

**USO CLÍNICO DE LA FRACCIÓN EXHALADA DEL ÓXIDO NÍTRICO (FENO) EN
PACIENTES CON ASMA. RECOMENDACIONES BASADAS EN SINTESIS DE LA
EVIDENCIA**

DIANA JIMENA CANO ROSALES

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN Y APLICACIÓN DE
CONOCIMIENTO CIENTÍFICO EN SALUD
FLORIDABLANCA
2022

USO CLÍNICO DE LA FRACCIÓN EXHALADA DEL ÓXIDO NÍTRICO (FENO) EN
PACIENTES CON ASMA. RECOMENDACIONES BASADAS EN SÍNTESIS DE LA
EVIDENCIA

DIANA JIMENA CANO ROSALES

Trabajo de Grado para optar por el título de Magister en Métodos para la Producción
y Aplicación de Conocimiento Científico en Salud, Énfasis en Profundización

Director:
Skarlet Marcell Vásquez Hernández
Enf. Magister en epidemiología clínica

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN Y APLICACIÓN DE
CONOCIMIENTO CIENTÍFICO EN SALUD
FLORIDABLANCA
2022

Firma del coordinador académico
y científico de la Maestría

Firma del líder de la modalidad
en profundización

Firma del decano de la Facultad
de Ciencias de la Salud

TABLA DE CONTENIDO

1. TÍTULO DEL PROYECTO.....	6
2. RESUMEN DEL PROYECTO.....	6
3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.....	12
3.1 Planteamiento del problema de investigación y justificación en términos de necesidades y pertinencia.....	12
3.2. Marco Teórico	13
3.3 Estado del arte	17
Tabla 1. Recomendaciones actuales para el uso en la práctica clínica del FeNO en el diagnóstico presentadas en las guías de la ATS y GEMA.	18
Tabla 2. Recomendaciones actuales para el uso en la práctica clínica del FeNO en la interpretación presentada en la guía de la ATS.	18
Tabla 3. Recomendaciones actuales para el uso en la práctica clínica del FeNO en la monitorización del asma presentadas en las guías de la ATS y GEMA.....	20
3.4 Objetivo general y objetivos específicos.....	21
3.4.1. Objetivo general	21
3.4.2 Objetivos específicos.....	21
3.5 Metodología	22
4. RESULTADOS	23
4.1 Fase 1. Formulación de las preguntas clínicas:	23
4.2 Fase 2. Búsqueda de la información.....	25
4.2.1 Búsqueda pregunta 1.....	25
4.2.2 Búsqueda pregunta 2.....	25
4.2.3 Búsqueda pregunta 3.....	26
4.2.4 Búsqueda pregunta 4.....	27
4.2.5. Búsqueda pregunta 5.....	28
4.3 Fase 3: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios:	29
4.4.1 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 1	30
Tabla 4. Resumen de hallazgos estudios incluidos en la pregunta 1.....	31
4.4.2 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 2.....	36
Tabla 5. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 2.....	37
4.4.3 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 3.....	41
Tabla 6. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 3.....	42
4.4.4 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 4.....	46
Tabla 7. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 4.....	47
4.4.5 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 5.....	52
Tabla 8. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 5.....	53
5. AJUSTES EN EL PROTOCOLO:	60
6. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL TRABAJO.....	60

7.BIBLIOGRAFIA.....	62
8.ANEXOS.....	66
ANEXO 1. Flujogramas preguntas PICO	66
ANEXO 2. Herramientas NIH y AMSTAR para la evaluación de la evidencia.	71
ANEXO 3. <i>TABLAS DE EVIDENCIA-GRADE</i>	77
TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 1	77
TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 2.....	77
TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 3.....	77
TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 4.....	78
TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 5	78
ANEXO 4. <i>TABLAS DE GENERACIÓN DE RECOMENDACIONES</i>	79

1. TÍTULO DEL PROYECTO

Uso clínico de la Fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO) en pacientes con ASMA. Recomendaciones basadas en síntesis de la evidencia.

2. RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: El asma es una enfermedad heterogénea, clásicamente se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo. La fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) se ha propuesto como un biomarcador de diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes con asma, al estar relacionado con inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2, e inflamación eosinofílica. La Sociedad Americana de Tórax (American Thoracic Society ATS) en el año 2011 publicó una guía de práctica clínica en donde se presentan las recomendaciones más importantes para la interpretación y aplicación clínica de la FeNO, a partir de entonces, las diferentes sociedades científicas a nivel local e internacional, han generado guías y recomendaciones para el uso de esta nueva tecnología, sin embargo, es importante identificar y analizar la evidencia científica en relación al uso de la FeNO en escenarios clínicos como lo son: diagnóstico, seguimiento e intervenciones farmacológicas.

Objetivo: formular recomendaciones en relación con el uso de la Fracción exhalada de Óxido Nítrico (FeNO) para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del ASMA, a través de un proceso de síntesis de la evidencia usando la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Metodología: Se generaron recomendaciones basadas en una síntesis de la evidencia bajo los parámetros GRADE. El proceso de desarrollo se abordó en las siguientes fases: 1) formulación de las preguntas en formato PICO; 2) búsqueda de la información (Medline, OVID, Science Direct, the Cochrane Library y revisión de listados de referencias de las principales guías de práctica clínica internacionales); 3) evaluación de la calidad metodológica de los estudios (AMSTAR revisiones sistemáticas/ NIH estudios observacionales); 4) análisis de información y síntesis en tablas GRADE y generación de recomendaciones.

Resultados: Se formularon cinco preguntas en formato PICO que abordaron los siguientes propósitos: 1 diagnóstico, 2 pronóstico, y 2 tratamiento. En total se seleccionaron 17 referencias bibliográficas para su revisión (4 revisiones sistemáticas y 13 estudios observacionales). Las revisiones sistemáticas incluidas fueron calificadas como de confianza global alta de acuerdo con la evaluación de la calidad, mientras que los estudios observacionales tuvieron una confianza global moderada. A continuación, se presentan 5 recomendaciones derivadas de cada pregunta, de acuerdo con la metodología GRADE.

Pregunta	Recomendaciones	Certeza de la evidencia	Recomendación
1. En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?	Se sugiere el uso de la FeNO en el proceso de confirmación diagnóstica en pacientes con sospecha de asma. Observaciones: un punto de corte de FeNO >40ppb contribuye a confirmar la presencia de enfermedad. Complementariamente, un punto de corte de FeNO <20ppb no descarta completamente el diagnóstico, y se requiere mantener la correlación clínica y seguimiento del paciente. Se resalta la FeNO no reemplaza el valor diagnóstico de la espirometría.	Moderada	Condicional
2. En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?	En pacientes con diagnóstico confirmado de asma la medición de los niveles de la FeNO podrían ser una herramienta de apoyo en la evaluación del control de la enfermedad. Observaciones: Se requiere evidencia de mejor calidad para determinar la relación entre la FeNO y los cuestionarios de control de la enfermedad.	Baja	Condicional
3. En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?	En pacientes con asma se sugiere el uso de la FeNO para evaluar el riesgo de futuras exacerbaciones. Observaciones: es muy importante contar con protocolos de seguimiento y ajustes en el tratamiento según el estado clínico del paciente y el valor de la prueba.	Moderada	Condicional

4. En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?	En pacientes con asma se sugiere el uso de la FeNO para la titulación de la dosis de corticoide inhalado. Observaciones: En pacientes con asma y valores de FeNO <50ppb el retiro del corticoide inhalado no aumenta el riesgo de exacerbación. Para el descenso del corticoide inhalado se recomienda seguir un algoritmo ajustado a las necesidades del paciente.	Moderada	Condicional
5. En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?	En pacientes con asma grave, se sugiere el uso de la FeNO para el monitoreo de la terapia con omalizumab.	Moderada	Condicional

Conclusión: El uso de la FeNO como prueba de apoyo para el proceso de abordaje diagnóstico de los pacientes con asma fue la única recomendación con un nivel de certeza alto, generada a partir de esta síntesis. En contraste, las demás recomendaciones relacionadas con el uso de la FeNO como herramienta de seguimiento y orientación del tratamiento fueron clasificadas con un nivel de certeza moderado y particularmente el uso de la FeNo como herramienta de pronóstico para el control de la enfermedad fue clasificado como una recomendación con baja certeza. Por lo tanto, son necesarias mayores investigaciones que permitan resolver las brechas de conocimiento que persisten alrededor de estos aspectos. Adicionalmente, es necesario considerar que todas las recomendaciones generadas en este trabajo son condicionadas para la intervención teniendo en cuenta la disponibilidad de los recursos.

PROJECT ABSTRACT

Introduction: Asthma is a heterogeneous disease, classically defined as a chronic inflammatory disease of the airways that presents with bronchial hyperresponsiveness and variable airflow obstruction. The fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) has been proposed as a biomarker for diagnosis, treatment, and prognosis in patients with asthma, as it is related to bronchial inflammation of the T2-allergic phenotype and eosinophilic inflammation. In 2011, the American Thoracic Society (ATS) published a clinical practice guideline where the most important recommendations for the interpretation and clinical application of FeNO are presented. Since then, the different scientific societies at the local and international, have generated guidelines and recommendations for the use of this new technology, however, it is important to identify and analyze the scientific evidence in relation to the use of FeNO in clinical scenarios such as: diagnosis, follow-up, and pharmacological interventions.

Objective: formulate evidence-based recommendations in relation to the use of the Exhaled Fraction of Nitric Oxide (FeNO) for the diagnosis, monitoring and treatment of ASTHMA, through a process of evidence synthesis using the GRADE methodology (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Methodology: A clinical practice guideline was developed under the GRADE parameters, in the following phases: 1) formulation of the questions in PICO format; 2) information search (Medline, OVID, Science Direct, the Cochrane Library and review of reference lists of the main international clinical practice guidelines); 3) evaluation of the methodological quality of the studies (AMSTAR systematic reviews/NIH observational studies); 4) information analysis and synthesis in GRADE tables and generation of recommendations.

Results: Five questions were formulated in PICO format (1 diagnosis, 2 prognoses, 2 treatment), in total 17 bibliographic references were selected for review (4 systematic reviews and 13 observational studies). For systematic reviews the assessment of study quality was of high overall confidence and for observational studies moderate

overall confidence. Five recommendations are presented according to the GRADE methodology.

Questions	Recommendations	Certainty of evidence	Recommendation
<p>1. In adult patients with suspected asthma, what is the diagnostic performance of FeNO compared with spirometry, bronchoprovocation tests and clinical combination with bronchoprovocation tests?</p>	<p>The use of FeNO is suggested in the diagnostic confirmation process in patients with suspected asthma. Remarks: a FeNO cut-off point >40ppb helps to confirm the presence of disease. Additionally, a cut-off point of FeNO<20ppb does not completely rule out the diagnosis, and it is necessary to maintain clinical correlation and follow-up of the patient. It is highlighted that FeNO does not replace the diagnostic value of spirometry.</p>	Moderate	Conditional
<p>2. In adult patients diagnosed with asthma, what is the performance of FeNO to predict disease control?</p>	<p>In patients with a confirmed diagnosis of asthma, the measurement of FeNO levels could be a support tool in the evaluation of disease control. Remarks: Better quality evidence is required to determine the relationship between FeNO and disease control questionnaires.</p>	Low	Conditional
<p>3. In patients with asthma, what is the performance of FeNO to predict exacerbations?</p>	<p>In patients with asthma, the use of FeNO is suggested to assess the risk of future exacerbations. Observations: it is very important to have follow-up protocols and treatment adjustments according to the clinical status of the patient and the value of the test.</p>	Moderate	Conditional
<p>4. In patients diagnosed with asthma, what is the usefulness of FeNO to guide pharmacological treatment with inhaled corticosteroids?</p>	<p>In patients with asthma, the use of FeNO is suggested to titrate the dose of inhaled corticosteroids. Observations: In patients with asthma and FeNO values <50ppb, withdrawal of inhaled corticosteroids does not increase the risk of exacerbation. For the reduction of the inhaled corticosteroid, it is recommended to follow an algorithm adjusted to the</p>	Moderate	Conditional

	needs of the patient.		
5. In patients diagnosed with severe asthma, what is the usefulness of FeNO to monitor the response to pharmacological treatment with biological therapy?	In patients with severe asthma, the use of FeNO is suggested for monitoring omalizumab therapy	Moderate	Conditional

Conclusion: The use of FeNO as a support test for the diagnostic approach process of patients with asthma was the only recommendation with a high level of certainty, produced from this synthesis. In contrast, the other recommendations related to the use of FeNO as a tool for monitoring and guiding treatment were classified with a moderate level of certainty and particularly the use of FeNO as a prognostic tool for disease control was classified as a recommendation with low certainty. Therefore, more research is needed to resolve the knowledge gaps that persist around these aspects. Additionally, it is necessary to consider that all the recommendations generated in this work are conditioned for the intervention, considering the availability of resources.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

3.1 Planteamiento del problema de investigación y justificación en términos de necesidades y pertinencia

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos, se define como: “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo” (1). A nivel mundial presenta una prevalencia variable entre 1-18% y en aumento desde 1990 a 2015 en un 12,6% (1,2). Si bien su mortalidad ha venido en descenso, el asma representa una importante carga para los sistemas de salud y la sociedad en relación con pérdida en la productividad laboral (2).

La fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) se ha propuesto como un biomarcador de diagnóstico, tratamiento y pronóstico en pacientes con asma, al estar relacionado con inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2, e inflamación eosinofílica (1,3). La Sociedad Americana de Tórax (American Thoracic Society ATS) en el año 2011 publicó una guía de práctica clínica basada en la metodología GRADE (4) en donde se anotan las recomendaciones más importantes para la interpretación y aplicación clínica de la FeNO, a partir de entonces, las diferentes sociedades científicas, han generado sus guías y recomendaciones para el uso de esta nueva tecnología en el escenario de diagnóstico, interpretación y respuesta a manejo con corticoides, sin embargo, es importante realizar una revisión de la evidencia actual en diagnóstico y poder evaluar recomendaciones en escenarios como: el seguimiento de pacientes con asma, y respuesta a intervenciones farmacológicas.

En relación con otros desarrollos de recomendaciones en las guías de práctica clínica, se destaca que: La guía GINA 2021 (Global Initiative for Asthma) anota planteamientos sobre el uso de la FeNO en el diagnóstico y manejo del asma, sin embargo, no realiza una evaluación de la calidad de la evidencia específica para el uso de esta tecnología, con lo cual, no se genera una recomendación estandarizada (2). De otro lado, en la guía GEMA 5.0 (Guía Española para el Manejo del Asma), la evaluación del cuerpo de la evidencia se realizó bajo los parámetros de la metodología GRADE y para las recomendaciones usaron una metodología propia de la guía usada en las ediciones anteriores. (1). En Colombia en el momento no hay guía para el manejo del asma en adultos, por lo que la práctica clínica es orientada usualmente por las guías internacionales.

El presente trabajo busca identificar la evidencia alrededor de los problemas más comunes que emergen en el manejo clínico de los pacientes con asma y consecuentemente, a partir de esta formular recomendaciones en relación con el uso clínico de la Fracción exhalada de Óxido Nítrico para el diagnóstico y pronóstico del asma en adultos; evaluación de la respuesta y adherencia a los corticoides inhalados; monitorización y riesgo de exacerbaciones.

3.2. Marco Teórico

Definición y clasificación del asma

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la inflamación crónica en la vía aérea. Clínicamente, es identificada por la presencia de síntomas respiratorios como las sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos que varían en la intensidad y el tiempo asociado, y presenta una limitación variable al flujo aéreo (2). El asma es una enfermedad frecuente que afecta aproximadamente entre el 1 al 18% de la población a nivel mundial (2). En Colombia, se estima una prevalencia de 9% (5,6) y específicamente en Bucaramanga se estima una prevalencia de 7.9% (7).

