ROL DE LA FRACCIÓN ESPIRADA DE ÓXIDO NÍTRICO EN EL NIÑO CON DIAGNÓSTICO DE ASMA BRONQUIAL

ROLE OF THE EXHALED FRACTION OF NITRIC OXIDE IN CHILDREN WITH DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Dra. Cecilia Álvarez G.

Clínica Alemana de Santiago. Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo - Clínica Alemana.

INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (ON) es un gas radical libre, identificado como un potente vasodilatador derivado del endotelio e implicado en varias funciones biológicas del organismo. En 1990 se detectó como molécula de gas difusible en aire espirado y surgió como biomarcador en enfermedades respiratorias que cursan con inflamación eosinofílica de origen alérgico mediada por T helper (TH) 2. El ON cumple varias funciones fisiológicas: inmunomodulador, neurotransmisor, broncodilatador y vasodilatador de la circulación pulmonar y bronquial, sin embargo, en grandes cantidades ejerce un rol citotóxico e inflamatorio a nivel celular. En situaciones patológicas de estrés oxidativo, el NO inhibe a los linfocitos TH1 y la producción de interferón gamma (IFN- γ), regulando a la baja la apoptosis de los eosinófilos y actuando como modulador en enfermedades como el asma, lo que amplifica la respuesta inflamatoria (1-3).

RESUMEN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica pediátrica más frecuente. En la mayoría de los niños se caracteriza por inflamación de la vía aérea de tipo eosinofílica alérgica. La fracción espirada de óxido nítrico (FENO) es un biomarcador de inflamación eosinofílica de vía aérea, su medición es no invasiva y fácil de realizar y ha sido evaluado en los últimos años para su aplicación clínica en el diagnóstico y tratamiento del asma en niños y adultos. Esta revisión abordará el origen anatómico y bioquímico del FENO, aspectos prácticos de su medición, valores de referencia y su aplicación clínica en el diagnóstico y tratamiento del asma pediátrico.

Palabras claves: Asma, óxido nítrico exhalado, fracción de óxido nítrico exhalado, FENO, eosinofilia de la vía aérea, inflamación alérgica de la vía aérea.

ABSTRACT

Asthma is the most common pediatric chronic disease characterized in most children by allergic eosinophilic airway inflammation. The exhaled fraction of nitric oxide (FENO) is a biomarker of eosinophilic airway inflammation, constituting a non-invasive and easy-to-perform test that has been evaluated in recent years for its clinical application in the diagnosis and treatment of asthma in children and adults. This review will address the anatomical and biochemical origin of FENO, practical aspects of its measurement, reference values and its clinical application in the diagnosis and treatment of pediatric asthma.

Keywords: Asthma, exhaled nitric oxide, fractional concentration of exhaled nitric oxide, FENO, eosinophilia airway, allergic airway inflammation.

El ON de la vía aérea proviene de una fuente exógena y principalmente de una vía endógena producto de la activación de tres isoenzimas óxido nítrico sintasa (ONS), que catalizan la reacción enzimática de L-arginina a citrulina. Se reconocen dos isoenzimas constitucionales: la neuronal (ONS1) y endotelial (ONS3) y una isoenzima inducible (iONS o ONS2) que es regulada transcripcionalmente por citoquinas proinflamatorias (Fig. 1). La iONS se encuentra principalmente en el epitelio de la vía aérea y es responsable de la mayor fracción de ON de la vía aérea.

En sujetos sanos el ON se encuentra en pequeñas cantidades en la vía aérea baja, producto de la regulación de la iONS por interferón IFN- γ , que regula al transductor y activador de la transcripción (STAT-1) (Fig. 2). En contraste, en la cavidad nasal y orofaríngea existen altos niveles de ON por una gran densidad de iNOS

Autor para correspondencia:

Dra. Cecilia Álvarez G.
calvarez@alemana.cl

en epitelio nasal y cavidades perinasales (1-3).

En el asma atópica TH2 se producen citoquinas IL-5, IL4 e IL-13, en respuesta al reconocimiento de alérgenos por el sistema inmune adaptativo y también en respuesta a virus, bacterias o alérgenos a través del sistema inmune innato.

Las citoquinas IL-4 e IL-13 se unen a un receptor común de la célula epitelial de la vía aérea, que estimula al transductor y activador de la transcripción STAT-6, aumentando la síntesis de iNOS y liberando grandes cantidades de ON. La IL-4 e IL-13 regulan la síntesis de IgE y el aumento de los niveles de la fracción espirada de ON (FENO). El factor STAT-6 es bloqueado por la presencia de corticosteroides (Fig. 2) (1-3).

