corticoides inhalados, en relación a la práctica habitual, basada en la sintomatología con o sin espirometría.
- Los estudios analizados no demuestran la utilidad clínica de la determinación de los niveles de óxido nítrico en el control del asma infanto-juvenil.

Recomendaciones

No existe la suficiente evidencia científica que permita recomendar el uso de la determinación de los niveles de FENO de forma rutinaria para el manejo y control del asma infanto-juvenil frente a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, que se basan en la sintomatología con o sin espirometría y que es la práctica clínica habitual.

Referencias

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2008. <http://www.ginasthma.org>; accedido en febrero 2010.
2. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-2.
3. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360:1313-22.
4. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanism of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
5. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
7. Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985;54:31-4.
8. Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13-to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:579-85.
9. Ko FW, Wang HY, Wong GW, Leung TF, Hui DS, Chan DP, et al. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community-based study in Hong Kong and Guangzhou. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1449-56.
10. Asher MI, Montefor S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC phase three study group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
11. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Oliveri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-base study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:189-98.
12. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. <http://www.gemasma.com/>; accedido en febrero 2010.
13. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
14. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-8.

15. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
16. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL, Wilkins J, Buist AS, O'Hollaren M. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest* 1999;115:85-91.
17. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:544-8.
18. GINA 2006. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>; accedido en febrero 2010.
19. NAEPP-EP3 2007. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007.
20. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies. *Clin Exp Allergy* 2009;39:478-90.
21. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.
22. Kobzik L, Brecht DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, et al.. Nitric oxide synthase in human and rat lung: Immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:371-7.
23. Gaiad A, Saleh D. Reduced expresión of endotelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hipertensión. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
24. 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;171:912-30.
25. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children—1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104–17.
26. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-27.
27. 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;152:800-3.

28. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1894-9.
29. Deykin A, Halpern O, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:769-75.
30. Obata H, Dittrick M, Chan H, Chan-Yeung M. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999;13:489-95.
31. Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guarnieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest* 2009;136:155-62.
32. Jackson DJ, Virnig CM, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, et al. Fractional exhaled nitric oxide measurements are most closely associated with allergic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:949-53.
33. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
34. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-7.
35. Sandrini A, Ferreira IM, Gutierrez C, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma. *Chest* 2003;124:1334-40.
36. Tsujino I, Nishimura M, Kamachi A, Makita H, Munakata M, Miyamoto K, et al. Exhaled nitric oxide--is it really a good marker of airway inflammation in bronchial asthma? *Respiration* 2000;67:645-51.
37. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Putschoegl B, Dehlink E, Szeppfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: A prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:855-62.
38. Crater SE, Peters EJ, Martin ML, Murphy AW, Platts-Mills TA. Exhaled nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:806-11.
39. 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;169:473-8.
40. 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;19:1015-9.

41. 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;164:738–43.
42. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41:471–6.
43. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215–8.
44. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892–6.
45. Pérez de llano LA, Carballada F, Castro Añón O, Pizarro M, Golpe R, Balóira A, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2010;35: 1221-7.
46. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreff B. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax* 2010;65:801-7.
47. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2009. <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>; accedido en marzo 2010.
48. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1–12.
49. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:831-6.
50. 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;372:1065-72.
51. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93-7.
52. 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.
53. Hayes. Nitric oxide breath analysis for the diagnosis and management of asthma. Lansdale: Hayes; 2007.

54. Sabirin J, Krishnasamy M. Exhaled nitric oxide measurement using niox or niox mino. Putrajaya: Health Technology Assessment Section. Ministry of Health Malaysia; 2008.
55. Petsky HL, Cates CJ, Li AM, 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*. 2008 Apr 16;(2):CD006340.
56. 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;2004.
57. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of asthma. A national clinical guideline. 2008. Revisada en junio 2009. <http://www.sign.ac.uk>; accedido en febrero de 2010.
58. Reddel HK, Taylor RD, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
59. Pendharkar S, Mehta S. The clinical significance of exhaled nitric oxide in asthma. *Can Respir J* 2008;15:99-106.
60. Pijnenburg MW, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008;38:246-59.
61. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
62. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55:232-4.
63. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-7.
64. Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, van Schayck CP. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. *Fam Pract* 2008;25:86-91.
65. Marks GB, Abramson MJ, Jenkins CR et al. Asthma management and outcomes in Australia: a nation-wide telephone interview survey. *Respirology* 2007;12:212-9.
66. Craig BM, Kraus CK, Chewning BA, Davis JE. Quality of care for older adults with chronic obstructive pulmonary disease and asthma based

- on comparisons to practice guidelines and smoking status. *BMC Health Services Research* 2008;8:144.
67. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Part 1):1043–51.
 68. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005603.
 69. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
 70. Löwhagen O, Wever AM, Lusuardi M, Moscat G, De Backer WA, Gandola L, et al. The inflammatory marker serum eosinophil cationic protein (ECP) compared with PEF as a tool to decide inhaled corticosteroid dose in asthmatic patients. *Respir Med* 2002;96:95–101.
 71. Turner S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:70-6.
 72. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the “gold standard” technique. *Chest* 2007;131:410-4.
 73. Majid H, Kao C. Utility of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:42-7.
 74. Berg J, Lindgren P. Economic evaluation of FENO measurement in diagnosis and 1-year management of asthma in Germany. *Respir Med* 2008;102:219-31.
 75. Price D, Berg J, Lindgren P. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy* 2009;64:431-8.
 76. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483-94.
 77. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1175-9.
 78. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163–73.