El asma involucra diferentes mecanismos fisiopatológicos; el reconocimiento de características demográficas, clínicas, y/o fisiopatológicas han permitido el desarrollo de lo fenotipos (2). Los principales fenotipos clínicos de asma identificados son:

- *Asma alérgica*: es el fenotipo más ampliamente reconocido, con frecuencia inicia desde la infancia y está asociada con antecedentes familiares de enfermedad alérgica, y la presencia de eczema, rinitis alérgica, alergia a alimentos o medicamentos. Los pacientes con este fenotipo responden muy bien al manejo con corticoides inhalados.
- *Asma no alérgica*: algunos pacientes presentan asma sin estar asociado a alergia, el perfil inflamatorio en el esputo de estos pacientes puede ser neutrofilico, o eosinofilico o paucigranulocitico. Este grupo de pacientes presenta una menor respuesta al manejo con corticoides inhalados.
- *Asma de inicio tardío-o desarrollado en la vía adulta*: es más frecuente en mujeres, este grupo de pacientes tiende a requerir grandes dosis de corticoides inhalados, o son refractarios al manejo con corticoides.
- *Asma con persistencia en la limitación al flujo de aire*: algunos pacientes con largo tiempo de presencia de síntomas de asma, desarrollan limitación persistente o incompleta al flujo de aire, es conocido este término como “remodelamiento bronquial”.
- *Asma con obesidad*: algunos pacientes con obesidad presentan síntomas sugiere presencia de asma con ligero componente inflamación eosinofilica en la vía aérea.

El diagnóstico de asma es considerado cuando un paciente presenta síntomas de sospecha de la enfermedad como tos y sibilancias, adicionalmente presenta en una prueba de función pulmonar como la espirometría presencia de obstrucción al flujo de aire, reversibilidad, variabilidad y/o hiperrespuesta bronquial (1).

En el proceso de evaluación del asma se han definido dos conceptos importantes: 1. el estado de control del asma y 2. La severidad o gravedad de la enfermedad. En relación con el control del asma, este se refiere a la medida en los síntomas y signos del asma en los cuales se pueden observar que se han disminuido o se han eliminado.

Se evalúa en dos dominios: control de síntomas y riesgo de exacerbación, para su determinación se han desarrollado y validado cuestionarios como el Test de Control del Asma (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ). Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar el asma mal controlada es escasa (8),

y se han recurrido a otros parámetros para la valoración del control, como lo son exacerbaciones previas, adherencia a medicamentos, y biomarcadores (2).

Por otra parte, la severidad o gravedad del asma se evalúa retrospectivamente, después de al menos 2-3 meses de tratamiento, se revisa el paso en el manejo farmacológico con el cual, se logró el control de síntomas(2) así:

- *Asma leve:* asma está bien controlada con paso 1 o paso 2 de tratamiento.
- *Asma moderada:* asma bien controlada con paso 3 o paso 4 de tratamiento.
- *Asma grave:* asma que permanece no controlado a pesar de optimizar el manejo farmacológico con dosis alta de CI/LABA (corticoide inhalado /beta2 agonista de acción prolongada) o que requiere alta dosis de CI/LABA para evitar que pase a estar no controlado.

Tratamiento farmacológico en asma

En el tratamiento farmacológico del asma es fundamental el uso de corticoide inhalado (CI), en el momento se considera como un medicamento esencial en el control de la enfermedad y prevención de exacerbaciones (1,9,10).

Las guías internacionales de manejo, dan orientación basada en pasos para el uso de medicamentos en pacientes con asma así (2):

Paso 1: Paciente con síntomas menores a 2 veces al mes

Uso de CI a necesidad

Uso de B2 agonista de acción corta (SABA) a demanda

Paso 2: Síntomas más de 2 veces al menos pero menos de 4 a 5 días de la semana

Uso baja dosis de CI de mantenimiento

Uso SABA a demanda

Paso 3. Síntomas mayoría de días o despertares con asma una o más veces a la semana.

Uso baja dosis de CI/ B2 agonista de acción prolongada (LABA) de mantenimiento

Uso de SABA a demanda

Paso 4. Síntomas diarios o despertares con síntomas de asma una o más veces por semana y deterioro en la función pulmonar

Uso de media/alta dosis de CI/LABA de mantenimiento

Uso de SABA a demanda.

Paso 5. Síntomas diarios o despertares con síntomas de asma una o mas veces por semana y deterioro en la función pulmonar, con necesidad de uso corticoides sistémico.

Uso de dosis alta de CI/LABA adicionar LAMA

Referir para evaluar de fenotipo clínico y posible uso de terapia biológica (anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4R).

Uso de SABA a demanda.

Definición FeNO

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa, su importancia en salud toma importancia a partir de 1987, cuando se descubre que el radical libre NO es un factor relajante derivado del endotelio, a partir de entonces el NO juega un papel importante en la mayoría de los sistemas del cuerpo humano. En el sistema respiratorio, el NO regula el tono bronquial y vascular (generando dilatación de las vías respiratorias y los vasos), tiene funciones como neurotransmisor para las neuronas a nivel bronquial y facilita el movimiento coordinador de las células ciliadas del epitelio bronquial (11).

Procedimiento para la medición FeNO.

Los primeros dispositivos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) realizaban la determinación de la concentración de óxido nítrico (NO) a través del análisis de quimioluminiscencia permitiendo determinar la concentración de óxido nítrico (NO). Posteriormente, se aprobaron dispositivos de mano que utilizan métodos electroquímicos (12). En nuestro medio, contamos con el monitor de NO denominado: NObreath, el cual, aporta una medición no invasiva de los niveles de NO en el aire espirado por el paciente.

Interpretación

Interpretación del NO exhalado en el asma: Las recomendaciones actuales para la interpretación del FeNO, no utilizan rangos de referencia para utilizar valores normales y anormales, si no que proponen un método sencillo de puntos de corte de la siguiente manera(4):

- FeNO menor de 25 ppb en adultos y menor de 20 ppb en niños menores de 12 años implica la ausencia de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.

- FeNO superior a 50 ppb en adultos o superior a 35 ppb en niños sugiere inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.
- Valores de FeNO entre 25 y 50 ppb en adultos (20 a 35 ppb en niños) deben interpretarse con cautela con referencia a la situación clínica.
- Un aumento de FeNO con un cambio superior al 20 por ciento y más de 25 ppb (20 ppb en niños) desde un nivel previamente estable sugiere un aumento de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, pero existen amplias diferencias interindividuales.
- Una disminución en FeNO superior al 20 por ciento para valores superiores a 50 ppb o más de 10 ppb para valores inferiores a 50 ppb puede ser clínicamente importante.

3.3 Estado del arte

En el campo de la neumología se han desarrollado diferentes guías clínicas para el abordaje diagnóstico y manejo del asma, cada una describe en sus métodos como realizó la búsqueda de la literatura, como se evaluó y calificó la evidencia encontrada y como se generaron las recomendaciones.

La guía GINA (Global Initiative for Asthma) 2021, 2022(13) es la más reconocida, sin embargo, en su metodología no se redactan recomendaciones específicas, se realiza una calificación de la evidencia en general para cada pregunta o ítem clínica, en FeNO se plantea como debe ser su uso en el ejercicio clínico, sin plantear recomendaciones adicionales.

Las recomendaciones actuales para el uso de la FeNO en la práctica clínica para el diagnóstico, interpretación y monitorización del asma, encontradas en las guías desarrolladas por la ATS (American Thoracic Society ATS) y la Sociedad española GEMA se presentan en las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Recomendaciones actuales para el uso en la práctica clínica del FeNO en el diagnóstico presentadas en las guías de la ATS y GEMA.

Guía de práctica clínica	Recomendación	Calificación de la evidencia
American Thoracic Society ATS (4)	Se recomienda el uso de FENO en el diagnóstico de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.	Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada.
	Se sugiere el uso FeNO para respaldar el diagnóstico de asma en situaciones en las que se necesita evidencia objetiva.	Recomendación débil, evidencia de calidad moderada.
Sociedad española GEMA (1)	Debe considerarse el diagnóstico de asma ante una variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo (PEF) mayor del 20 %, o ante una fracción elevada de óxido nítrico (FENO) > 40 ppb en pacientes que no han utilizado glucocorticoides, particularmente si se asocia a un FEV1 reducido.	Recomendaciones débiles (R2), aquellas en las que existe incertidumbre sobre si su aplicación conllevará más beneficios que riesgos.

Tabla 2. Recomendaciones actuales para el uso en la práctica clínica del FeNO en la interpretación presentada en la guía de la ATS.

Guía de práctica clínica	Recomendación	Calificación de la evidencia
American Thoracic Society ATS (4)	Se sugiere el uso de puntos de corte en lugar de valores de referencia al interpretar los niveles de FeNO.	Recomendación débil, evidencia de baja calidad.
	Se recomienda considerar la edad como un factor que afecta a la FeNO en niños menores de 12 años.	Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.
	Se recomienda utilizar un FeNO bajo de menos de 25 ppb (20 ppb en niños) para indicar que es menos probable la inflamación eosinofílica y la respuesta a los corticosteroides.	Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada.
	Se recomienda que se utilice FeNO superior a 50 ppb (35 ppb en niños) para indicar la presencia de la inflamación eosinofílica y, en pacientes sintomáticos, la respuesta a los corticosteroides.	Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada.
	Se recomienda que los valores de FeNO entre 25 ppb y 50 ppb (20–35 ppb en niños) se interpreten con cautela y con referencia al contexto clínico.	Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.

Tabla 3. Recomendaciones actuales para el uso en la práctica clínica del FeNO en la monitorización del asma presentadas en las guías de la ATS y GEMA

Guía de práctica clínica	Recomendación	Calificación de la evidencia
American Thoracic Society ATS (4)	Se recomienda el uso de FENO para determinar la probabilidad de respuesta a los esteroides en individuos con síntomas respiratorios crónicos posiblemente debidos a inflamación de las vías respiratorias.	Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.
	Recomendamos considerar la exposición persistente y / o alta a alérgenos como un factor asociado con niveles más altos de FeNO.	Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada.
	Recomendamos el uso de FeNO en la monitorización de la inflamación de las vías respiratorias en pacientes con asma.	Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.
	Se sugiere usar los siguientes valores para determinar un aumento significativo en FeNO: mayor del 20% para valores superiores a 50 ppb o más de 10 ppb para valores inferiores a 50 ppb.	Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
	Se sugiere utilizar una reducción de al menos un 20% en FeNO para valores superiores a 50 ppb o más de 10 ppb para valores inferiores a 50 ppb como punto de corte para indicar una respuesta significativa a la terapia antiinflamatoria.	Recomendación débil, baja calidad de la evidencia.
Sociedad española GEMA (1)	En la determinación objetiva del nivel de control actual del asma (del adulto y del niño) se recomienda utilizar cuestionarios validados de síntomas (preferiblemente el ACT en el adulto y c-ACT y CAN en el niño); y en la del riesgo futuro de exacerbaciones, el interrogatorio sobre eventos previos, espirometría, uso de glucocorticoide inhalado y medicación de alivio/rescate, comorbilidades y, en casos individualizados, biomarcadores inflamatorios (eosinófilos sangre o esputo y FE _{NO}).	Recomendaciones débiles (R2), aquellas en las que existe incertidumbre sobre si su aplicación conllevará más beneficios que riesgos.

3.4 Objetivo general y objetivos específicos

3.4.1. Objetivo general

Formular recomendaciones en relación con el uso de la Fracción exhalada de Óxido Nítrico (FeNO) para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento del ASMA, a través de un proceso de síntesis de la evidencia usando la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

3.4.2 Objetivos específicos

1. Formular preguntas clínicas en formato PICO en relación con el uso clínico de la FeNO para el diagnóstico y pronóstico del asma, la evaluación de la respuesta y adherencia a los corticoides inhalados, la monitorización y riesgo de exacerbaciones.
2. Identificar los estudios que responden a las preguntas clínicas planteadas a través de la aplicación de una estrategia de búsqueda de la literatura en las principales fuentes bibliográficas.
3. Construir el cuerpo de evidencia a partir de la evaluación de la calidad de la literatura.
4. Realizar la formulación de recomendaciones clínicas basadas en el análisis final del cuerpo de la evidencia.

3.5 Metodología

Se formularon una serie de recomendaciones para el uso de la FeNO en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento y monitorización del asma. El desarrollo de estas recomendaciones se ejecutó en las siguientes fases:

Fase 1. Formulación de las preguntas clínicas: Durante esta fase se realizó la revisión de las preguntas clínicas formuladas en formato PICO (Población, exposición/intervención, comparador y los desenlaces relevantes). De acuerdo con los componentes de la pregunta, se identificaron los términos claves Mesh y libres que se usaron para la búsqueda, así como los criterios de selección de acuerdo con el alcance de la pregunta.

Fase 2. Búsqueda de la información: una vez identificados los términos claves de cada pregunta se ejecutó la búsqueda de la literatura en las bases de datos de Medline, OVID, Science Direct, the Cochrane Library y revisión de listados de referencias de las principales guías de práctica clínica internacionales. Se tomaron estudios publicados en inglés y español, no hubo restricciones en relación con el periodo de publicación de los estudios. La búsqueda no fue replicada en EMBASE debido a limitaciones para el acceso a esta base de datos.

Se realizó una selección inicial de los artículos por los títulos y abstract, se seleccionaron inicialmente revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta clínica, en ausencia de estas de acuerdo con el tipo de pregunta se seleccionaron los estudios de pruebas diagnósticas (para preguntas de diagnóstico), ensayos clínicos aleatorizados (para preguntas de tratamiento); y estudios de cohorte (para preguntas de pronóstico). Cuando no se encuentran estudios con el diseño ideal se realizó una revisión de estudios no observacionales. Fueron excluidos, estudios en animales y realizados en pacientes con diagnóstico asma ocupacional o sobreposición ASMA/EPOC, tabaquismo, menores de 18 años. Posteriormente, para la selección definitiva de los estudios a incluir se realizó lectura del texto completo. Para el proceso de selección de los estudios para cada pregunta se realizó su respectivo flujograma.

Fase 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios: Para la evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios seleccionados, se usaron los

siguientes instrumentos: para ensayos clínicos: la herramienta de la colaboración Cochrane, para las revisiones sistemáticas el instrumento AMSTAR2 y la escala del National Institutes of Health (NIH) para todos los estudios observacionales.

Fase 4. Análisis de información y generación de recomendaciones: Durante esta fase bajo la metodología GRADE se realizó el proceso de extracción, análisis y síntesis del cuerpo de evidencia. Se utilizó el software GRADE pro para la generación de las tablas de resumen. La extracción y análisis de la evidencia científica en los estudios seleccionados se resumieron en tablas. Y las recomendaciones se presentan en el formato generado por el software GRADE pro.

4. RESULTADOS

4.1 Fase 1. Formulación de las preguntas clínicas:

A continuación, se presenta las cinco preguntas PICO seleccionadas como problemas de la práctica clínica para generar las recomendaciones.