La IL-5 es responsable del reclutamiento y activación de eosinófilos en la vía aérea, tejidos y sangre, los que son considerados como biomarcadores gold estándar de asma atópica TH2. Su medición requiere técnicas invasivas, laboratorios especializados y son difíciles de realizar en niños.

En el asma alérgica la activación de linfocitos TH2 libera en forma simultánea IL-13, IL-4 e IL-5 responsables del aumento de la fracción espirada de ON (FENO) y de la inflamación eosinofílica de la vía aérea. En este fenotipo de asma el FENO es un buen biomarcador de inflamación eosinofílica de la vía aérea. Existen otros fenotipos de asma, con inflamación de vía aérea eosinofílica no alérgica, especialmente en adultos, donde se produce un aumento de IL-5 sin activación de linfocitos TH2 y por lo tanto sin liberación de IL-13 ni IL-4, en estos casos no existe una correlación entre FENO e inflamación eosinofílica de vía aérea y estos sujetos tendrán un FENO normal.

Existe una asociación directa entre FENO y asma alérgica TH2, que es directamente proporcional con el grado de sensibilización y la exposición ambiental a aeroalérgenos. Pacientes con rinitis alérgica pero sin asma tienen FENO elevado asociado a hiperreactividad bronquial (4).

En el asma bronquial TH2, existe una buena correlación de FENO con el número de eosinófilos en sangre, en biopsia de tejido bronquial, lavado bronquioalveolar y esputo inducido (5). Esta correlación se pierde durante el tratamiento con corticosteroides sistémicos o inhalados que inhiben la transcripción de iNOS y el ON disminuye rápidamente pero la eosinofilia se mantiene.

El FENO, por ser una examen no invasivo, fácil de realizar, reproducible y repetible, es útil en el diagnóstico y tratamiento del asma atópica TH2, pero siempre se debe tener presente que un FENO normal no descarta asma (1, 2).

Figura 2. Regulación de la expresión de iNOS en el epitelio bronquial en a) sujeto sano: IFN- γ estimula la expresión continua de STAT-1 por medio de un mediador soluble no identificado (candidato INF B) y aumenta la transcripción para gen iNOS y b) sujeto con asma bronquial: exposición a alérgenos activa Th2, aumenta IL-4-IL-13 estimulan la expresión continua de STAT-6 y aumenta la expresión para gen iNOS, por otra parte la contaminación o stress oxidativo por medio de la AP-1 también estimula la expresión para gen iNOS por medio de IFN- γ . iNOS: enzima Óxido Nítrico Sintetasa inducible; AP: proteína activadora; STAT: transductor de señal y activador de la transcripción; IL: Interleuquina; IFN: interferón; AHR: Hiperreactividad bronquial. Autorizado y adaptado de K- Alving y A. Malinivski. Eur Respir Monograph (2010) 49:1-31.

Figura 3. Modelo bicompartimental de óxido nítrico. La concentración de NO en el aire espirado (FENO) es la suma de las concentraciones de NO en la región alveolar (CANO) y del flujo máximo de NO de las vías aéreas de conducción (JawNO) que resulta de la concentración de NO de la pared de vía aérea (CawNO) y de la capacidad de difusión del NO desde la vía aérea (DawNO). La FENO deriva de ecuaciones del modelo bicompartimental y de la velocidad del flujo espiratorio. Autorizado y adaptado de Högman M., Lehtimäki L., and Dinh-Xuan AT. Expert Review of Respiratory Medicine, 2017.

Figura 4. A flujos espiratorios bajos 50 ml/s la FENO representa principalmente a las vías aéreas de conducción. A flujos espiratorios altos > 250-300 ml/s la FENO representa principalmente el área de intercambio gaseoso o concentración alveolar de ON (CANO).

Autorizado y adaptado de Högman M., Lehtimäki L, and Dinh-Xuan AT. Expert Review of Respiratory Medicine, 2017.

Figura 5. Equipos portátiles con analizador electroquímico de óxido nítrico para medición de FENO.

Figura 6. Medición de FENO: Técnica on-line flujo espiratorio controlado respiración única. Equipo Sunvou-CA2122.

La Fracción espirada de NO (FENO) corresponde a la concentración de ON en aire espirado y se calcula mediante un modelo bicompartimental (Fig.3). Ecuaciones del modelo bicompartimental muestran como el FENO es dependiente de los parámetros de ON y de la velocidad del flujo espiratorio. Flujos espiratorios ≤ 50 ml/s miden ON de vías aéreas de conducción y flujos espiratorios ≥ 200 ml/s miden concentración de CANO (Fig.4) (6,7). Se reconoce el CANO como un biomarcador de inflamación eosinofílica alérgica de vías aéreas pequeñas y se asocia a asma nocturna, asma grave, disminución significativa de VEF1/CVF y mayor morbilidad. El valor normal de CANO en niños sanos es de 4,5 ppb (8).

