

PROTOCOLO PARA LA MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FENO)

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 1 de 2121
Comité de Enfermería de la SEAIC		

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 2 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

CONTENIDO

1. TÍTULO Y DEFINICIÓN

1.1 Título

1.2 Definición e Indicaciones

1.2.1 Indicaciones de la Medición Fracción Exhalada de Óxido Nítrico

1.2.2 Contraindicaciones de la Medición Fracción Exhalada de Óxido Nítrico

2. OBJETIVO DEL PROTOCOLO

3. EQUIPO HUMANO NECESARIO

4. MATERIAL NECESARIO

4.1 Equipo con Sensor de Quimioluminiscencia

4.2 Equipo con Sensor Electroquímico

5. PROCEDIMIENTO

5.1 Actividades de Valoración

5.2 Actividades de Formación y/o Información

5.3 Actividades de Intervención

5.3.1 Preparación del Equipo

5.3.2 Procedimiento

5.4 Actividades de Evaluación

5.4.1 Interpretación de Resultados

6. BIBLIOGRAFÍA

7. AUTORES

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 3 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

1. TÍTULO Y DEFINICIÓN

1.1 TÍTULO

PROTOCOLO PARA LA MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)

1.2 DEFINICIÓN E INDICACIONES

El asma es una enfermedad heterogénea, crónica e inflamatoria de las vías respiratorias, en la que 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, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente y que incluye diferentes fenotipos clínicos.⁽¹⁾

Una de las pruebas diagnósticas del asma es la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).⁽¹⁾

La medición del FeNO identifica la inflamación eosinofílica y alérgica bronquial y la activación de la vía de la IL4-IL13 (moléculas inflamatorias implicadas en el asma)⁽²⁾, en el fenotipo clínico Th2, definido principalmente por la presencia de eosinófilos en sangre y esputo, altos niveles de FeNO y niveles séricos elevados de otros biomarcadores como pueden ser la periostina y la inmunoglobulina E.^(3,4)

Es una prueba precisa y reproducible⁽⁵⁾, no invasiva, sencilla en su realización, con resultados inmediatos y un coste razonable⁽²⁾. Se utiliza habitualmente en la atención especializada del asma aunque el posicionamiento de las principales guías del asma (GINA /GEMA) sobre su utilidad como biomarcador es dispar o controvertido^(1,6,7). La literatura consultada en este aspecto nos ofrece opiniones diferentes, como revisiones sistemáticas publicadas recientemente, que han analizado su eficacia con resultados favorables para su uso en el diagnóstico de la enfermedad y para su control cuando la medición del FeNO se acompaña de la frecuencia de agudizaciones y los valores espirométricos⁽²⁾, y otras que indican que es de gran utilidad en la práctica clínica del paciente asmático.⁽⁸⁾

El óxido nítrico es un gas lipofílico, que se clasifica dentro de los radicales libres. Al tratarse de un gas puede ser medido en el aire exhalado.⁽⁹⁾

Existen tres tipos de NO sintasa: 2 de ellas constitutivas (neuronal y endotelial) y una inducible (iNOS). La última se expresa en condiciones fisiológicas de forma muy discreta y está involucrada en el aumento de la síntesis de NO en las vías respiratorias de los pacientes en determinadas circunstancias que se detallarán posteriormente. En el pulmón, el NO a concentraciones elevadas actúa como mediador del proceso inflamatorio. Desempeña un papel fundamental como mensajero biológico en la fisiología de varios órganos y es un mediador en la fisiopatología de diferentes

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
Comité de Enfermería de la SEAIC		Página: 4 de 21

enfermedades. La expresión de iNOS es inducida en varios tipos celulares del sistema inmune en respuesta a mediadores inflamatorios como citoquinas o endotoxinas y se asocia a una gran variedad de enfermedades inflamatorias como el asma, EPOC o infecciones respiratorias de origen viral.⁽⁹⁾

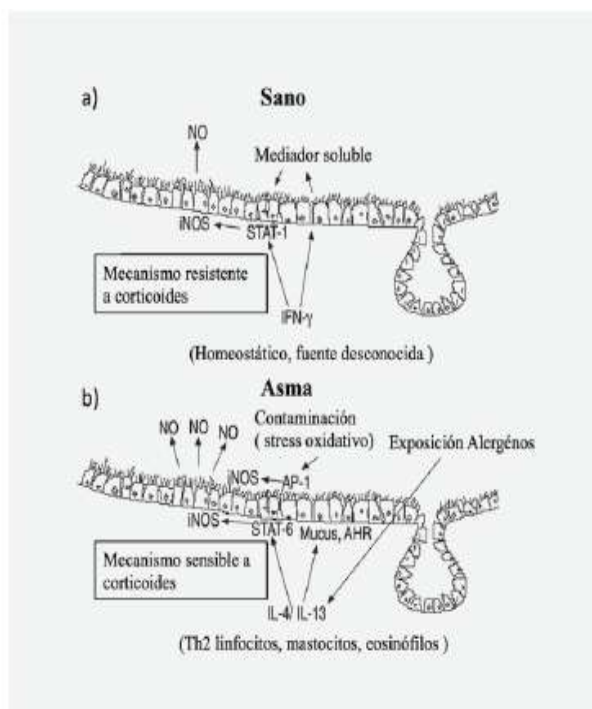


Figura 1. Regulación de la expresión de iNOS en el epitelio bronquial en:

- Sujeto sano: IFN- γ estimula la expresión continua de STAT-1 por medio de un mediador soluble no identificado (candidato INF B) y aumenta la transcripción para gen iNOS
- Sujeto con asma bronquial: la exposición a alérgenos activa Th2, aumenta IL-4 e IL-13 que estimulan la expresión continua de STAT-6 y aumenta la expresión para gen iNOS por medio de IFN- γ

iNOS: enzima Óxido Nítrico Sintetasa inducible; **AP:** proteína activadora; **STAT:** transductor de señal y activador de la transcripción; **IL:** Interleuquina; **IFN:** Interferón; **AHR:** Hiperreactividad bronquial.

Adaptado de K-Alving y A. Matinivshi. Eur Respir Monograph (2010) 49:1-31.

1.2.1 Indicaciones de la Medición Fracción Exhalada de Óxido Nítrico

Aunque, en la actualidad, la utilidad de la medición de FeNO como biomarcador que ayude a predecir la gravedad, la evolución y la respuesta a los tratamientos en asma es controvertida,^(1,4,5) sus principales indicaciones son:

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 5 de 21
Comité de Enfermería de la SEaIC		

- **Diagnóstico de asma**

La medición del FeNO no se debe usar de forma aislada, sino que forma parte de la evaluación del paciente asmático en conjunción con la clínica, [otras pruebas de función pulmonar](#), [la valoración del cumplimiento del tratamiento prescrito](#) y [las comorbilidades](#).⁽⁹⁾

En el consenso de expertos del Asma Meeting Point de 2017, el 95% de los encuestados consideraron que la medición del FeNO puede ser una exploración complementaria para el diagnóstico de asma en pacientes sintomáticos y con espirometría no concluyente.⁽²⁾ La utilidad del FeNO en el diagnóstico de asma es aceptada por muchos autores, tanto en la edad adulta como en la pediátrica, presentando una alta sensibilidad y especificidad.^(9,10)

En [los pacientes adultos \(≥18 años\)](#) con sospecha de asma, en quienes el diagnóstico no se establece basándose en la espirometría inicial combinada con pruebas de reversibilidad broncodilatadora, se sugiere medir la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) como parte del estudio diagnóstico (calidad de evidencia moderada).


- **Identificación de fenotipo de asma T2.**

La medición del FeNO identifica la inflamación eosinofílica y alérgica bronquial y la activación de la vía de la IL4-IL13 (moléculas inflamatorias implicadas en el asma).^(1,2,3,10)

FENOTIPOS DE ASMA GRAVE			
Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab Tezepelumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab Tezepelumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina Tezepelumab Termoplastia

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla 1. Adaptada de Gema 5.3

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 6 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

- **Diagnóstico de solapamiento de ACO (asma con EPOC)**

Los pacientes con EPOC y reversibilidad al flujo aéreo muestran valores de FeNO significativamente más altos que otros fenotipos de EPOC.⁽⁹⁾

- **Identificación de eosinofilia en esputo y sangre**

Niveles de FeNO altos se asocian a un alto grado de inflamación bronquial y a la presencia de eosinofilia en esputo y en sangre.^(9,10,11)

- **Evaluación de la adhesión y eficacia al tratamiento con Glucocorticoides Inhalados (GCI)**

La medición del FeNO puede ayudar en la monitorización de la adhesión y eficacia del tratamiento con GCI. Niveles persistentemente altos pueden indicar una falta de adherencia, sobre todo si previamente se ha objetivado una disminución al tratamiento con GCI^(2,10) ya que existe una clara relación dependiente entre los corticosteroides administrados y la reducción del nivel de la FeNO.^(5,11)

- **Predicción de respuesta y optimización de la dosis de GCI.**

El FeNO identifica a los pacientes respondedores al tratamiento con más precisión que la espirometría o la variabilidad del PEF.^(5,9)

En cuanto a las mujeres embarazadas, el uso de un algoritmo basado en la medición de FeNO para ajustar el tratamiento inhalado, condujo a algunas mejoras de las puntuaciones de calidad de vida, así como a un uso más frecuente de GCI y agonistas β de acción prolongada, y un uso menos frecuente de agonistas β de acción corta, en un estudio que incluyó a 200 mujeres. El algoritmo basado en la medición de FeNO se asoció con menos bebés con episodios recurrentes de bronquiolitis en su primer año de vida y una tendencia a menos episodios de crup (inflamación cuerdas vocales y tráquea).⁽¹²⁾

En el caso del uso de corticoides sistémicos, la medición del FeNO en embarazadas, identifica la necesidad de tratamiento de estos fármacos.⁽¹³⁾ Ajustar el tratamiento del asma en función de la inflamación de las vías respiratorias en lugar de los síntomas reduce la tasa de exacerbaciones en un 50 %.