Pregunta 1. En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

Tipo de pregunta: diagnóstico

Población: Pacientes adultos con sospecha de asma

Intervención: FeNO

Comparación: Espirometría, pruebas de broncoprovocación, clínico+ prueba de broncoprovocación

Desenlaces: asma

Pregunta 2. En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

Tipo de pregunta: pronóstico

Población: Pacientes adultos con asma

Intervención: FeNO

Comparación: no usar FeNO

Desenlaces: control del asma (ACT mayor 20 o ACQ < 0,5menor)

Pregunta 3. En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

Tipo de pregunta: pronóstico

Población: Pacientes adultos con asma

Intervención: FeNO

Comparación: no usar FeNO

Desenlaces: exacerbaciones

Pregunta 4. En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

Tipo de pregunta: Tratamiento

Población: pacientes con asma que reciben corticoides inhalados

Intervención: FeNO

Comparación: cuidado habitual

Desenlaces: control de la enfermedad (ACT mayor 20 o ACQ < 0,5menor), exacerbaciones

Pregunta 5. En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

Tipo de pregunta: Tratamiento

Pacientes: Pacientes con asma grave que reciben terapia biológica

Intervención: FeNO

Comparación: cuidado habitual

Desenlaces: control de la enfermedad (Asthma Control Test) mayor 20 o ACQ (Asthma Control Questionnaire) < 0,5menor), exacerbaciones

4.2 Fase 2. Búsqueda de la información

A continuación, se describen las estrategias de búsqueda por pregunta PICO:

4.2.1 Búsqueda pregunta 1.

En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

Medline/Pubmed

Población: "asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]

Intervención: ("breath tests"[MeSH Terms] OR "breath tests"[All Fields]) OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[MeSH Terms] OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[All Fields] OR "nitric oxide"[MeSH Terms]

Comparación: "spirometry"[MeSH Terms] OR "spirometry"[All Fields] OR "respiratory function tests"[MeSH Terms]

Desenlaces: "asthma/diagnosis"[MeSH Terms]

- Ovid, Science Direct, Cochrane library

Población: asthma

Intervención fractional exhaled nitric oxide

Comparación respiratory function tests

Desenlace asthma/diagnosis

Ovid: Asthma fractional-exhaled-nitric-oxide-- respiratory-function-tests-asthma/diagnosis

Science Direct: Asthma AND fractional exhaled nitric oxide AND respiratory function tests

Cochrane library: Asthma AND fractional exhaled nitric oxide AND respiratory function tests

4.2.2 Búsqueda pregunta 2.

En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

- Medline/Pubmed

Población: "asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]

Intervención: ("breath tests"[MeSH Terms] OR "breath tests"[All Fields]) OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[MeSH Terms] OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[All Fields] OR "nitric oxide"[MeSH Terms]

Comparación: no aplica

Desenlace: surveys and questionnaires"[MeSH Terms]

- Ovid, Science Direct, Cochrane library

Población: asthma

Intervención: fractional exhaled nitric oxide

Comparación: no aplica

Desenlace: surveys and questionnaires

Ovid: Asthma fractional-exhaled-nitric-oxide-- Surveys-and-questionnaires

- Science Direct: asthma AND fractional exhaled nitric oxide AND surveys and questionnaires
Cochrane library: asthma AND fractional exhaled nitric oxide AND surveys and questionnaires

4.2.3 Búsqueda pregunta 3.

En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

- Medline/Pubmed

Población: "asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]

Intervención: ("breath tests"[MeSH Terms] OR "breath tests"[All Fields]) OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[MeSH Terms] OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[All Fields] OR "nitric oxide"[MeSH Terms]

Comparación: no aplica

Desenlaces: ("exacerbate"[All Fields] OR "exacerbated"[All Fields] OR "exacerbates"[All Fields] OR "exacerbating"[All Fields] OR "exacerbation"[All

Fields] OR "exacerbations"[All Fields] OR "exacerbator"[All Fields] OR "exacerbators"[All Fields])

- Ovid, Science Direct, Cochrane library

Población: asthma

Intervención fractional exhaled nitric oxide

Comparación no aplica

Desenlace: exacerbations

Ovid: Asthma fractional-exhaled-nitric-oxide-- exacerbations

• Science Direct: asthma AND fractional exhaled nitric oxide AND exacerbations

Cochrane library: asthma AND fractional exhaled nitric oxide AND exacerbations

4.2.4 Búsqueda pregunta 4.

En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

- Medline/pubmed

Población: " asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "Asthma/drug therapy"[Mesh] OR ("administration, inhalation"[MeSH Terms] AND "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms])

Intervención: ("breath tests"[MeSH Terms] OR "breath tests"[All Fields]) OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[MeSH Terms] OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[All Fields] OR "nitric oxide"[MeSH Terms] AND("administration, inhalation"[MeSH Terms] AND "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms]).

Comparación: no aplica

Desenlaces: surveys and questionnaires"[MeSH Terms] OR "exacerbations"[All Fields]

- Ovid , Science Direct, Cochrane library

Población: asthma and inhaled corticosteroid

Intervención fractional exhaled nitric oxide

Comparación no aplica

Desenlace: surveys and questionnaires OR "exacerbations

Ovid: Asthma-with-inhaled-corticosteroid- fractional-exhaled-nitric-oxide-- Surveys-and-questionnaires-or-exacerbation

Science Direct: Asthma AND inhaled corticosteroid AND fractional exhaled nitric oxide AND Surveys-and-questionnaires-OR exacerbation

Cochrane library: Asthma AND inhaled corticosteroid AND fractional exhaled nitric oxide AND Surveys-and-questionnaires-OR exacerbation

4.2.5. Búsqueda pregunta 5

En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

- Medline/ Pubmed

Población: (("sever"[All Fields] OR "severe"[All Fields] OR "severed"[All Fields] OR "severely"[All Fields] OR "severer"[All Fields] OR "severes"[All Fields] OR "severing"[All Fields] OR "severities"[All Fields] OR "severity"[All Fields] OR "severs"[All Fields]) AND ("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields] OR "asthmas"[All Fields] OR "asthma s"[All Fields])) AND antibodies, monoclonal, humanized"[MeSH Terms]

Intervención: ("breath tests"[MeSH Terms] OR "breath tests"[All Fields]) OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[MeSH Terms] OR "fractional exhaled nitric oxide testing"[All Fields] OR "nitric oxide"[MeSH Terms]

Comparación: no aplica

Desenlaces: Surveys-and-questionnaires-OR exacerbation

- Ovid , Science Direct, Cochrane library

Población: severe asthma AND biological therapy

Intervención: fractional exhaled nitric oxide

Comparación: no aplica

Desenlace: surveys and questionnaires OR "exacerbations"

Ovid: severe-Asthma-with-biological-therapy fractional-exhaled-nitric-oxide--
Surveys-and-questionnaires-or-exacerbation

Science Direct: severe asthma AND biological therapy AND fractional exhaled nitric
oxide

Cochrane library: severe asthma AND biological therapy AND fractional exhaled nitric
oxide

Las búsquedas permitieron recuperar un total de 6912 estudios, se realizó un proceso de selección por edad (adultos), tipo de estudio, revisiones sistemáticas/Metátesis. Adicionalmente se excluyeron estudios que incluyeran diagnóstico de EPOC, u otras enfermedades respiratoria. Así mismo, se revisó el título y resumen para evaluar si los objetivos y metodología del estudio respondían a las preguntas de investigación. En total se seleccionaron 17 referencias bibliográficas para su revisión: 4 revisiones sistemáticas y 13 estudios observacionales.

El investigador del protocolo fue el encargado de realizar la búsqueda y selección de los artículos, en el **Anexo 1** se presentan los flujogramas de búsqueda para cada pregunta.

4.3 Fase 3: Evaluación de la calidad metodológica de los estudios:

Para las revisiones sistemáticas incluidas la evaluación de la calidad de los estudios fue bajo riesgo de sesgo, mientras que para los estudios observacionales alto riesgo de sesgo.

En el **Anexo 2**. se presenta un resumen de la evaluación de la calidad de los estudios a través de los cuestionarios AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas y para la evaluación de la calidad de los estudios observacionales se utilizó la herramienta desarrollada en el 2013 por el grupo NHLBI del National Institute of Health (NIH).

4.4. Fase 4: Análisis de información y generación de recomendaciones

En el **anexo 3**, se presentan las tablas de evidencia GRADE para cada pregunta revisada y en el **anexo 4**, las tablas de generación de recomendaciones.

4.4.1 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 1

En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

- ***Estudios de referencia y desenlaces extraídos:***

Revisión sistemática y metaanálisis: Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. Mayo Clin Proc [Internet]. 2018;93(2):191–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.012>

Desenlaces: capacidad de discriminación del asma (sensibilidad, especificidad).

Se encontraron 2 revisiones sistémicas, de las cuales, se seleccionó la de Wang et al (14). En la revisión sistemática seleccionada los autores usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica más extensa, lo cual, les permitió contar con un mayor número de estudios. Si bien, en las dos revisiones sistemáticas, usaron técnicas estadísticas apropiadas que permitieron la generación de resultados de sensibilidad, especificidad y otras variables operativas de la prueba, en la revisión de Wang, el análisis se realizó a través de diferentes puntos de corte para la FeNO

Tabla 4. Resumen de hallazgos estudios incluidos en la pregunta 1.

En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

Estudio	Tipo de estudio	Número de estudios incluidos	Comparador	Población	Principales Resultados	Clasificación de la calidad de la evidencia
Wang (14) 2017	RS y Metaanálisis	43 estudios: 19 de cohorte, 23 corte transversal 1 casos y controles.	10 clínico 13 Espirometría con respuesta al broncodilatador 20 combinación (clínico, pruebas de hiperreactividad bronquial) 20	3.747	FeNO <20ppb S: 0.80 (IC95% 0.72-0.86) E 0.64 (IC95%0.46-0.79) FeNO 20-29 ppb S: 0.69 (IC95% 0.57-0.79) E 0.78 (IC95% 0.66-0.86) FeNO 30-39 ppb S 0.53 (IC95% 0.35-0.70) E 0.85 (IC95% 0.77-0.90) FeNO>40 ppb S 0.41 (IC95% 0.24-0.62) E 0.93 (IC95% 0.86-0.97)	Bajo riesgo de sesgos
Karrasch(15) 2016	RS y Metaanálisis	26 estudios: 25 cohortes y 1 casos y controles 23 estudios en adultos >18 años	Test de broncoprovocación	4518	S: 0.65 (IC 0.58-0.72) E: 0.82 (IC 0.76-0.86) FeNO: 10.5 a 64ppb	Bajo riesgo de sesgos

S: Sensibilidad

E: Especificidad

FeNO: Fracción óxido nítrico exhalada ppb

RS: Revisión sistemática

- **Principales hallazgos:**

- Cuarenta y tres (43) estudios con un total de 13,747 pacientes fueron incluidos para el análisis, 19 estudios fueron cohorte, 23 de corte transversal y 1 de casos y controles. En relación con las pruebas diagnósticas usadas para comparar el FeNO, en 10 estudios usaron el diagnóstico clínico, en 13 la prueba de espirometría con respuesta al BD, y en 21 pruebas combinadas (diagnóstico clínico, espirometría con respuesta al BD, o pruebas de broncoprovocación), lo cual, implica heterogeneidad en los resultados.
- La mayoría de los estudios presentaron riesgo de sesgo muy bajo (46.51%) o bajo (32.56%).
- La sensibilidad (S) y la especificidad € de la FeNO para el diagnóstico de asma es variable entre los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática revisada, esto se debe a la variabilidad en los puntos de corte usados y las pruebas usadas para comparación en los estudios primarios.
 - FeNO <20ppb: S: 0.80 (IC95% 0.72-0.86) E: 0.64 (IC95%0.46-0.79)
 - FeNO 20-29 ppb: S: 0.69 (IC95% 0.57-0.79) E: 0.78 (IC95% 0.66-0.86)
 - FeNO 30-39 ppb: S: 0.53 (IC95% 0.35-0.70) E: 0.85 (IC95% 0.77-0.90)
 - FeNO>40 ppb: S: 0.41 (IC95% 0.24-0.62) E: 0.93 (IC95% 0.86-0.97)
- Los niveles de los puntos de corte afectan la sensibilidad y la especificidad, generado aumento en la especificidad y disminución en la sensibilidad. En la guía GEMA 5.2 se plantea como punto de corte FeNO 40ppb, en el contexto de un algoritmo de diagnóstico que incluye el uso de variables clínicas y de función pulmonar.

- **Juicios detallados**

- Problema. ¿El problema constituye una prioridad relevante? Probablemente sí.

El asma es una enfermedad heterogénea, inflamatoria y de alta prevalencia (13). El asma representa un reto diagnóstico, teniendo en cuenta la variabilidad de los síntomas en el tiempo y la ausencia de un gold estándar definitivo conduce a un subdiagnóstico o sobrediagnóstico(16). Tradicionalmente se han usado las pruebas

de broncoprovocación o evaluación de hiperreactividad bronquial (17). La FeNO representa una forma de medición de la inflamación en la vía aérea no invasiva, fácil y con los resultados obtenidos se plantea su uso como una herramienta importante en el diagnóstico (18).

- Efectos deseables o indeseables:

¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables (beneficios)?

Se considera que existe un beneficio al realizar la prueba en pacientes con sospecha de asma en el contexto de un algoritmo que integre el cuadro clínico y las pruebas de función pulmonar. La evidencia disponible muestra que la FeNO con un punto de corte mayor de 40ppb tiene una alta especificidad, hallazgos que son similares en la revisión sistemática realizada por Karrasch et al. El punto de corte de FeNO>40ppb tuvo mayor precisión, en general se observa una especificidad más alta que sensibilidad (S 0.41 IC 95% 0.24-0.62; E 0,93 IC95% 0.86-0.97)(15), lo cual indica un potencial diagnóstico de la FeNO en confirmar la enfermedad más que en descartarla.

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables (riesgos y carga de tratamiento)?

Para el punto de corte FeNO>40ppb la presencia de falsos positivos en promedio estaría en 70 por cada 1000 pacientes con un rango de 30 a 140 por cada 1000 pacientes, por lo cual se disminuye la magnitud del efecto y se considera usar la prueba en el contexto de un cuadro clínico sugestivo de asma.

Se encontró un posible sesgo de publicación para puntos de corte para la FeNO <20 ppb. Los datos encontrados para este punto de corte muestran S: 0.80 (IC95% 0.72-0.86) y E 0.64 (IC95% 0,46-0.79). Con lo cual se considera que valores menores de 20ppb no excluyen completamente el diagnóstico, y se requiere mantener la correlación clínica y seguimiento del paciente.

- Calidad de la evidencia: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia? (alta, moderada, baja, muy baja, no hay estudios incluidos)

La calidad de la evidencia fue alta para el punto de corte FeNO >40ppb . Se encontró un posible sesgo de publicación para el punto de corte de FeNO <20 ppb, por lo cual, se ajustaron los criterios de calidad de evidencia en el software GRADEpro.

- Importancia de los desenlaces para los pacientes ¿Existe incertidumbre o variabilidad en como los pacientes valoran los desenlaces de interés?

No se identificaron estudios que consideraran las preferencias de los pacientes, en general se considera que la prueba de FeNO es de bajo riesgo de incomodidad o insatisfacción para el paciente (4).

- Teniendo en cuenta la magnitud de los beneficios y riesgo y la incertidumbre respecto a cómo los pacientes valoran los distintos desenlaces, el balance entre los efectos deseados e indeseados ¿Favorece a la intervención? Si

La FeNo es una prueba no invasiva, sencilla de realizar que no implica riesgos graves para el paciente(4).

- Recursos/costos ¿Son altos los costes que se requieren para poner en marcha la intervención? ¿Es alta la incertidumbre en torno a los recursos necesarios?

Un metaanálisis encontrado sugiere que la FeNO podría ser costo efectiva en el proceso de diagnóstico (19). Se considera que la disponibilidad los equipos e insumos para realizar la prueba generan una limitación para su implementación (13). Se consideran moderados los costos en relación adquisición de equipos e insumos.

- Certeza de la evidencia de los recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?

Se desconoce la certeza de la evidencia de los recursos necesarios para la prueba.

- Rentabilidad ¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?

No se encontraron estudios con relación a la rentabilidad del uso de la FeNO en el diagnóstico de asma.

- Equidad ¿Cuál es el impacto sobre la equidad?

No hay estudios en relación con el impacto sobre la equidad en la implementación de la prueba. Las guías GINA plantean como una necesidad la priorización de las pruebas de función pulmonar para evidenciar la hiperreactividad bronquial en países de medianos y bajos recursos, pero no se discute sobre la FeNO (13).