El *gold estándar* para la medición de FENO es la quimioluminiscencia que se basa en la medición de la intensidad de la radiación fluorescente emitida después de la oxidación química de ON por el ozono. La técnica fue estandarizada por la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) (9). Se describen diferentes técnicas de medición, las que son válidas y precisas pero no intercambiabiles, debido a las diferencias en la velocidad del flujo espirado (9):

- 1) Técnica on-line o tiempo real con flujo espiratorio controlado en niños colaboradores.
- 2) Técnica off-line con espiración en una bolsa impermeable para recolección de gases y posterior análisis. Puede ser con flujo controlado o no controlado y regulado por restrictor de flujo dinámico.
- 3) Técnica off-line a volumen corriente en niños no colaboradores.

La medición de FENO se ha simplificado con equipos portátiles con medición electroquímica del ON, que se basan en la oxidación electroquímica del ON detectado por electrodos sólidos que generan una corriente medida en amperes o volts proporcional a la concentración de ON. Estos equipos tienen un coeficiente de correlación de 0,98 con equipos de quimioluminiscencia, cumplen con las recomendaciones de ATS/ERS y utilizan la técnica on-line de respiración única. Los equipos disponibles en Chile son: NIOX-MINO; NO Breath y Sunvou, este último permite además la medición offline flujo controlado y no controlado, medición de CANO y ON nasal (Fig. 5).

En niños colaboradores se utiliza la técnica on line de respiración única, en la cual el niño inhala hasta capacidad pulmonar total aire libre de NO ($NO < 5$ ppb) durante 2- 3 segundos mediante una pieza bucal, y luego espira a un flujo constante de 50 ml/ s guiado por imágenes interactivas de luz y sonido (Fig. 6). Se exige una meseta de 3 s para una espiración ≥ 4 s en niños menores de 12 años de edad y

> 6 s en mayores de 12 años. La espiración se realiza contra una resistencia de 5-20 cm agua para cerrar el velo del paladar y no contaminar la muestra con ON nasal (9) (Fig.7).

El coeficiente de variación intraindividual de la medición de FENO en individuos sanos es de aproximadamente un 10% (alrededor de 4 ppb) mientras que la variación en los individuos con asma oscila entre el 20-30% (10,14). Un estudio comparativo en sujetos sanos y con asma demostró un coeficiente de variación intraindividual de 5,1%-10,8% -11,7% en sanos y de 13,5%,19,4% y 26,4% en sujetos con asma medidos a los 10 minutos, a las 6 horas y a las 24 horas (11). Las guías ATS/ERS recomiendan realizar 2 mediciones con menos de 10% de variabilidad entre cada una e informar el promedio de ambas pruebas (9).

El FENO disminuye en fumadores, sexo femenino, con el ejercicio, la espiración forzada (por eso se mide primero FENO y luego se hace espirometría), la ingesta de alcohol y cafeína y con el tratamiento con corticoides inhalados y sistémicos. Se eleva a mayor estatura, contaminación ambiental (material particulado 2,5 (PM 2,5), ozono), dieta rica en nitritos y ante la exposición a alérgenos e infecciones virales, principalmente rinovirus hasta por 5 semanas (Fig. 8) (1,12-13).

Existe una amplia variabilidad en los valores normales de referencia para sujetos sanos. En población caucásica europea los niños tienen un FENO promedio de 9,7 ppb, el que aumenta con la edad y tiene un límite superior promedio de 25,2 ppb (14). En Chile Mallol y cols (11) estimaron en niños de 8-15 años un FENO promedio de 15,4 ppb, con un Pc95 de 27,4 ppb (15). Utilizando este punto de corte identificaron niños con asma bronquial moderada a grave en tratamiento con corticoides inhalados (ICS) con una sensibilidad del 33,4% y una especificidad de 91,8% (16).

Considerando la variabilidad de los valores normales de referencia y la susceptibilidad a factores externos, no se recomienda usar valores normales de referencia para decisiones clínicas ya que los límites superiores de normalidad se superponen con valores obtenidos en población con asma. Las guías ATS de interpretación de FENO recomiendan utilizar puntos de corte basados en estudios clínicos para evaluar inflamación eosinofílica de vía aérea y diagnóstico de asma alérgica Th2 y cambios del FENO individual respecto al mejor FENO basal personal, en el seguimiento de estos pacientes para evaluar respuesta a tratamiento y control del asma. Estas guías consideran cambio significativo un aumento o disminución mayor del 20% si el FENO basal está sobre 50 ppb y un cambio mayor de 10 ppb si el FENO basal es menor de 50 ppb (17).