- 79-. Shaw D, Berry M, Thomas M, Green R, Brightling C, Wardlaw A, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management – A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231-7.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos Medline y Embase

Ovid-MEDLINE (hasta enero 2010)

- 1 exp *Asthma/dt
- 2 (asthma* or wheez* or bronchospas* or (bronch*
adj3 spas*) or bronchoconstrict* or (bronch*
adj3 constrict*) or airway* inflammation*).ti.
- 3 exp *Bronchial Spasm/dt
- 4 or/1-3
- 5 *Nitric Oxide/an
- 6 (((("nitric oxide" or NO) and (exhal* or
breath*)) or eNO or (FE adj2 NO)) and (control*
or management* or monitor* or telemonitor* or
tailor* or measur*)).ti.
- 7 or/5-6
- 8 (Niox* or NOA280i or "NOA 280i" or CLD88sp or
"CLD88 sp").ti,ab.
- 9 (4 and 7) or 8
- 10 (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or
metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic*
adj (review* or overview*)).tw. or exp Review
Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.
ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.
ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science
citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.
ab. or "reference list".ab. or bibliography*.
ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".
ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection
criteria".ab. or "study selection".ab. or "data
extraction".ab. or "data sources".ab. or (search
adj1 strateg*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or
Editorial/ or (animals/ not (animals/ and hu-
mans/)))
- 11 (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized
Controlled Trial as topic.sh. or Controlled Cli-
nical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.
ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.

ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
12 comparative study.pt.
13 9 and (10 or 11 or 12)

Embase (hasta enero 2010)

1 'asthma'/mj/dm_dt
2 asthma*:ti OR wheez*:ti OR bronchospas*:ti
OR (bronch*:ti AND spas*:ti) OR
bronchoconstrict*:ti OR (bronch*:ti AND
constrict*:ti) OR airway*:ti AND inflammation*:ti
3 'bronchospasm'/mj/dm_dt
4 #1 OR #2 OR #3
5 'nitric oxide'/mj/dd_an
6 'nitric oxide':ti OR no:ti AND (exhal*:ti OR
breath*:ti) OR eno:ti OR (fe:ti AND adj2:ti AND
no:ti) AND (control*:ti OR management*:ti OR
monitor*:ti OR telemonitor*:ti OR tailor*:ti OR
measur*:ti)
7 #5 OR #6
8 niox*:ab,ti OR noa280i:ab,ti OR 'noa 280i':ab,ti
OR cld88sp:ab,ti OR 'cld88 sp':ab,ti7323 Feb
2010#7 #5 OR #6
9 #4 AND #7 OR #8
10 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de
OR 'meta' NEAR/2 'analysis' OR metaanalys* OR
'systematic' NEAR/2 'review' OR 'systematic'
NEAR/2 'overview' OR cancerlit:ab OR cochrane:ab
OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR
psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR
cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR
bids:ab OR 'reference lists' OR bibliography
OR 'hand search' OR 'hand-searches' OR 'ma-
nual search' OR 'relevant journals' OR 'data
extraction':ab OR 'selection criteria':ab OR
'study selection':ab OR 'data synthesis':ab NOT
(letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('ani-
mal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
11 'randomized controlled trial'/de OR 'randomi-
zation'/de OR 'single blind procedure'/de OR
'double blind procedure'/de OR 'crossover proce-

dure'/de OR 'placebo'/de OR random*:de,it,ab,ti
OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR
trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it
OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND
'animal'/de)))
12 'comparative study'/exp
13 #9 AND (#10 OR #11 OR #12) AND [embase]/lim

Anexo 2. Herramienta CASPe de lectura crítica de ensayos clínicos

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas “de eliminación”	
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? <i>Una pregunta debe definirse en términos de:</i> - <i>La población de estudio</i> - <i>La intervención realizada</i> - <i>Los resultados considerados</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - <i>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - <i>¿El seguimiento fue completo?</i> - <i>¿Se interrumpió precozmente el estudio?</i> - <i>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron asignados?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
Preguntas de detalle	
4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? a. <i>Los pacientes</i> b. <i>Los clínicos</i> c. <i>El personal del estudio</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? <i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? <i>¿Qué resultados se midieron?</i>	
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? <i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i>	
9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

Anexo 3. Escala de Jadad de valoración de la calidad de ensayos clínicos

1-. ¿Se describió como estudio aleatorizado?

- Sí, se describe y es adecuado (1+1)
- Solamente se afirma (1)
- No o se describe y es inadecuado (0)

2-. ¿Se describió el estudio como doble ciego?

- Sí, se describe y es adecuado (1+1)
- Solamente se afirma (1)
- No o se describe y es inadecuado (0)

3-. ¿Hay una descripción de los abandonos y exclusiones?

- Sí (1)
- No (0)

Anexo 4. Herramienta CASPe de lectura crítica de revisiones sistemáticas

A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?	
Preguntas “de eliminación”	
<p>1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? <i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de:</i> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados (“outcomes”) considerados</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículo adecuado? <i>PISTA: El mejor “tipo de estudio” es el que:</i> - Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. - Tiene un diseño apropiado para la pregunta.</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
Preguntas de detalle	
<p>3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes? <i>PISTA: Busca</i> - Qué bases de datos bibliográficas se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? <i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios.</i></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado “combinado”, ¿era razonable hacer eso? <i>PISTA: Considera si</i> - Los resultados de los estudios eran similares entre sí. - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

B. ¿Cuáles son los resultados?	
Preguntas “de eliminación”	
<p>6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión? <i>PISTA: Considera</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado). - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.) 	
<p>7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s? <i>PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores</i></p>	
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?	
<p>8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? <i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. 	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé
<p>10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? <i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sé

ISBN 978-84-96990-85-2



9 788496 990852

Precio 10€