- Aceptabilidad ¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?

Si, en general, se considera la FeNO como una intervención aceptable(4).

- Factibilidad ¿Es factible implementar la intervención?

Probablemente sí. La disponibilidad de los equipos e insumos limitan su factibilidad, en general se considera la FeNO como una prueba factible de gran importancia en la valoración de los pacientes asmáticos(18).

- **Formulación de la recomendación:**

Se sugiere el uso de la FeNO en el proceso de confirmación diagnóstica en pacientes con sospecha de asma. Recomendación condicional basada en la disponibilidad de los recursos. Moderada certeza de la evidencia.

Observaciones: un punto de corte de FeNO >40ppb contribuye a confirmar la presencia de enfermedad. Complementariamente, un punto de corte de FeNO<20ppb no descarta completamente el diagnóstico, y se requiere mantener la correlación clínica y seguimiento del paciente.

Se resalta la FeNO no reemplaza el valor diagnóstico de la espirometría. Recomendación condicional basada en la disponibilidad de los recursos. Alta certeza de la evidencia.

4.4.2 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 2

En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

- **Estudios de referencia y desenlaces extraídos:**

Estudios observacionales prospectivos

Yamashita M, Shibanaï M, Sekimura K, Nitanaï H, Ogasawara M, Kobayashi H, et al. Fractional exhaled nitric oxide levels as a predictor of long-term prognoses in patients with mild asthma. *Respir Investig* [Internet]. 2016;54(3):139–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.11.005>

Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to Fev1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: Influence of treatment. *J Asthma*. 2011;48(9):901–6.

Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: A cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(12):1822–9.

Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2008;101(6):608–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60223-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60223-2)

Desenlaces: control del asma medido por ACT >20 ó ACQ<0.5

Tabla 5. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 2.

En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

Estudio	Metodología	Exposición	Desenlace	Resultados	Clasificación de la Calidad del estudio
Yamashita (20) 2016	Corte transversal retrospectivo	FeNO	ACT>20	n=71 total n=37 (medición FeNO y ACT) ACT>20: FeNO: 24.9±14.5ppb ACT<20: FeNO: 60.7±35ppb p<0.01	Alto riesgo de sesgo
Papakosta (21) 2011	Cohorte prospectivo	FeNO ppb	1.ACT>20 2.ACT 16-19 3.ACT<15	n=160 valor promedio de FeNO 1.FeNO:20.52±24.97 2.FeNO:24.39±20.58 3.FeNO:34.78±33.92 p <0.038	Alto riesgo de sesgo
Quaedvlieg (22) 2009	Cohorte prospectivo	FeNO ppb	1.ACQ6<0.75: 2.ACQ6: 0.75-1.5 3. ACQ6>1.5	n=134 valor promedio de FeNO 1.FeNO:7.9(11.4-130) 2.FeNO:30.6 (2.8-222) 3. FeNO:50.2(4.1-244) p>0.005	Alto riesgo de sesgo
Shirai (23) 2008	Corte transversal	FeNO ppb	1.ACT>20 2.ACT 16-19 3.ACT<15	n=105 valor promedio de FeNO 1.FeNO 53 (44.5-64.5) 2.FeNO 61.9(33.5-105.6) 3.FeNO 72.1(45.9-142.8) p.002	Alto riesgo de sesgo

FeNO: Fracción óxido nítrico exhalada ppb partes por billón. RIC rango intercuartílico. ACT: Asthma control test. ACQ6: [Asthma Control Questionnaire](#)

- **Principales hallazgos:**

- En general se observa un gradiente entre los niveles de la FeNO y el control del asma; mayores valores de FeNo, parecen relacionarse con menor control de la enfermedad.
- Sin embargo, se observa una gran variabilidad en los valores de la FeNO para el mismo desenlace (estado de control de la enfermedad)

Pacientes controlados ACT >20 ACQ<0.75	Valores de FeNO promedio ppb
Yamashita (20) 2016	24.9±14
Papakosta (21) 2011	20.52±24.97
Quaedvlieg (22) 2009	7.9(11.4-130)
Shirai (23) 2008	53 (44.5-64.5)

- En los estudios realizados, se observaron las siguientes limitaciones metodológicas que afectaron la calidad de la evidencia: la tasa de participación de los sujetos fue variable, registrando pérdidas en las variables de seguimiento y de medición de la FeNO. Adicionalmente, en la mayoría de estudios no se proporcionó una justificación en el tamaño de la muestra, no se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo, y los evaluadores de los resultado no estaban cegados al estado de exposición y desenlaces de los participantes.

- **Juicios detallados**

- Problema. ¿El problema constituye una prioridad relevante? Probablemente si.

Uno de los objetivos esenciales en el abordaje de manejo de un paciente con asma es lograr su control(24), contar con un biomarcador que permita correlacionar el estado de control de la enfermedad clínico e inflamatorio es esencial(18). En guías de práctica clínica GINA y GEMA se recomienda la medición del estado de control de la enfermedad a través de un modelo estandarizado : preguntas o cuestionario(1,24).

- Efectos deseables o indeseables:

¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables (beneficios)?

Se observó una tendencia en los valores de la FeNO y el estado de control de la enfermedad en los estudios seleccionados, cada estudio presenta variabilidad en los intervalos de confianza y significancia estadística.

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables (riesgos y carga de tratamiento)?

La evidencia encontrada es heterogénea, por lo tanto, la información encontrada debe ser interpretada con cautela al igual que la recomendación que de esta se deriva.

- Calidad de la evidencia: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia? (alta, moderada, baja, muy baja, no hay estudios incluidos)

Teniendo en cuenta la variabilidad en las variables de exposición y los resultados encontrados se considera muy baja la calidad de la evidencia encontrada.

- Importancia de los desenlaces para los pacientes ¿Existe incertidumbre o variabilidad en como los pacientes valoran los desenlaces de interés?

El estado de control es una variable importante para los pacientes en relación con su calidad de vida (25). Se considera para los pacientes el desenlace de control de la enfermedad es importante.

- Teniendo en cuenta la magnitud de los beneficios y riesgo y la incertidumbre respecto a cómo los pacientes valoran los distintos desenlaces, el balance entre los efectos deseados e indeseados ¿Favorece a la intervención? No

Si bien el control de la enfermedad es un desenlace importante para los pacientes al estar relacionado con su calidad de vida, específicamente, dada la calidad metodológica de los estudios, el beneficio adicional en medir la FeNO para evaluar el control de la enfermedad es aún incierto, aún los hallazgos muestran de forma

consistente entre los estudios un gradiente de asociación entre la FeNO y el control del asma.

- Recursos/costos ¿Son altos los costes que se requieren para poner en marcha la intervención? ¿Es alta la incertidumbre en torno a los recursos necesarios?

La FeNO es una intervención que requiere equipo e insumos no disponibles de manera generalizada en centros de atención de pacientes respiratorios, en relación con la información encontrada no es posible evaluar su costoefectividad para evaluar el control de la enfermedad.

- Aceptabilidad ¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?

Teniendo en cuenta la información recolectada, no se considera aceptable realizar la FeNO para evaluar estado de control de la enfermedad.

- Factibilidad ¿Es factible implementar la intervención?

Si es factible realizar la medición, sin embargo, se requiere más información clínica y estudios que soporten la intervención.

- ***Formulación de la recomendación***

En pacientes con diagnóstico confirmado de asma la medición de los niveles de la FeNO podrían ser una herramienta de apoyo en la evaluación del control de la enfermedad. Recomendación condicional. Baja certeza en la evidencia.

Observaciones: Se requiere evidencia de mejor calidad para determinar la relación entre la FeNO y los cuestionarios de control de la enfermedad.

4.4.3 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 3

En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

- ***Estudios de referencia y desenlaces encontrados***

Estudios observacionales prospectivos

Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(9):1137–46.

Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–21.

Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy [Internet]*. 2019;9(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0282-7>

Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med [Internet]*. 2021;9(10):1165–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00124-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00124-7)

Semprini R, Williams M, Semprini A, McDouall A, Fingleton J, Holweg C, et al. Type 2 Biomarkers and Prediction of Future Exacerbations and Lung Function Decline in Adult Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]*. 2018;6(6):1982-1988.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.03.004>

Desenlaces: Exacerbación

Tabla 6. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 3.

En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

Estudio	Población	Metodología	Principales Resultados	Clasificación de la calidad de estudio
Kimura (26) 2018	Asma grave con alta dosis de corticoide inhalado.	Cohorte prospectiva 3 años seguimiento	n=105 FeNO: 30.2 ±0.36 ppb Exacerbadores no frecuentes: FeNO23.1±0.35ppb Exacerbadores frecuentes: 39.0±0.39 p 0.013ppb	Alto riesgo de sesgo
Kupczyk (27) 2014	Asma Asma grave	Cohorte prospectiva 1 año seguimiento	n=169 FeNO: 43.5 ±3.9 ppb FeNO>45ppb riesgo de exacerbaciones frecuentes OR 4.32 (IC 95% 1.02-18.31)	Alto riesgo de sesgo
Price(28) 2019	Asma entre 18-80 años	Cohorte prospectiva 1 año de seguimiento	n =27 FeNO >50ppb RR 1.31 (IC 95%.0.97-1.76)	Alto riesgo de sesgo
Busse 2021(29)	Asma moderada-grave no controlada	Análisis post-hoc: Ensayo clínico: Fase 3 Liberty asthma QUEST 52 semanas	n=620 Tasa de exacerbaciones FeNO >50 ppb (n=144) vs FeNO <25 ppb (n=291) RR 1,54 (IC 95% 1,11-2,14) FeNO 25 a <50 ppb (n = 185) vs FeNO<25ppb RR 1.33 (IC 95% 0.99-1.78)	Bajo riesgo de sesgo
Semprini(30) 2018	Asma leve a grave	Cohorte prospectiva 5 años de seguimiento	n=212 FeNO 22.5 (RIC 12.6-44.4) ppb HR 0.65 (IC 95% 0.52-0.81) por 0.693 incremento log FENO	Alto riesgo de sesgo
Exacerbadores frecuentes: más de 2 exacerbaciones año FeNO: Fracción óxido nítrico exhalada ppb OR Odds ratio RR Riesgo relativo				

- **Principales hallazgos**

- Se revisaron 5 estudios observacionales prospectivos. Las principales limitaciones metodológicas de los estudios se encontraron en: la tasa de participación de las personas elegibles, la justificación y procedimientos para el tamaño de la muestra, los evaluadores de los resultados no estaban cegados al estado de exposición de los participantes
- Se seleccionó el estudio realizado por Busse et al (19), al ser uno de los mejores en calidad metodológica, tamaño de muestra, tiempo de seguimiento, y por presentar los resultados con los puntos de corte actualmente aprobados por la ATS.
- Se registró una tasa anual de exacerbaciones de 0.770 (IC 95% 0.627–0.947) y en relación con los valores de la FeNO >50 ppb (n=144) vs FeNO <25 ppb (n=291) RR 1,54 [IC 95% 1,11–2,14]: p=0,0097
- Para valores de FeNO 25 a <50 ppb (n = 185) vs FeNO<25ppb : RR 1·33 [0·99–1·78]; p=0·0572).
- Todos los estudios muestran en sus resultados la misma tendencia, en relación con el valor de la FeNO y el riesgo de exacerbación.

- **Juicios detallados**

- Problema. ¿El problema constituye una prioridad relevante? sí.

Las exacerbaciones representan un desenlace crítico en la evaluación de intervenciones farmacológicas y seguimiento, impactan en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con asma. Generando adicionalmente un alto costo en los recursos de salud (31).

- Efectos deseables o indeseables:

¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables (beneficios)?

Se presenta una relación estadísticamente significativa en relación con los niveles basales de la FeNO y el riesgo de exacerbación en los estudios seleccionados.

Los pacientes con FeNO basal de 50 ppb o más tuvieron una tasa de exacerbaciones 1,54 veces mayor que pacientes con FeNO de menos de 25 ppb, y en pacientes con FeNO inicial de 25 a <50 ppb presentaron una tasa de exacerbación 1,33 veces mayor que los pacientes con FeNO de menos de 25 ppb. Esta relación entre el FeNO y el riesgo de exacerbaciones le proporciona importancia a la prueba en la evaluación inicial y seguimiento a intervenciones farmacológicas antiinflamatorias.

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables (riesgos y carga de tratamiento)?

Es importante resaltar la importancia de la medición de la FeNO en el contexto del escenario clínico del paciente, más que una medición puntal aislada ya que podría llevar a intervenciones adicionales innecesarias sobre medicación y costos(18).

- Calidad de la evidencia: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia? (alta, moderada, baja, muy baja, no hay estudios incluidos)

Se considera una calidad global de la evidencia como moderada, teniendo en cuenta la variabilidad en la medición de la FeNO en los estudios.

- Importancia de los desenlaces para los pacientes ¿Existe incertidumbre o variabilidad en como los pacientes valoran los desenlaces de interés?

Las exacerbaciones, pueden poner en riesgo la vida del paciente y generar una importante carga social (32), generan un importante compromiso en la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados presentados son coherentes con la plausibilidad biológica, al tener mayor inflamación en el árbol bronquial mayor posibilidad de presentar una crisis grave (31) y presentan el importante rol de la medición de la FeNO para la evaluación fisiopatológica y respuesta a las terapias farmacológicas.

- Teniendo en cuenta la magnitud de los beneficios y riesgo y la incertidumbre respecto a cómo los pacientes valoran los distintos desenlaces, el balance entre los efectos deseados e indeseados ¿Favorece a la intervención? Si

Se considera la medición de la FeNO no es invasivo y la posibilidad de predecir un mayor riesgo de exacerbaciones se espera contribuya a optimizar el manejo antiinflamatorio(18).

- Aceptabilidad ¿Es aceptable la intervención para los grupos de interés clave?

Si, en general ,se considera la FeNO como una intervención aceptable(4).

- Factibilidad ¿Es factible implementar la intervención?

Probablemente si, el acceso a la prueba limita su factibilidad, no obstante, se considera la FeNO como una prueba factible de gran importancia en la valoración de los pacientes asmáticos(18).

- ***Formulación de la recomendación***

En pacientes con asma se sugiere el uso de la FeNO para evaluar el riesgo de futuras exacerbaciones. Recomendación condicional basada en la disponibilidad de los recursos. Moderada certeza de la evidencia.

Observaciones: es muy importante contar con protocolos de seguimiento y ajustes en el tratamiento según el estado clínico del paciente y el valor de la prueba.

4.4.4 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 4

En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados (CI)?

- ***Estudios de referencia y desenlaces encontrados***

Revisión sistemática

Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Roberts N, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: A systematic review and individual patient data meta-analysis. Eur Respir J [Internet]. 2020;55(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02150-2019>

Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): A systematic review and meta-analysis. Thorax. 2018;73(12):1110–9.