Figura 7. Reporte de Medición de FENO. Técnica on-line flujo espiratorio controlado a 50 ml/s respiración única.

FeNO₅₀: Valor de FENO en ppb medido a flujo espiratorio de 50 ml/s.

Flujo de NO: Flujo máximo de NO a flujo espirado de 50 ml/s.

pl/s: picolitros/segundo, ppb: partes por billón.

Figura 8. Factores que influyen en la medición de FENO.

ICS: corticoides inhalados; OCS: corticoides sistémicos; PM2,5: material particulado <2,5 micrones

APLICACIÓN CLÍNICA DE FENO EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE ASMA BRONQUIAL

La medición de FENO es de gran utilidad en niños con asma bronquial, ya que la mayoría pertenece al fenotipo alérgico TH2.

1. Rol del FENO en el diagnóstico de asma bronquial

En los pacientes con síntomas respiratorios compatibles con asma y limitación al flujo aéreo, un FENO elevado tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma atópica.

Estudios en niños basados en metaanálisis, mostraron una sensibilidad, especificidad,

DOR y AUSROC para el diagnóstico de asma de 79% (95%IC 0,64-0,89); 81% (95% IC 0,66-0,90); 16,52 (IC 7,64-35,71) y 0,87 respectivamente, con un rango de puntos de corte de FENO desde 19 ppb a 25,5 ppb (18,19).

Las guías Británicas del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para el diagnóstico de asma a nivel de atención comunitaria, utilizan un FENO > 35 ppb una sensibilidad para el diagnóstico de asma de 52%, que aumenta a 63% con un FENO de 24 ppb (20,21).

En las guías ATS del año 2011 se dan recomendaciones de cuando hay probabilidad baja o alta de inflamación eosinofílica y diagnóstico de asma atópica según distintos valores de

Tabla 1. Recomendaciones para el uso de FENO en el diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de asma.

Cuadro Clínico Sospecha Asma	FENO < 20 ppb (< 25 ppb > 12 años)	FENO 20-35 ppb (25-50 > 12 años)	FENO > 35 ppb (> 50 ppb)
Síntomas > 6 sem Tos Sibilancias Disnea	Inflamación vía aérea eosinofílica improbable Diagnósticos alternativos Improbable beneficio de usar ICS	Ser cauteloso Evaluar contexto clínico Monitorizar cambios de FENO en el tiempo	Probable inflamación eosinofílica de vía aérea Probable beneficio de usar ICS

FENO: Fracción espirada de Óxido Nítrico; ICS: Corticoides inhalados; ppb: partes por billón.
Basado en Recomendación ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) (17).

FENO (17) (Tabla 1).

La falta de evidencia para los puntos de corte ajustados a pacientes es un problema no resuelto, actualmente la *European Respiratory Society - Global Lung Function Initiative Task Force* (ERS-GLI) está trabajando en desarrollar valores normales de referencia y/o puntos de corte de FENO específicos para cada grupo de pacientes (22,23).

Un FENO elevado se puede encontrar en pacientes atópicos sin asma, rinitis alérgica sin asma y en bronquitis eosinofílica.

El FENO tendría un rol en fenotipificar lactantes y preescolares sibilantes recurrentes con riesgo de asma atópica TH2 a los 6 años de edad, crisis de asma grave y función pulmonar disminuida (24-29). Niños mayores de 7-10 años asintomáticos con FENO elevado, tendrían mayor riesgo de desarrollar asma a los 3 años de seguimiento, al igual que niños con diagnóstico de rinitis alérgica sin asma y con FENO > 35 ppb (30,31).

2. Rol del FENO en predecir la respuesta a tratamiento con corticoides inhalados

La correlación de FENO con inflamación eosinofílica alérgica de la vía aérea, avala su utilidad como predictor de respuesta a tratamiento con corticoides inhalados y sistémicos. Un FENO > 47 ppb en asmáticos adultos previo al inicio del tratamiento con ICS, se asoció a una buena respuesta clínica en los síntomas y en la función pulmonar (32). En niños asmáticos se demostró que un FENO > 25 ppb o > 35 ppb en otros estudios, predice una buena respuesta al tratamiento con corticoides inhalados y un buen control del asma a 3 meses (32-34).