Desenlaces: exacerbaciones, ACT>20 ACQ<0.5

Tabla 7. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 4

En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

Estudio	Tipo de estudio	Población	Desenlaces	Principales Resultados	Clasificación de la calidad de la evidencia
Wang (33) 2020	RS y Metaanálisis Asma leve a grave Observacionales 2 ECA 5	n=384 7 estudios	Riesgo de exacerbaciones posterior a reducir dosis de CI	FeNO inicial >50ppb: OR 3.14 (IC 95% 1.41-7.00; p=0.005) OR ajustado 3.08 (IC 9% 1.36-6.98; p= 0.007). FeNO alto vs FeNO Bajo <20ppb OR 2.70 (IC95% 1.16-6.26; p= 0.021) OR ajustado edad y sexo 2.56 (IC 1.08-6.09; p= 0.033)	Bajo riesgo de sesgo
Petsky (34) 2018	RS y Metaanálisis Asma leve a grave ECA observacionales	n=497 16 estudios 5=adultos y FeNO. ECA	Riesgo de exacerbaciones posterior a reducir dosis de CI	FeNO bajo OR 0.60 (95% IC 0.43 a 0.84). ACT diferencia media fue -0,08 (IC del 95 % -0,18 a 0.01; p=0.09; participantes=707). A favor de la FeNO	Bajo riesgo de sesgo

ECA Ensayos clínicos aleatorizados
RS Revisión sistemática
FeNO: Fracción óxido nítrico exhalada ppb
OR Odds ratio
ACT: Asthma control test

- **Principales hallazgos**

- Se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas (RS)/metaanálisis, las cuales fueron de bajo riesgo de sesgo. Estas revisiones incluyeron información proveniente de estudios observacionales y ensayos clínicos. En la realizada por Wang et al, se revisaron en conjunto 7 estudios de los cuales fueron 5 ensayos clínicos aleatorizados. Para la RS de Petsky et al, el análisis del cuerpo de la evidencia se realizó tomando los resultados de 5 ensayos clínicos realizados en adultos y que evaluaron solo la FeNO como biomarcador.
- Los estudios evaluaron el descenso progresivo de CI por protocolo clínico o según la guía GINA vs el descenso guiado por biomarcadores. En la revisión realizada por Wang et al, solo se tuvo en cuenta el biomarcador de la FeNO, a diferencia de la revisión realizada por Petsky, donde se contó como biomarcadores: la FeNO y el uso de eosinófilos en esputo.
- En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Petsky: La tasa de exacerbaciones en el grupo de estrategia FeNO fue significativamente menor que los controles en los estudios de adultos (RR 0,59 IC del 95% 0,45 a 0,76; participantes=842; estudios=5). Los puntajes de síntomas o ACT no difirieron significativamente. La dirección de la diferencia en las puntuaciones favoreció la estrategia FeNO, diferencia media fue $-0,08$ (IC del 95 % $-0,18$ a $0,01$; $p=0,09$; participantes=707).
- En el metaanálisis de datos individuales de pacientes realizado por Wang et al.(33) en donde se disminuyó la dosis de CI, la FeNO fue medida antes de realizar la reducción del CI en 384 pacientes con asma leve a moderada controlados. El descenso gradual de CI cuando la FeNO estaba <50 ppb ayudó a disminuir la dosis de medicamentos, sin incrementar el riesgo de exacerbación. Después de reducir el CI el riesgo de exacerbación en pacientes con FeNO alto vs FeNO bajo <20 ppb fue OR 2.56 (IC: 1.08-6.09 $p0.033$) ajustado por edad y sexo.
- El riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue considerado bajo.

- **Juicios detallados**

- Problema. ¿El problema constituye una prioridad relevante? Probablemente Si.

Los corticoides inhalados (CI) representan uno de los componentes más importantes en el manejo del asma, son considerados medicamentos controladores (24), y uso regular ha demostrado disminuir exacerbaciones y mantener la función pulmonar de los pacientes(24). No obstante, está sujeto a efectos secundarios como mayor riesgo de infecciones respiratorias, alteraciones oftalmológicas como catarata, glaucoma, diabetes, osteoporosis, así como alteraciones endocrinas como supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y disminución en la velocidad de crecimiento(35). Con lo cual poder tener al paciente con la menor dosis requerida sin aumentar el riesgo de exacerbaciones y manteniendo el control de la enfermedad es de especial interés. En las guías actuales de manejo se plantea el tratamiento del asma de manera escalonada, sin embargo, no se dan pauta en relación a como se debe realizar, el uso de la FeNO como biomarcador inflamatorio en este contexto es de gran utilidad(24).

- Efectos deseables o indeseables:

¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables (beneficios)?

En la evidencia encontrada, la FENO es útil en la predicción de respuesta al corticoide inhalado (CI) en los pacientes con asma y su medición facilita el abordaje seguro de escalonamiento o descanolamiento en la terapia con CI. Lo cual contribuye a un tratamiento coherente con el estado inflamatorio de la enfermedad y seguro al disminuir dosis de los CI, planteando una relación de beneficio al tomar la prueba, teniendo en cuenta el bajo riesgo de lesión o daño de esta. La tasa de exacerbaciones en el grupo de estrategia FeNO fue significativamente menor que los controles en los estudios de adultos (RR 0,59 IC del 95% 0,45 a 0,76)

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables (riesgos y carga de tratamiento)?

Es importante resaltar, el contar con un protocolo o guía de descenso de CI con la medición de la FeNO, para poder realizar el proceso de descalonamiento de manera segura.

- Calidad de la evidencia: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia? (alta, moderada, baja, muy baja, no hay estudios incluidos)

Se seleccionó la revisión sistemática de Petsky, el número de pacientes y estudios incluidos, adicionalmente porque evaluó los dos desenlaces: exacerbaciones y cuestionario de control de la enfermedad.

Al realizar la evaluación global de la calidad de la evidencia, se consideró como moderada. Teniendo en cuenta los criterios de calificación AMSTAR2.

- Importancia de los desenlaces para los pacientes ¿Existe incertidumbre o variabilidad en como los pacientes valoran los desenlaces de interés?

En el metaanálisis realizado por Petsky, no se encontraron diferencias en la calidad de la vida en los pacientes a quienes se realizó el proceso guiado por la FeNO vs por síntomas(34).

- Teniendo en cuenta la magnitud de los beneficios y riesgo y la incertidumbre respecto a cómo los pacientes valoran los distintos desenlaces, el balance entre los efectos deseados e indeseados ¿Favorece a la intervención? Si

Se considera un balance a favor de la intervención al ser una medida no invasiva, en el contexto del paciente, permitiría ayudar a realizar una disminución en la dosis del CI, sin aumentar el riesgo de exacerbaciones.

- Recursos/costos ¿Son altos los costes que se requieren para poner en marcha la intervención? ¿Es alta la incertidumbre en torno a los recursos necesarios?

No se encontró información en relación con costoefectividad, sin embargo, se asume al lograr disminuir uso de la medicación de CI, contribuye a una gestión de los gastos del manejo de esta enfermedad.

- Certeza de la evidencia de los recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?

Se desconoce la certeza de la evidencia de los recursos necesarios para la prueba.

- Rentabilidad ¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?

No se encontró información o estudios específicos en relación con la rentabilidad de la FeNO en disminuir dosis de CI en los pacientes con asma.

- Factibilidad ¿Es factible implementar la intervención?

Si bien, el acceso a la prueba limita su factibilidad, se considera la FeNO como una prueba factible a realizar en pacientes con asma controlados con el objetivo de disminuir dosis de CI.

- ***Formulación de la recomendación***

En pacientes con asma se sugiere el uso de la FeNO para la titulación de la dosis de corticoide inhalado. Recomendación condicional. Moderada certeza en la evidencia.

Observaciones: En pacientes con asma y valores de FeNO <50ppb el retiro del corticoide inhalado no aumenta el riesgo de exacerbación.

Para el descenso del corticoide inhalado se recomienda seguir un algoritmo ajustado a las necesidades del paciente.

4.4.5 Análisis de información y recomendaciones Pregunta 5

- ***Estudios de referencia y desenlaces encontrados***

Estudios observacionales

En pacientes con diagnóstico de asma ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

Hanania NA, Wenzel S, Roseñ 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.

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* [Internet]. 2019;7(1):156-164.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.043>

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):1308–12.

Hearn AP, Kavanagh J, d’Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, et al. The relationship between FENO and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(5):2093-2096.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.008>

Desenlaces: exacerbaciones

Tabla 8. Resumen de hallazgos de los estudios incluidos en la pregunta 5

En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

Estudio	Población	Metodología	Principales Resultados	Clasificación de la calidad de estudio
Hanania (36) 2013	Asma grave Omalizumab	Subanálisis Ensayo clínico EXTRA: prospectivo, multicéntrico, aleatorizados, controlado placebo Tratamiento: omalizumab Placebo: dosis alta de CI, (LABA con o sin medicamentos adicionales controladores) 48 semanas FeNO <19.5ppb FeNO>19.5 ppb	n=850 omalizumab Tasa exacerbación FeNO bajo: 0.60 exacerbaciones/semana Tasa exacerbación FeNO alto: 0.50 exacerbaciones/semana Pacientes con placebo Tasa exacerbación FeNO bajo: 0.71 exacerbaciones/semana Tasa exacerbación FeNO alto: 1.07 exacerbaciones/semana En el grupo omalizumab: reducción de exacerbaciones: 53% (IC95% 37-70 p0.001) en relación placebo pacientes con FeNO alto. Reducción de exacerbaciones 16% (IC95% -3 a 46 p0.45) en relación placebo en pacientes con FeNO bajo.	Bajo riesgo de sesgo
Casale(37) 2019	Asma grave Omalizumab	Estudio observacional prospectivo Cohorte Seguimiento 48 semanas FeNO <25 FeNO>25	n=806 Mayores de 18 n=563 Tasa exacerbaciones previo tratamiento FeNO<25ppb	Alto riesgo de sesgo

			<p>Tasa exacerbación 2.8 exacerbaciones/semana Durante el tratamiento tasa exacerbación 0.7</p> <p>FeNO>25ppb Tasa exacerbación previo tratamiento 3.3 Durante el tratamiento Tasa exacerbación 0.8 exacerbaciones/semana p.0389</p>	
Shrimanker (38) 2019	Asma eosinofílica grave Mepolizumab Dupilumab	Análisis post hoc Estudio fase 2b (DREAM Mepolizumab para asma eosinofílica grave: un ensayo clínico controlado multicéntrico doble ciego-placebo FeNO combinación recuento de eosinófilos	<p>n=606 Mepolizumab</p> <p>Eosinofilos<150 FeNO<25ppb RR exacerbación 0.86(0.5-1.6)</p> <p>Eosinofilos>150 FeNo>25ppb RR 0.38(0.3-0.5)</p> <p>Dupilumab Eosinofilos<150 FeNO<25ppb RR 0.61(0.2-1.8)</p> <p>Eosinófilos>150 FeNo>25ppb RR 0.32(0.2-0.5)</p>	Bajo riesgo de sesgo

Hearn (39)2021	Asma eosinofílica grave Mepolizumab Benralizumab	observacional retrospectivo corte transversal FeNO 0-24 ppb 25-49 ppb 50-74 ppb 75 ppb	n= 229 Benralizumab n=130 Mepolizumab n =99 % cambio tasa de exacerbación FeNO 0-24ppb: 65.8% ± 71.0%, FeNO 25-49: 56.3%±95.8%, FeNO 50-74: 51.1%± 61.7%, FeNO 75: 67.2%± 46.3%,p0.71	Alto riesgo de sesgo
<p>FeNO: Fracción óxido nítrico exhalada ppb RR riesgo relativo ACQ6: Asthma Control Questionnaire</p>				

- **Principales hallazgos**

- La información recolectada de 4 estudios observacionales es contradictoria. Se observa que los cambios de la terapia biológica sobre la FeNO son variables en la capacidad de predecir respuesta al tratamiento. Esta variabilidad puede ser explicada por los mecanismos fisiopatológicos intrínsecos en la respuesta inflamatoria en el asma y por los objetivos terapéuticos de los diferentes medicamentos(40).
- Específicamente al revisar el efecto de cada medicamento sobre la FeNO se encontraron los siguientes hallazgos:
 - Omalizumab: la tasa de exacerbaciones fue menor en el grupo de tratamiento que en placebo, se observó un mayor beneficio del medicamento en los pacientes que tenían un FeNO >19.5 al inicio. Se registró una disminución del 53% de las exacerbaciones (IC95% 37-70 p 0.001) en el grupo de omalizumab cuando el FeNO al inicio era mayor 19.5.
 - Dupilumab: El uso combinado de FeNO>25 y eosinofilos>150 predice una mejor respuesta al medicamento
 - Mepolizumab y Benralizumab: Los resultados son contradictorios si el uso de la FeNO predice una mejor respuesta.

- **Juicios detallados**

- Problema. ¿El problema constituye una prioridad relevante? sí.

El manejo del asma grave ha cambiado de manera importante en los últimos años con la introducción de la terapia biológica o medicamentos de la familia de los anticuerpos monoclonales(24). Todos estos medicamentos tienen diferentes objetivos terapéuticos en la vía inflamatoria th2, con lo cual pueden variar de manera importante los niveles de la FeNO (40).

La evaluación de los fenotipos inflamatorios en asma ha tomado especial interés en la última década, al poder tener rasgos clínicos e inflamatorios susceptibles de terapias específicas en el contexto actual de medicina de precisión(40,41). La evidencia actual de registros clínicos ha mostrado una importante variabilidad y

sobreposición de biomarcadores como valores de IgE total, eosinófilos en esputo y FeNO(41). Con lo cual se considera en el momento una prioridad en investigación la caracterización de los fenotipos clínicos.

- Efectos deseables o indeseables:

¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables (beneficios)?

La información encontrada es contradictoria en relación al uso de la FeNO, varía en relación al medicamento evaluado, lo cual puede estar correlacionado con los objetivos terapéuticos inflamatorios de cada fármaco(40).

- Omalizumab: Se registró una disminución del 53% de las exacerbaciones (IC95% 37-70 p 0.001) en el grupo de omalizumab cuando el FeNO al inicio era mayor 19.5.
- Dupilumab: El uso combinado de FeNO>25 y eosinófilos>150 predice una mejor respuesta al medicamento
- Mepolizumab y Benralizumab: Los resultados son contradictorios si el uso de la FeNO predice una mejor respuesta.

¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables (riesgos y carga de tratamiento)?

En el escenario del asma grave es muy importante la evaluación del paciente, una vez se considera requiere terapia biológica su elección es esencial para poder tener mejores resultados clínicos(40). El poder tener marcadores clínicos y biomarcadores que contribuyan a evaluar cual paciente puede tener mejor respuesta a un medicamento específico es de especial interés, con el riesgo si el biomarcador no es preciso se puedan generar una mayor carga de tratamiento.

Evidencia actual de registros de pacientes presentan una importante sobreposición de estos biomarcadores(41).

- Calidad de la evidencia: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia? (alta, moderada, baja, muy baja, no hay estudios incluidos)

No fue posible determinar una tabla de resumen global puesto que los datos disponibles no permitieron sintetizar y elaborar una tabla de evidencia. Sin embargo, con los datos obtenidos del subanálisis del ensayo clínico EXTRA para omalizumab(36), el cual fue calificado de bajo riesgo de sesgo, se consideró determinar la certeza en la evidencia y realizar una recomendación.

- Importancia de los desenlaces para los pacientes ¿Existe incertidumbre o variabilidad en como los pacientes valoran los desenlaces de interés?

No se encontró información específica en relación con la valoración por parte de los pacientes de los desenlaces cuando son evaluados con FeNO en el proceso de selección de una terapia biológica.

- Teniendo en cuenta la magnitud de los beneficios y riesgo y la incertidumbre respecto a cómo los pacientes valoran los distintos desenlaces, el balance entre los efectos deseados e indeseados ¿Favorece a la intervención? Si

Las guías actuales de manejo del asma grave, indican realizar evaluación de biomarcadores: eosinófilos periféricos, FeNO, IgE total para poder caracterizar el perfil inflamatorio del paciente y definir su plan de manejo(24). Así mismo la utilidad de la FeNO en los otros escenarios clínicos como diagnóstico, pronóstico -riesgo de exacerbación, contribuyen a fortalecer su uso.

- Recursos/costos ¿Son altos los costes que se requieren para poner en marcha la intervención? ¿Es alta la incertidumbre en torno a los recursos necesarios?

Actualmente, es necesario la medición de los biomarcadores en pacientes con asma grave para poder definir el perfil inflamatorio y la necesidad de terapia biológica(40). Con lo cual se ha recomendado remisión de los pacientes a centros de referencia con la disponibilidad de equipos e insumos para medir la FeNO(1)

- Certeza de la evidencia de los recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia de los requisitos de recursos (costos)?