3. Rol del FENO para evaluar adherencia al tratamiento con corticoides

El FENO ha sido usado para monitorizar la adherencia al tratamiento con ICS. Niveles de FENO persistentemente altos pueden indicar falta de adherencia (17, 35). Un estudio en pacientes asmáticos de difícil manejo (grado 4 y 5 del Global Initiative for Asthma (GINA)) en tra-

tamiento con budesonida 1600 µg/día y FENO persistentemente elevado (> 45 ppb) y clasificados como adherentes y no adherentes por cuestionario validado, fueron sometidos a una prueba de tratamiento supervisada con corticoides inhalados por 7 días con medición de FENO diario, observando una reducción significativamente mayor del FENO respecto al basal en los pacientes que habían tenido menor adherencia (52,4% vs 20,4% p< 0,003) (36). Este test de supresión de FENO después del inicio de una terapia supervisada con corticoides inhalados o sistémicos puede ser un método simple y efectivo para identificar pacientes no adherentes al tratamiento y distinguirlos de los adherentes con resistencia a tratamiento con corticoides.

4. Rol del FENO como predictor de crisis asmática o pérdida del control del asma

Se ha reconocido al FENO como un factor predictivo para crisis de asma y pérdida del control del asma. Un FENO > 49 ppb a las 4 semanas post suspensión de ICS predice recaída del asma con una sensibilidad del 71% y especificidad de 93% (37). Un reciente metaanálisis en niños demostró mayor tasa de recaída post suspensión de tratamiento en niños con FENO > 35,3 ppb a las 2 semanas y 40,8 ppb a las 4 semanas. Los pacientes con FENO ≥ 50 ppb a las 12 semanas post suspensión de tratamiento tienen un riesgo estimado de crisis de asma de un 15% (38).

5. Rol del FENO en el asma bronquial grave de difícil manejo

El asma severa es una enfermedad heterogénea, con fenotipos que varían de acuerdo a características inflamatorias, clínicas y funcionales. Niveles altos de FENO identifican pacientes con mayor limitación al flujo aéreo y mayor reversibilidad, alto recuento de eosinófilos en esputo, mayor atención en salud en servicio de urgencia y unidad de cuidados intensivos (39-40,50). Las guías GINA 2020 establecen un FENO ≥ 20 ppb para considerar un fenotipo

de asma alérgica eosinofílica TH2, en pacientes con asma severa en tratamiento con corticoides, asociado a ≥ 150 eosinófilos en sangre y/o ≥ 2% eosinófilos en esputo (41). Estos pacientes tendrían una respuesta favorable al tratamiento con omalizumab (anticuerpo monoclonal recombinante anti-IgE humanizado de origen murino (anti-IgE mAB), aprobado para su uso en niños > 6 años) (42-43). Estudios con lebrikizumab y tralokinumab (anticuerpos anti-IL-13 mAB) confirman una mayor eficacia clínica en pacientes con altos niveles de FENO y disminución de sus niveles con el tratamiento (44-45). El uso de dupilumab (anticuerpo anti receptor para IL-4 e IL-13 aprobado para mayores de 12 años con asma eosinofílica TH2), ha demostrado una mayor respuesta en prevenir crisis de asma y mejoría de función pulmonar (VEF1) en pacientes con FENO > 25 ppb y eosinófilos en sangre > 150 y una disminución significativa de FENO durante el tratamiento (46-47). El FENO no es un marcador para evaluar respuesta en pacientes tratados con anticuerpos anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) aprobados para mayores de 6 años con asma eosinofílica refractaria (48-49).

6. Rol del FENO para guiar tratamiento de mantención en el asma bronquial alérgica TH2

Como se ha descrito, los valores de FENO tienen una amplia variabilidad entre distintos sujetos con asma bronquial controlada. Pacientes con el mismo puntaje en el test de control de asma (ACT) tienen valores de FENO entre 4-50 ppb. Debido a esta variabilidad una medición aislada de FENO tiene poco valor y siempre debe interpretarse junto con los síntomas clínicos, pruebas de función pulmonar y exposición ambiental a aeroalergenos sensibilizados. Para usarlo como guía de tratamiento se requiere una monitorización seriada, donde no se considere puntos de corte únicos, sino cambios respecto a la mejor basal de cada individuo. Estudios recientes con monitorización seriada de FENO identifican un aumento de su coeficiente de variación 10 a 14 días antes de una crisis y consideran que un aumento sobre 10 ppb o más del 50% cuando el FENO inicial fue < 50 ppb y > 50% cuando el FENO inicial fue ≥ 50 ppb, clínicamente significativo (51-52).

Recientemente distintos estudios han demostrado que el manejo de pacientes asmáticos guiados por medición de FENO tienen menor número exacerbaciones, menos uso de corticoides orales, mejoría del VEF1, mayor tiempo transcurrido hasta la primera crisis de asma y menor riesgo de pérdida del control del asma (53-54).

7. Recomendaciones basadas en las guías NAEPP y GINA 2020

Considerando la evidencia disponible, las guías 2020 NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) y GINA, atribuyen al FENO un rol en el diagnóstico de asma en niños mayores de 5 años. Recomiendan utilizarlo en pacientes con diagnóstico incierto de asma después de historia clínica, examen físico, espirometría sin respuesta broncodilatadora o en pacientes que no puedan realizar espirometría. Las guías NAEPP recomiendan para el diagnóstico de asma utilizar los puntos de corte de la ATS 2011 e interpretarlos junto a la historia clínica de cada paciente. GINA considera un FENO elevado como un factor de riesgo predictor de crisis asmática en pacientes con asma alérgica y sostiene que un FENO elevado soporta la decisión para iniciar un tratamiento con ICS, pero si está bajo, no contraindica el uso de los mismos (41,56).

Ambas guías establecen con evidencias de grado moderado que el manejo de asma guiado por FENO es efectivo en disminuir las crisis de asma, pero solo cuando se realiza monitorización de FENO cada 2- 3 meses y no en forma aislada.

Las guías NAEPP recomiendan la monitorización seriada de FENO en pacientes mayores de 5 años con asma persistente no controlada que estén recibiendo tratamiento con ICS, ICS/LABA (broncodilatadores de acción prolongada), montelukast y/o omalizumab, cuando existan dudas en la elección o ajuste del tratamiento.

Se necesitan más estudios para identificar cual es la población que tendría mayor beneficio para un tratamiento de asma guiado por FENO y cuál sería la frecuencia óptima para su monitorización (55,56).

Por el momento para el manejo clínico del paciente con asma bronquial en tratamiento siguen siendo vigentes las recomendaciones de las guías ATS 2011 (Tabla 2) (17).

CONCLUSIONES

El FENO es un marcador de inflamación eosinofílica de la vía aérea presente en el asma bronquial alérgica mediada por TH2. A pesar de que la evidencia disponible revela algunas limitaciones que afectan la fuerza de sus recomendaciones y limitan la habilidad para determinar las estrategias óptimas en su aplicación clínica, tiene un rol importante en el diagnóstico de asma bronquial y en el manejo del paciente con asma bronquial moderada - grave no controlada.

Conflicto de interés: La autora declara no presentar conflicto de interés.

Tabla 2. Uso de FENO como monitorización en pacientes con asma bronquial en tratamiento.

Cuadro Clínico Sospecha Asma	FENO < 20 ppb (< 25 ppb > 12 años)	FENO 20-35 ppb (25-50 > 12 años)	FENO > 35 ppb (> 50 ppb)
Síntomas presentes			
Síntomas > 6 sem Tos Sibilancias Disnea	Inflamación vía aérea eosinofílica improbable Diagnósticos alternativos Improbable beneficio de usar ICS	Ser cauteloso Evaluar contexto clínico Monitorizar cambios de FENO en el tiempo	Probable inflamación eosinofílica de vía aérea Probable beneficio de usar ICS
Síntomas ausentes			
	Adecuada dosis de ICS Buena adherencia Disminuir ICS	Adecuada dosis de ICS Buena adherencia Monitorizar cambios de FENO en el tiempo	Mala adherencia o técnica inhalatoria inadecuada Retiro o disfunción de ICS tiene RIESGO DE EXACERBACIONES

FENO: Fracción espirada de Óxido Nítrico; ICS: Corticoides inhalados; ppb: partes por billón.

Basado en Recomendación ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) (17).