Se desconoce la certeza de la evidencia de los recursos necesarios para la prueba.

- Rentabilidad ¿La rentabilidad de la intervención favorece la intervención o la comparación?

No se encontró información o estudios específicos en relación con la rentabilidad de la FeNO para evaluar los fenotipos clínicos y la evaluación de los medicamentos. Sin embargo, es una recomendación en las guías de manejo de asma grave la medición de los biomarcadores y definir el estado inflamatorio del paciente(24).

- Equidad ¿Cuál es el impacto sobre la equidad?

No hay estudios en relación con el impacto sobre la equidad en la implementación de la prueba.

- ***Formulación de la recomendación***

En pacientes con asma grave, se sugiere el uso de la FeNO para el monitoreo de la terapia con omalizumab. Recomendación condicional. Moderada certeza en la evidencia.

5. AJUSTES EN EL PROTOCOLO:

En relación con el proceso de desarrollo de las preguntas se realizaron los siguientes cambios:

Pregunta 1. Teniendo en cuenta la ausencia de un GOLD ESTÁNDAR para el diagnóstico del asma se tuvo en cuenta todos los posibles comparadores: espirometría, pruebas de broncoprovocación, combinación cuadro clínico con estudios de función pulmonar.

Pregunta 2 y 3. Teniendo en cuenta la importancia de los desenlaces al realizar la búsqueda de la literatura y la ausencia de información al caracterizar los pacientes como asma leve, moderada, grave, en relación con la FeNO. Se considero ajustar la población a todos los pacientes con asma adultos y los desenlaces dividirlos en la pregunta 2 como control de la enfermedad medido por cuestionario ACT >20 y ACQ <0.5. Para la pregunta 3 el desenlace fue exacerbaciones.

6. FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL TRABAJO

El uso de la FeNO es una tecnología con un importante avance en la caracterización de los pacientes con asma: desde el abordaje de diagnóstico, seguimiento y tratamiento farmacológico, la evidencia actual permitió generar tres recomendaciones bajo los parámetros GRADE, condicionadas para la intervención teniendo en cuenta la disponibilidad de los recursos.

En relación con las recomendaciones citadas en el estado de arte, las recomendaciones generadas a partir del presente trabajo aportan los siguientes hallazgos:

- a) Se genera una recomendación específica en relación con el uso de la FeNO para diagnóstico de asma, no solo para inflamación eosinofílica, entendiendo el asma como una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico e inflamatorio o fisiopatológico.

- b) Para la recomendación de diagnóstico se encuentra una mejor calidad de la evidencia, lo cual, aumenta la fuerza de la recomendación.
- c) La orientación de los puntos de corte dados por la ATS están dados para las siguientes situaciones clínicas: inflamación eosinofílica y respuesta a clínica al uso de esteroides, en el presente proyecto se plantean situaciones clínicas diferentes para su uso como los son: diagnóstico de asma, control de enfermedad, riesgo de exacerbaciones, guía o titulación de los corticoides inhalados y terapia biológica.
- d) En relación con la recomendación de la guía GEMA de uso de la FeNO para evaluar el riesgo futuro de exacerbaciones, se aumenta la fuerza de la recomendación.

El presente trabajo presenta una revisión de los estudios más importantes en relación con el uso de la FeNO en diferentes escenarios clínicos de utilidad en el ejercicio diario de la neumología y será revisado en el Instituto Neumológico del Oriente para fortalecer los procedimientos en laboratorio de función pulmonar y el programa de asma.

Se resalta que se tuvieron en cuenta las referencias bibliográficas más relevantes, bajo un proceso metodológico de búsqueda y evaluación de la evidencia científica.

Se considera como debilidad, en todas las fases de selección, evaluación de la calidad de la evidencia y generación de recomendaciones fueron realizadas por un evaluador, no obstante, se espera poder generar un grupo de discusión de los resultados presentados.

Se considera importante realizar estudios en relación con costo efectividad y percepción de los pacientes en relación con la prueba, intervenciones y desenlaces en asma.

7.BIBLIOGRAFIA

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.1).
2. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Boulet L-P, Brightling C, Brusselle G, et al. GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf. 2021. p. 1–217.
3. Turner SW, Chang AB, Yang IA. Clinical utility of exhaled nitric oxide fraction in the management of asthma and COPD. *Breathe*. 2019;15(4):306–16.
4. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–15.
5. Gil Torres. Epidemiología del asma en Colombia. *Rev Colomb Neumol*. 2015;27(3):223–5.
6. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; 133(2):343–9.
7. Gonzalez-Garcia M, Caballero A, Jaramillo C, Maldonado D, Torres-Duque CA. Prevalence, risk factors and underdiagnosis of asthma and wheezing in adults 40 years and older: A population-based study. *J Asthma*. 2015;52(8):823–30.
8. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The asthma control test and asthma control questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):695–703.
9. Darcey J, Qualtrough A. Difficult-to-treat & severe Asthma in adolescent and adult patients - diagnosis and management. *Glob Initiat Asthma*. 2019;214:493–509.
10. ALAT. Guía de práctica clínica Latinoamericana de asma grave 2020. *Respirar* 2020.
11. Hoyte FCL, Gross LM, Katial RK. Exhaled Nitric Oxide: An Update. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018;38(4):573–85.
12. Measurement O. 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.
13. GINA-Main-Report-2021-FINAL-22-05-03-WMS.pdf.

14. Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):191–8.
15. Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax.* 2017;72(2):109–16.
16. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff).* 2019 Mar;15(1):e20-e27. doi: 10.1183/20734735.0362-2018. PMID: 31031841; PMCID: PMC6481983.
17. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Guía española para el manejo del asma GEMA 5.2.
18. Rupani H, Kent BD. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest.* 2022;161(4):906–17.
19. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: A systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and Nobreath. *Health Technol Assess (Rockv).* 2015;19(82):1–330.
20. Yamashita M, Shibanaï M, Sekimura K, Nitanaï H, Ogasawara M, Kobayashi H, et al. Fractional exhaled nitric oxide levels as a predictor of long-term prognoses in patients with mild asthma. *Respir Investig* 2016;54(3):139–47.
21. Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to Fev1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: Influence of treatment. *J Asthma.* 2011;48(9):901–6.
22. Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: A cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1822–9.
23. Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K. Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2008;101(6):608–13.
24. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.
25. Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(4):401–9.

26. Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(9):1137–46.
27. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–21.
28. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(1):1–18.
29. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(10):1165–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00124-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00124-7)
30. Semprini R, Williams M, Semprini A, McDouall A, Fingleton J, Holweg C, et al. Type 2 Biomarkers and Prediction of Future Exacerbations and Lung Function Decline in Adult Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1982-1988.e1.
31. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):918–27.
32. Blakey JD, Woolnough K, Fellows J, Walker S, Thomas M, Pavord ID. Assessing the risk of attack in the management of asthma: A review and proposal for revision of the current control-centred paradigm. *Prim Care Respir J*. 2013;22(3):344–52.
33. Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Roberts N, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
34. Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): A systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2018;73(12):1110–9.
35. Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, et al. Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J*

- Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):776–81.
36. Hanania NA, Wenzel S, Roseñ 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.
 37. 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.
 38. 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):1308–12.
 39. Hearn AP, Kavanagh J, d’Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, et al. The relationship between FENO and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(5):2093-2096.e1.
 40. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–71.
 41. Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(7):2680-2688.e7.

8.ANEXOS

ANEXO 1. Flujogramas preguntas PICO

Figura 1. Flujograma búsqueda de la literatura pregunta 1. En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

Flujograma PRISMA Pregunta PICO 1

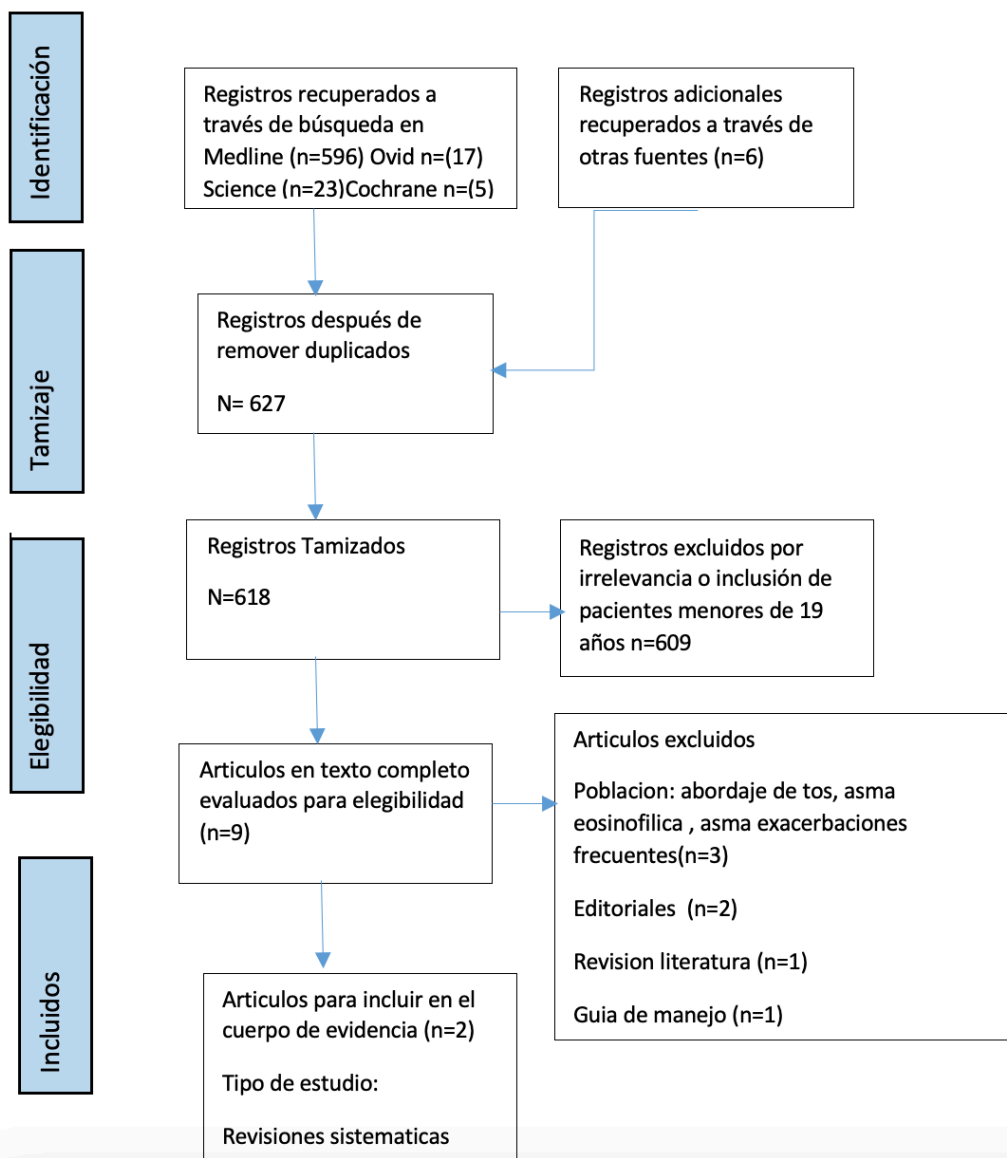


Figura 2. Flujograma búsqueda de la literatura pregunta 2. En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

Flujograma PRISMA Pregunta PICO 2

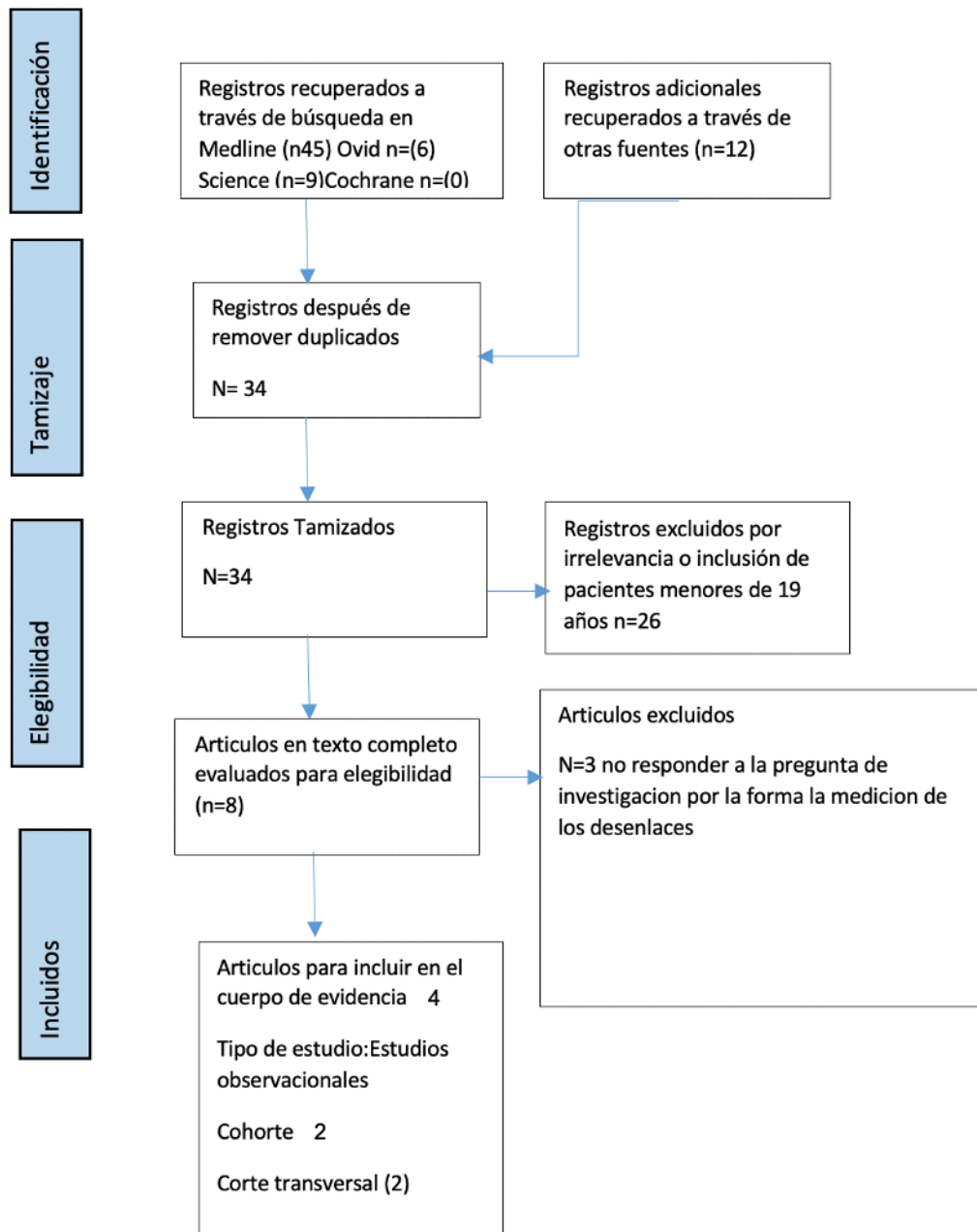


Figura 3. Flujograma búsqueda de la literatura pregunta 3. En pacientes con asma
 ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

Flujograma PRISMA Pregunta PICO 3

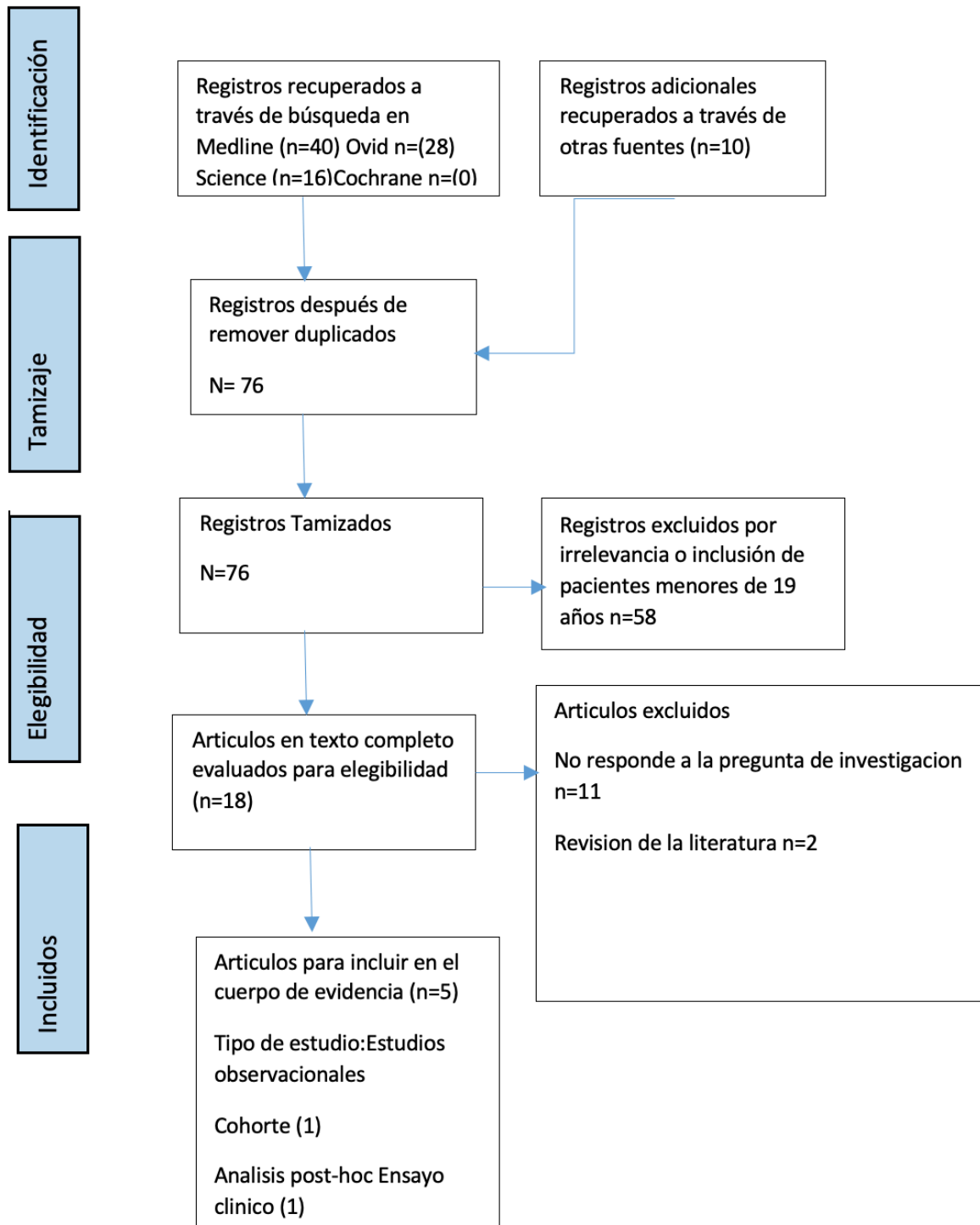


Figura 4. Flujograma búsqueda da la literatura pregunta 4. En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

Flujograma PRISMA Pregunta PICO 4

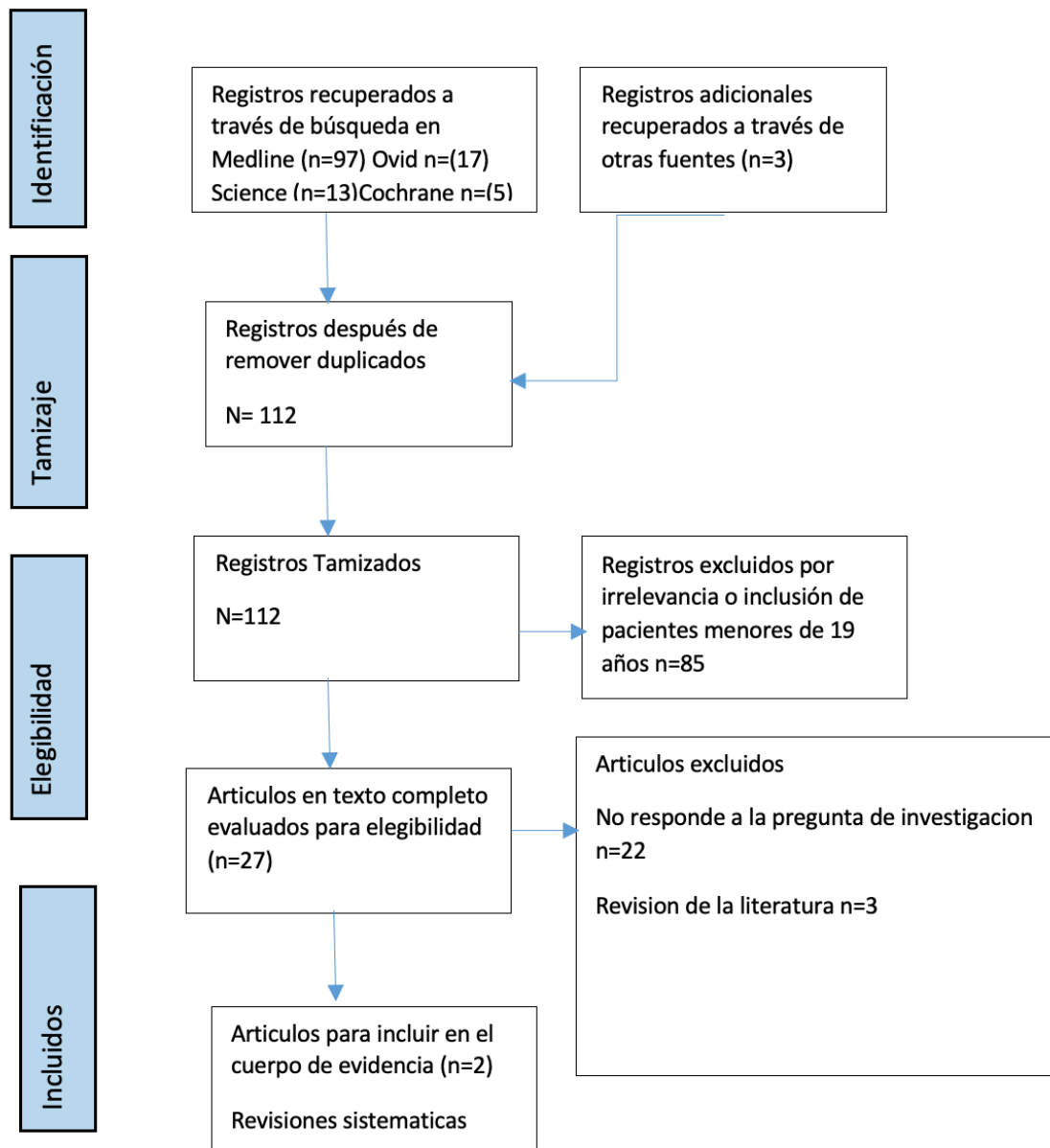
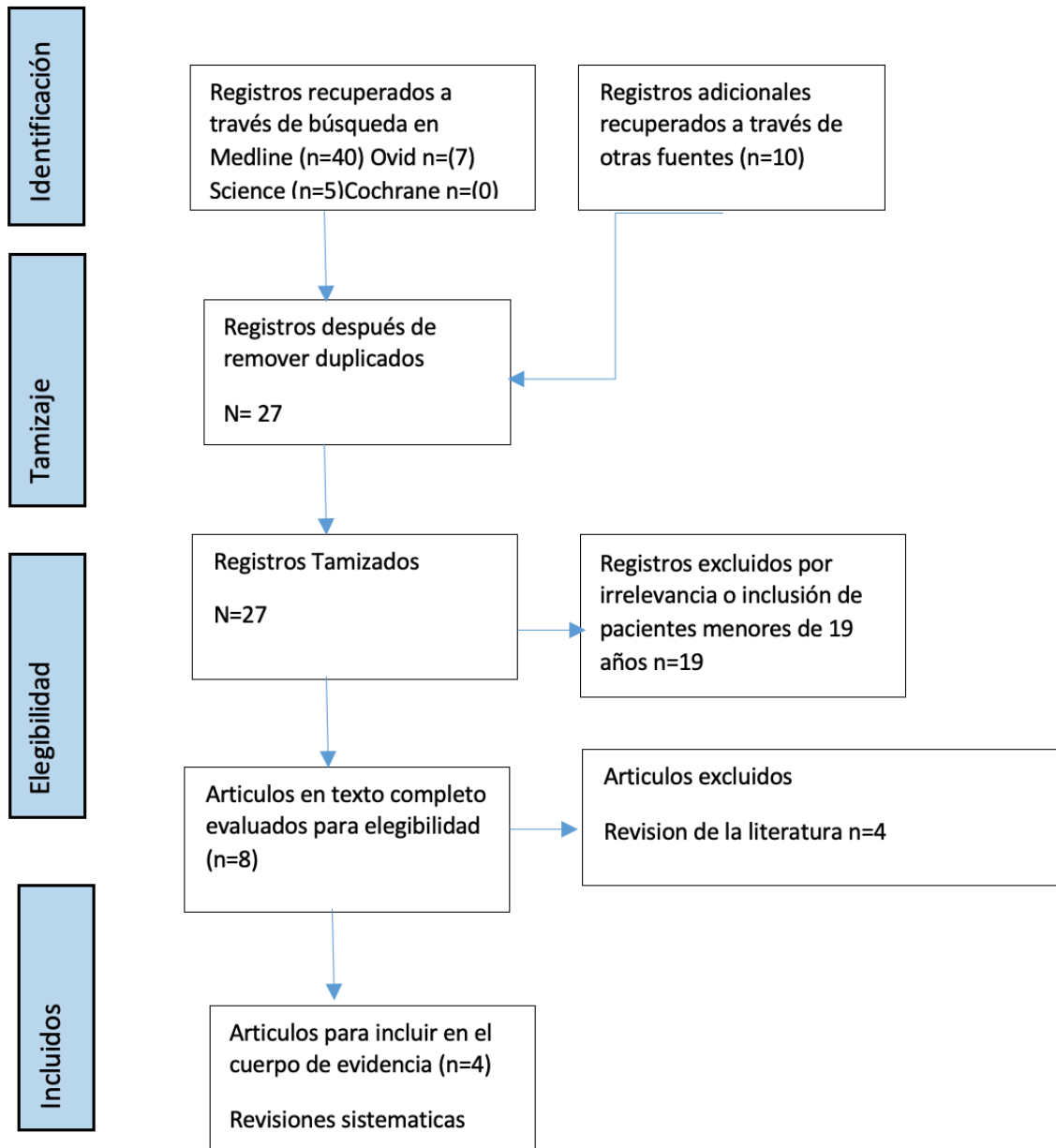


Figura 5. Flujograma búsqueda de la literatura pregunta 5. En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

Flujograma PRISMA Pregunta PICO 5



ANEXO 2. Herramientas NIH y AMSTAR para la evaluación de la calidad de la evidencia.

Resumen de las calificaciones realizadas para los estudios observacionales de las preguntas 2, 3, 5 con la herramienta NIH

Pregunta 2	Clasificación de calidad
Yamashita 2016 Papakosta 2011 Quaedvlieg 2009 Shirai 2008	Alto riesgo de sesgo <ul style="list-style-type: none"> • No se proporcionó una justificación en el tamaño de la muestra, poder o estimaciones de la varianza y el efecto • No se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados • No se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo • No se examinaron diferentes niveles de exposición en relación con el resultado • Los evaluadores de resultado no estaban cegados al estado de exposición de los participantes
Pregunta 3 Kimura 2018 Kupczyk 2014 Price 2019 Busse 2021 Semprini 2018	Clasificación de calidad Alto riesgo de sesgo <ul style="list-style-type: none"> • La tasa de participación de las personas elegibles fue de al menos el 50%. • No se proporcionó una justificación en el tamaño de la muestra, poder o estimaciones de la varianza y el efecto • No se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo • No se examinaron diferentes niveles de exposición en relación con el resultado • Los evaluadores de resultado no estaban cegados al estado de exposición de los participantes Bussee 2021 Bajo riesgo de sesgo
Pregunta 5 Hanania 2013 Casale 2018 Shrimanker 2019 Hearn 2021	Alto riesgo de sesgo <ul style="list-style-type: none"> • El marco de tiempo fue insuficiente para que se pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado • No se proporcionó una justificación en el tamaño de la muestra, poder o estimaciones de la varianza y el efecto • No se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo • No se examinaron diferentes niveles de exposición en relación con el resultado • Los evaluadores de resultado no estaban cegados al estado de exposición de los participantes

Calificaciones realizadas para las revisiones sistemáticas seleccionadas para las preguntas 1 y 4 con la herramienta AMSTAR.

AMSTAR 2 Results

Printer Friendly Version

Article Name: The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in As

The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthm is a High quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	YesYesYesYesYesYesYesYes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes Yes Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Partial Yes
Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Partial Yes
Yes
Yes
Yes
Yes
Yes
Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
RCT

NRSI Yes

Yes
Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? Yes
Yes

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
RCT

NRSI Yes

Yes
Yes
Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? Yes
Yes
Yes

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? Yes
Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? Yes
Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? Yes
Yes

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

AMSTAR 2 Results

[Printer Friendly Version](#)

Article Name: Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide)

Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes
Yes
Yes
Yes
Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? YesYesYesYesYesYesYesYes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Yes
Yes
Yes
Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes
Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes
Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Partial Yes
Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Partial Yes
Yes
Yes
Yes
Yes
Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
RCT

NRSI Partial Yes

Yes
Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
RCT

NRSI Yes

Yes
Yes
Yes
Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? Yes
Yes

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? Yes
Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? Yes
Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes

Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

ANEXO 3. TABLAS DE EVIDENCIA-GRADE

TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 1.

En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cual es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometria, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

Sensibilidad	0.41 (95% CI: 0.24 a 0.62)	Prevalencias	39%	9%	7.9%
Especificidad	0.93 (95% CI: 0.86 a 0.97)				

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Effect per 1,000 patients tested			QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 39%	probabilidad pre-test de 9%	probabilidad pre-test de 7.9%	
verdaderos positivos (pacientes con asma)	43 estudios 3747 pacientes	estudios de tipo cohorte y caso-control	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{a,b}	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado gradiente de dosis-respuesta a,b	160 (94 a 242)	37 (22 a 56)	32 (19 a 49)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener asma)								230 (148 a 296)	53 (34 a 68)	47 (30 a 60)	
Verdaderos negativos (pacientes sin asma)	43 estudios 3747 pacientes	estudios de tipo cohorte y caso-control	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado gradiente de dosis-respuesta a,b	567 (525 a 592)	846 (783 a 883)	857 (792 a 893)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como asma)								43 (18 a 85)	64 (27 a 127)	64 (28 a 129)	

TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 2.

En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

Desenlace	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Efecto relativo (95% CI) [†]	Nº de participantes (estudios)	Certeza [†]	Qué pasa	
	Riesgo con [†]	Riesgo con FeNO [†]					
Control asma	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	no estimable	(470 estudios observacionales)	⊕○○○ Muy baja ^a	ACT>20: FeNO: 24.9;14.5ppb ACT<20: FeNO: 60.7;35ppb	<input checked="" type="checkbox"/>

TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 3.