REFERENCIAS

- Alving K, Malinovski A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. Eur Respir Monograph. 2010;49:1-31 DOI: 10.1183/1025448X.00028509.
- Hoyte FCL, Gross LM, Katal RK. Exhaled Nitric Oxide: An Update. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(4):573-585. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.001. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30342580.
- Heffler E, Carignano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAC). Multidiscip Respir Med. 2020;15(1):36. doi: 10.4081/mrm.2020.36. PMID: 32269772; PMCID: PMC7137762.
- Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Torén K. Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(4):324-7. doi: 10.1164/rccm.200907-1079OC. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20007926.
- Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(4):290-300. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25801413.
- Högman M, Lehtimäki L, and Dinh-Xuan AT. Utilising exhaled nitric oxide information to enhance diagnosis and therapy of respiratory disease- current evidence for clinical practice and proposals to improve the methodology. Expert Review of Respiratory Medicine. 2017. DOI: 10.1080/17476348.2017.1281746
- Fortuna AM, Balleza M, Calaf N, González M, Teixas T, Casan P. Determinación de la concentración de óxido nítrico alveolar en aire espirado: procedimiento y valores de referencia en personas sanas. Arch Bronconeumol 2008; 45 (3): 145-149. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.05.005.
- Corcuera-Elosegui P, Sardon-Prado O, Aldasoro-Ruiz A, Korta-Murua J, Mintegui-Aramburu J, Emparanza-Knorr JJ, et al. Patrones inflamatorios en niños asmáticos basados en la determinación de óxido nítrico alveolar. Arch Bronconeumol. 2015;51(6):279-284. https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.02.032
- 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, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(8):912-30. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST. PMID: 15817806.
- Heffler E, Carignano GE, Favero E, Guida G, Maniscalco M, Motta A, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the management of asthma: a position paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAC). Multidiscip Respir Med. 2020;15(1):36. doi: 10.4081/mrm.2020.36. PMID: 32269772; PMCID: PMC7137762.
- Ekroos H, Karjalainen J, Sarna S, Laitinen LA, Sovijärvi AR. Short-term variability of exhaled nitric oxide in young male patients with mild asthma and in healthy subjects. Respir Med. 2002;96(11):895-900. doi: 10.1053/rmed.2002.1378. PMID: 12418587.
- Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. Clin Exp Allergy 2003; 33 (11):1506-1511. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01800.x
- Vahlkvist S, Sindig M, Skamstrup K, Bisgaard H. Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1272-6. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.018. PMID: 16750986
- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pi-jnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1130-6. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.020. PMID: 15940124
- Mallol J, Aguirre V, Córdova P, Cortez E, Gallardo A, Riquelme C. Fraction of exhaled nitric oxide in healthy Chilean schoolchildren aged 8-15 years. Allergol Immunopathol 2015;43(6):528-32. doi: 10.1016/j.aller.2014.07.003. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25456527.
- Mallol J, Riquelme C, Aguirre V, Martínez M, Gallardo A, Sánchez C, et al. Value of bronchial reversibility to salbutamol, exhaled nitric oxide and responsiveness to methacholine to corroborate the diagnosis of asthma in children. Allergol Immunopathol 2020;48(3):214-222. doi: 10.1016/j.aller.2019.11.001. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32046866.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO)