En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

Resumen de los resultados :

FeNO mayor 50 comparado con FeNO menor25 para riesgo de exacerbacion

Paciente o población : riesgo de exacerbacion
Configuración:
Intervención: FeNo mayor 50
Comparación: FeNO menor25

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con FeNO menor25	Riesgo con FeNO mayor 50				
Tasa de exacerbacion	0 por 100	0 por 100 (0 a 0)	RR 1.54 (1.11 a 2.14)	(1 estudio observacional)	⊕⊕⊕⊖ Moderado	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 4.

En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

Resumen de los resultados :

¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

Paciente o población : [problema de salud y/o de la población]
Configuración:
Intervención: FeNO
Comparación: clínica

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con clínica	Riesgo con FeNO				
Exacerbaciones	256 por 1,000	154 por 1,000 (110 a 215)	RR 0.60 (0.43 a 0.84)	1005 (5 estudios observacionales)	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. heterogeneidad en la intervencion

TABLA DE EVIDENCIA PREGUNTA PICO 5

En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

Resumen de los resultados :

FeNO alto comparado con FeNO bajo para evaluar la respuesta al manejo con omalizumab

Paciente o población : evaluar la respuesta al manejo con omalizumab

Configuración:

Intervención: FeNO alto

Comparación: FeNO bajo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con FeNO bajo	Riesgo con FeNO alto				
Tasa de exacerbaciones	3 por 1,000	0 por 1,000 (115 a 218)	53 -- (37 a 70)	394 (Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Información de un estudio, población seleccionada e intervención

ANEXO 4. TABLAS DE GENERACIÓN DE RECOMENDACIONES

Pregunta 1. En pacientes adultos con sospecha de asma ¿Cuál es el desempeño diagnóstico de la FeNO comparado con la espirometría, pruebas de broncoprovocación y combinación clínica con pruebas de broncoprovocación?

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. Mayo Clin Proc [Internet]. 2018;93(2):191-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.012 Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FeNO for diagnosing asthma: A systematic review. Thorax. 2017;72(2):109-16.	El asma es una enfermedad heterogénea, inflamatoria y de alta prevalencia. El asma representa un reto diagnóstico, teniendo en cuenta la variabilidad de los síntomas en el tiempo y la ausencia de un gold estándar definitivo conduce a un subdiagnóstico o sobrediagnóstico(34). Tradicionalmente se han usado las pruebas de broncoprovocación o evaluación de hiperreactividad bronquial. La FeNO representa una forma de medición de la inflamación en la vía aérea no invasiva, fácil y con los resultados obtenidos se plantea su uso como una herramienta importante en el diagnóstico.
Test accuracy How accurate is the test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very inaccurate <input type="radio"/> Inaccurate <input checked="" type="radio"/> Accurate <input type="radio"/> Very accurate <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Wang Z, Pianosi PT, Keogh KA, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, et al. The Diagnostic Accuracy of Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing in Asthma: A Systematic Review and Meta-analyses. Mayo Clin Proc [Internet]. 2018;93(2):191-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.11.012	Se considera que existe un beneficio al realizar la prueba en pacientes con sospecha de asma en el contexto de un algoritmo que integre el cuadro clínico y las pruebas de función pulmonar.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		Se encontró un posible sesgo de publicación para puntos de corte para la FeNO <20 ppb. Los datos encontrados para este punto de corte muestran S: 0.80 (IC95% 0.72-0.86) y E 0.64 (IC95% 0.46-0.79). Con lo cual se considera que valores menores de 20ppb no excluyen completamente el diagnóstico, y se requiere mantener la correlación clínica y seguimiento del paciente.

Certainty of the evidence of test accuracy What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Certainty of the evidence of test's effects What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Certainty of the evidence of management's effects What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Certainty of the evidence of test result/management How certain is the link between test results and management decisions?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Certainty of effects What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		No se identificaron estudios que consideraran las preferencias de los pacientes, en general se considera que la prueba de FeNO es de bajo riesgo de incomodidad o insatisfacción para el paciente.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		<p>La FeNo es una prueba no invasiva, sencilla de realizar que no implica riesgos graves para el paciente,</p>
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES <p>Se desconoce la certeza de la evidencia de los recursos necesarios para la prueba Se consideran moderados los costos en relacion adquisicion de equipos e insumos</p>
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES <p>No hay estudios en relación con el impacto sobre la equidad en la implementación de la prueba. Las guías GINA plantean como una necesidad la priorización de las pruebas de función pulmonar para evidenciar la hiperreactividad bronquial en países de medianos y bajos recursos, pero no se discute sobre la FeNO</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		los costos de los equipos e insumos limitan su factibilidad, en general se considera la FeNO como una prueba factible de gran importancia en la valoración de los pacientes asmáticos.

RESUMEN DE JUICIOS

PROBLEM	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
TEST ACCURACY	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST ACCURACY	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
CERTAINTY OF EFFECTS	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

Pregunta 2. En pacientes adultos con diagnóstico de asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir control de la enfermedad?

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Uno de los objetivos esenciales en el abordaje de manejo de un paciente con asma es lograr su control(25), contar con un biomarcador que permita correlacionar el estado de control de la enfermedad clínico e inflamatorio es esencial(18). En guías de practica clínica GINA y GEMA se recomienda la medición del estado de control de la enfermedad a través de un modelo estandarizado : preguntas o cuestionario(1,25).	
Test accuracy How accurate is the test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very inaccurate <input checked="" type="radio"/> Inaccurate <input type="radio"/> Accurate <input type="radio"/> Very accurate <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Se observo un tendencia en los valores de la FeNO y el estado de control de la enfermedad en los estudios seleccionados , cada estudio presenta variabilidad en los intervalos de confianza y significancia estadística.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	La evidencia encontrada es heterogénea , con la información encontrada no es posible recomendar el uso de la FeNO con un punto de corte para determinar el control de la enfermedad.	
Certainty of the evidence of test accuracy What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?		

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	Teniendo en cuenta la variabilidad en las variables de exposición y los resultados encontrados se considera muy baja la calidad de la evidencia encontrada.	
Certainty of the evidence of test's effects What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	El estado de control es una variable importante para los pacientes en relación con su calidad de vida (26). Se considera para los pacientes el desenlace de control de la enfermedad es importante.	
Certainty of the evidence of management's effects What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Certainty of the evidence of test result/management How certain is the link between test results and management decisions?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	Si bien el control de la enfermedad es un desenlace importante para los pacientes al estar relacionado con su calidad de vida, con la información encontrada, en relación con la FeNO, se considera que realizar la medición no genera un beneficio adicional para el paciente para evaluar el control de su enfermedad	
Certainty of effects What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input checked="" type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>La FeNO es una intervención que requiere equipo e insumos no disponibles de manera generalizada en centros de atención de pacientes respiratorios, en relación a la información encontrada no es posible evaluar su costoefectividad para evaluar el control de la enfermedad.</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies 		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>No hay estudios en relación con el impacto sobre la equidad en la implementación de la prueba</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Teniendo en cuenta la información recolectada, no se considera aceptable realizar la FeNO para evaluar estado de control de la enfermedad</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Si es factible realizar la medición, sin embargo se considera en relación con la información encontrada que no hay un valor adicional en realizar la media de la FeNO para definir el estado de control del asma.</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

PROBLEM	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

Pregunta 3. En pacientes con asma ¿Cuál es el desempeño de la FeNO para predecir exacerbaciones?

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, et al. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up. Clin Exp Allergy. 2018;48(9):1137-46. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma. Clin Exp Allergy. 2014;44(2):212-21. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. Clin Transl Allergy [Internet]. 2019;9(1):1-18. Available from: https://doi.org/10.1186/s13601-019-0282-7 Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. Lancet Respir Med [Internet]. 2021;9(10):1165-73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00124-7 Semprini R, Williams M, Semprini A, McDouall A, Fingleton J, Holweg C, et al. Type 2 Biomarkers and Prediction of Future Exacerbations and Lung Function Decline in Adult Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018;6(6):1982-1988.e1. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.03.004	Las exacerbaciones representan un desenlace crítico en la evaluación de intervenciones farmacológicas y seguimiento, impactan en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con asma. Generando adicionalmente un alto costo en los recursos de salud.
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		<p>Se presenta una relación estadísticamente significativa en relación con los niveles basales de la FeNO y el riesgo de exacerbación en los estudios seleccionados.</p> <p>Los pacientes con FeNO basal de 50 ppb o más tuvieron una tasa de exacerbaciones 1,54 veces mayor que pacientes con FeNO de menos de 25 ppb, y en pacientes con FeNO inicial de 25 a <50 ppb presentaron una tasa de exacerbación 1,33 veces mayor que los pacientes con FeNO de menos de 25 ppb.</p> <p>Esta relación entre el FeNO y el riesgo de exacerbaciones, le proporciona importancia a la prueba en la evaluación inicial y seguimiento a intervenciones farmacológicas antiinflamatorias.</p>
---	--	---

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		<p>Se considera la FeNO no invasivo, la posibilidad de predecir un mayor riesgo de exaerbaciones se espera contribuya a optimizar el manejo antiinflamatorio y disminuir este riesgo.</p>

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Certainty of evidence of required resources
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies		<p>No se identificaron estudios de costo-efectividad en relación con una estrategia de diagnóstico para asma que incluya la FeNO.</p> <p>Se considera que la disponibilidad los equipos e insumos para realizar la prueba generan una limitación para su implementación</p>

Cost effectiveness
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
--------	----------------------------	-----------------------------

<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		Probablemnte si, el acceso al aprueba limita su factibilidad, en general se considera la FeNO como una prueba factible de gran importancia en la valoración de los pacientes asmáticos

RESUMEN DE JUICIOS

PROBLEM	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	---	---

Pregunta 4. En pacientes con diagnóstico de asma, ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para guiar el tratamiento farmacológico con corticoides inhalados?

EVALUACIÓN

Problem		
Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Wang K, Verbakel JY, Oke J, Fleming-Nouri A, Brewin J, Roberts N, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: A systematic review and individual patient data meta-analysis. Eur Respir J [Internet]. 2020;55(5). Available from: http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02150-2019</p> <p>Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, Chang AB. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): A systematic review and meta-analysis. Thorax. 2018;73(12):1110-9.</p>	<p>Los CI representan uno de los componentes mas importantes en el manejo de el asma, son considerados medicamentos controladores , y uso regular ha demostrado disminuir exacerbaciones y mantener la función pulmonar de los pacientes. no obstante esta sujeto a efectos secundarios como mayor riesgo de candidiasis orofaríngea, riesgo de infecciones pulmonares.</p> <p>Con lo cual poder tener al paciente con la menor dosis requerida sin aumentar el riesgo de exacerbaciones y manteniendo el control de la enfermedad es de especial interés.</p> <p>En las guías actuales de manejo se plantea el tratamiento del asma de manera escalonada, sin embargo no se dan pauta en relación a como se debe realizar, el uso de la FeNO como biomarcador inflamatorio en este contexto es de gran utilidad.</p>
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		<p>En la evidencia encontrada, la FENO es útil en la predicción de respuesta al corticoide inhalado (CI) en los pacientes con asma y su medición facilita el abordaje seguro de escalonamiento o descanolamiento en la terapia con CI. Lo cual contribuye a un tratamiento coherente con el estado inflamatorio de la enfermedad y seguro al disminuir dosis de los CI, lo cual plantea una relación de beneficio al tomar la prueba, teniendo en cuenta el bajo riesgo de lesión o daño de la misma.</p> <p>La tasa de exacerbaciones en el grupo de estrategia FeNO fue significativamente menor que los controles en los estudios de adultos (RR 0,59 IC del 95% 0,45 a 0,76)</p>
---	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 		

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies 		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		Probablemnte si, el acceso al aprueba limita su factibilidad, en general se considera la FeNO como una prueba factible de gran importancia en la valoración de los pacientes asmáticos

RESUMEN DE JUICIOS

PROBLEM	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

Pregunta 5. En pacientes con diagnóstico de asma grave ¿Cuál es la utilidad de la FeNO para monitorizar la respuesta a tratamiento farmacológico con terapia biológica?

EVALUACIÓN

Problem Is the problem a priority?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>El manejo del asma grave ha cambiado de manera importante en los últimos años con la introducción de la terapia biológica o medicamentos de la familia de los anticuerpos monoclonales(13). Todos estos medicamentos tienen diferentes objetivos terapéuticos en la vía inflamatoria th2, con lo cual pueden variar de manera importante los niveles de la FeNO (30). La evaluación de los fenotipos inflamatorios en asma ha tomado especial interés en la última década, al poder tener rasgos clínicos e inflamatorios susceptibles de terapias específicas en el contexto actual de medicina de precisión(30,31). La evidencia actual de registros clínicos ha mostrado una importante variabilidad y sobreposición de biomarcadores como valores de IgE total, Eosinófilos en esputo y FeNO(31). Con lo cual se considera en el momento una prioridad en investigación la caracterización de los fenotipos clínicos.</p>	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>La información encontrada es contradictoria en relación al uso de la FeNO, varía en relación al medicamento evaluado, lo cual puede estar correlacionado con los objetivos terapéuticos inflamatorios de cada fármaco(30).</p> <p>o Omalizumab: Se registró una disminución del 53% de las exacerbaciones (IC95% 37-70 p 0.001) en el grupo de omalizumab cuando el FeNO al inicio era mayor 19.5.</p> <p>o Dupilumab : El uso combinado de FeNO>25 y eosinófilos>150 predice una mejor respuesta al medicamento</p> <p>Mepolizumab y Benralizumab: Los resultados son contradictorios si el uso de la FeNO predice una mejor respuesta</p>	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>En el escenario del asma grave es muy importante la evaluación del paciente, una vez se considera requiere terapia biológica su elección es esencial para poder tener mejores resultados clínicos(30). El poder tener marcadores clínicos y biomarcadores que contribuyan a evaluar cual paciente puede tener mejor respuesta a un medicamento específico es de especial interés, con el riesgo si el biomarcador no es preciso se puedan generar una mayor carga de tratamiento.</p> <p>Evidencia actual de registros de pacientes presentan una importante sobreposición de estos biomarcadores(31).</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>No fue posible determinar un tabla de resumen global puesto que los datos disponibles no permitieron sintetizar y elaborar una tabla de evidencia. Sin embargo, con los datos obtenidos del subanálisis del ensayo clínico EXTRA para omalizumab(26), el cual fue calificado de bajo riesgo de sesgo, se considero determinar la certeza en la evidencia y realizar una recomendación.</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>JUICIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>JUICIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Las guías actuales de manejo del asma grave, indican realizar evaluación de biomarcadores: eosinófilos periférico, FeNO, IgE total para poder caracterizar el perfil inflamatorio del paciente y definir su plan de manejo(13). Así mismo la utilidad de la FeNO en los otros escenarios clínicos como diagnóstico, pronóstico -riesgo de exacerbación, contribuyen a fortalecer su uso.</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
<p>JUICIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>No se encontró información o estudios específicos en relación con la rentabilidad de la FeNO para evaluar los fenotipos clínicos y la evaluación de los medicamentos. Sin embargo, es una recomendación en las guías de manejo de asma grave la medición de los biomarcadores y definir el estado inflamatorio del paciente(13).</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
<p>JUICIO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Actualmente, es necesario la medición de los biomarcadores en pacientes con asma grave para poder definir el perfil inflamatorio y la necesidad de terapia biológica(30). Con lo cual se ha recomendado remisión de los pacientes a centros de referencia con la disponibilidad de equipos e insumos para medir la FeNO(14)</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>JUICIO</p>	<p>EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN</p>	<p>CONSIDERACIONES ADICIONALES</p>

<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies		
Equity What would be the impact on health equity?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	En general se considera la FeNO como una prueba factible de gran importancia en la valoración de los pacientes asmáticos graves(13).	

RESUMEN DE JUICIOS

PROBLEM	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONES

Recommendation

En pacientes con asma grave, se sugiere el uso de la FeNO para el monitoreo de la terapia con omalizumab, **Condicional**