- for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):602-15. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST. PMID: 21885636; PMCID: PMC4408724.
18. Guo Z, Wang Y, Xing G, Wang X. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Asthma*. 2016;53(4):404-12. doi: 10.3109/02770903.2015.1101132. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26796787.
19. Tang S, Xie Y, Yuan C, Sun X, Cui Y. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):129-138. doi: 10.1007/s12016-016-8573-4. PMID: 27444490.
20. NICE Guideline Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management> (accesado marzo 2021)
21. Murray C, Foden P, Lowe L, Durrington H, Custovic A, Simpson A. Diagnosis of asthma in symptomatic children based on measures of lung function: an analysis of data from a population-based birth cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):114-123. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30008-1. PMID: 29034296; PMCID: PMC5616137.
22. Alving K. FeNO and suspected asthma: better to identify responsiveness to treatment than to label with a diagnosis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):3-5. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30429-0. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29108939.
23. Dinh-Xuan A-T, Hall G. Developing Lung Function Initiative (GLI) reference equations for exhaled and nasal nitric oxide (TF-2018-07). Available from: <https://www.ersnet.org/research/task-forces>. Date last accessed: November 8, 2019.
24. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, Brooks-Wildhaber J, Hall G, et al. Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:705-9. PubMed:18177695. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.008
25. Castro-Rodriguez JA, Sardon O, Perez-Yarza EG, Korta J, Aldasoro A, Mintegui J, et al. Young infants with recurrent wheezing and positive asthma predictive index have higher levels of exhaled nitric oxide. *J Asthma* 2013; 50:162-5. doi: 10.3109/02770903.2012.754030
26. Oh MA, Shim JY, Jung YH, Seo JH, Young Kim H, Hong SJ, et al. Fraction of exhaled nitric oxide and wheezing phenotypes in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:563-70. doi: 10.1002/ppul.22705.
27. Singer F, Luchsinger I, Inci D, Knauer N, Latzin P, Wildhaber J, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013; 68:531-8. doi: 10.1111/all.12127
28. Pijnenburg MW. The Role of FeNO in Predicting Asthma. *Front Pediatr*. 2019 21:741. doi: 10.3389/fped.2019.00041. PMID: 30847334; PMCID: PMC6393362.
29. White MP, Kolstad TK, Elliott M, Cochrane ES, Stamey DC, Debley JS. Exhaled Nitric Oxide in Wheezy Infants Predicts Persistent Atopic Asthma and Exacerbations at School Age. *J Asthma Allergy*. 2020;13:11-22. doi:10.2147/JAA.S227732
30. Linn WS, Rappaport EB, Berhane KT, Bastain TM, Avol EL, Gilliland FD. Exhaled nitric oxide in a population-based study of southern California schoolchildren. *Respir Res*. 2009;10(1):28. doi: 10.1186/1465-9921-10-28. PMID: 19379527; PMCID: PMC2678086.
31. Di Cara G, Marucci F, Palomba A, Milioni M, Pecoraro L, Ciprandi G, et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: A potential biomarker of asthma development. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;26(1):85-87. DOI: 10.1111/pai.12326
32. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filseil S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*. 200;172(4):453-9. doi: 10.1164/rccm.200411-1498OC. Epub 2005 May 18. PMID: 15901605.
33. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(2):233-42. 30.
34. Ngo-Minh X, Tang-Thi-Thao T, Doan-Thi-Quynh N, Craig TJ, Duong-Quy S. Study of the role of exhaled nitric oxide (NO) in predicting controlled or uncontrolled asthma in asthmatic children. *Multidiscip Respir Med*. 2020; 15(1):656. doi: 10.4081/mrm.2020.656. PMID: 32431811; PMCID: PMC7232017.
35. Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, et al. Medical Research Council UK Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK). Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):454-464. doi: 10.1164/rccm.201806-1182OC. PMID: 30333970.
36. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1102-8. doi: 10.1164/rccm.201204-0587OC. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23024023.
37. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005;60(3):215-8. doi: 10.1136/thx.2004.023374. PMID: 15741438; PMCID: PMC1747332.
38. Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Harada N, Atsuta R, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in asthma: practical considerations. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002809. doi: 10.1183/13993003.02809-2020. PMID: 32820024.
39. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901633. doi: 10.1183/13993003.01633-2019. PMID: 31949116.
40. Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S, Hammel J, Curran-Everett D, Cornhair SA, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(10):1033-41. doi: 10.1164/rccm.200905-0695OC. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20133930; PMCID: PMC2874447.
41. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 Available from : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06> (accesado marzo 2021)
42. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence from PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043. Epub 2018 May 22. PMID: 29800752.
43. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-11. doi: 10.1164/rccm.201208-1414OC. PMID: 2347146
44. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2016;4(10):781-796. DOI: 10.1016/s2213-2600(16)30265-x.
45. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):511-525. doi:10.1016/S2213-2600(18)30184-X. Epub 2018 May 20. PMID: 29792288.
46. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoA1804092. Epub 2018 May 21. PMID: 29782217.
47. Wenzel S E., Pavord I, Zhang B, Maroni J, Rowe P., Hamilton J. D., et al. Type 2 biomarkers associated with dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma enrolled in the phase 3 study LIBERTY ASTHMA QUEST. 197. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: A9549.
48. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842):651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X. PMID: 22901886.
49. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360(10):973-84. doi: 10.1056/NEJMoA0808991. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(6):588. PMID: 19264686; PMCID: PMC3992367.
50. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and Predictive Value of Blood Eosinophil Count, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Their Combination in Severe Asthma: A Post Hoc Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(10):1308-1312. doi: 10.1164/rccm.201903-0599LE. PMID: 31298922.
51. Van der Valk RJ, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy*. 2012; 67(2):265-71. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02734.x. Epub 2011 Oct 17. PMID: 21999328.
52. Fielding S, Pijnenburg M, De Jongste J, Pike G, Roberts G, Patsky H, Chang A, et al. What is a clinically meaningful change in exhaled nitric oxide for children with asthma? *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55(5):599-606. DOI: 10.1002/ppul.24630.
53. Patsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11):CD011439. doi: 10.1002/14651858.CD011439.pub2. PMID: 27825189; PMCID: PMC6432844.
54. Wang X, Tan X, Li Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):1936-1945. doi: 10.1002/ppul.24898. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32525611.
55. Fielding SS, Pijnenburg M, de Jongste J, Pike K, Roberts G, Patsky H, et al. Does treatment guided by exhaled nitric oxide fraction improve outcomes in subgroups of children with asthma? *Eur Respir J*. 2020; 55(5):1901879. doi: 10.1183/13993003.01879-2019. PMID: 32165403.
56. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. Available from : <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/all-publications-and-resources/2020-focused-updates-asthma-management-guidelines>. Accessed mars 2021