- **Predicción de las exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar**

La presencia de unos niveles altos de FeNO tiende a predecir una crisis de asma y la pérdida de control. Si además el paciente presenta un aumento de eosinófilos en sangre la utilidad del FeNO como predictor de la pérdida de control es aún mayor.⁽⁹⁾

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 7 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

- **Identificación pacientes respondedores a tratamiento biológico en asma grave no controlada**

Ver apartado Interpretación de Resultados


1.2.2 Contraindicaciones de la Medición Fracción Exhalada de Óxido Nítrico

En cuanto a las contraindicaciones, la realización de la medición de FeNO no se recomienda en pacientes con déficit cognitivo y en pacientes que no puedan realizar la maniobra.⁽¹¹⁾

Existen diferentes factores y condiciones clínicas que pueden afectar o producir cambios en las concentraciones de FeNO,^(5,11) por lo que es importante evaluar al paciente antes de la realización de la prueba.

En la siguiente tabla se recogen aquellas situaciones en las que se produce un incremento/descenso de la fracción exhalada de Óxido Nítrico.

FeNO elevado /Aumento FeNO	FeNO disminuido /Disminución FeNO
<ul style="list-style-type: none"> - Asma - Atopia (rinitis alérgica y eccema) - Broncoconstricción inducida por ejercicio - Bronquitis crónica - Bronquitis eosinofílica - Cáncer pulmonar primario - Cirrosis hepática - Dieta rica en nitratos: verduras (apio, lechuga y espinaca), frutas, carnes curadas, pescado, productos lácteos, cervezas y cereales - Consumo cafeína - EPOC - Esclerosis sistémica - Fibrosis quística - Infección por tuberculosis - Infección viral de las vías aéreas - Lupus eritematoso sistémico - Neumonitis por hipersensibilidad - Sarcoidosis pulmonar - Tos - Uso de broncodilatadores 	<ul style="list-style-type: none"> - Alta ingesta de alcohol, fructosa, lípidos - Alteración del calibre de las vías respiratorias - Altitud - Ejercicio 30 min antes de la prueba - Hemorragia alveolar - Hipertensión pulmonar - Insuficiencia cardíaca - Obesidad - Obstrucción bronquial - Pruebas espirométricas previas - Síndrome de discinesia ciliar primaria - Tabaquismo - Tratamiento con corticoesteroides inhalados (ICS) o anticuerpos anti-interleucina (IL4/receptor-α de IL13) - VIH

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 8 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

2. OBJETIVO DEL PROTOCOLO

- Estandarizar los criterios de actuación en la realización de la medición de la fracción exhalada de Óxido Nítrico, incorporando la mejor evidencia disponible.
- Reducir la variabilidad diagnóstica en la actividad asistencial de los profesionales de enfermería, con la incorporación continua de protocolos bien diseñados y que sean susceptibles de evaluaciones periódicas, para evitar y/o corregir las posibles desviaciones durante la práctica diaria.
- Garantizar los derechos del usuario en cuanto a la seguridad.

3. EQUIPO HUMANO NECESARIO⁽⁹⁾


El personal que realizará el procedimiento ha de tener:

- Titulación de diplomatura o grado en enfermería
- Experiencia en la realización de técnicas de medición de función pulmonar, en la calibración de los equipos que se van a utilizar y en la representación gráfica de señales.
- Entrenamiento previo en un centro con experiencia.
- Conocimientos de indicaciones y limitaciones del procedimiento.
- Habilidades comunicativas para explicar al paciente el procedimiento.
- Capacidad para solucionar posibles problemas técnicos.

4. MATERIAL NECESARIO

Aunque la primera medición de NO en humanos se llevó a cabo en la década de los 90, durante estos primeros años su uso se limitó al ámbito de la investigación. Pero desde hace más de 20 años se han desarrollado diferentes dispositivos que permiten medir la FeNO expresándose en partes por billón (ppb).

Hoy en día existen básicamente 2 tipos de equipos con los que se puede realizar la medición de la fracción exhalada del Óxido Nítrico.⁽⁹⁾

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
Comité de Enfermería de la SEAIC		Página: 9 de 21

4.1 Equipo con sensor de quimioluminiscencia

La quimioluminiscencia es la propiedad de algunas sustancias químicas para emitir luz. Podemos encontrar equipos de quimioluminiscencia estacionarios como NOA280i® y NA623NP®.

Entre sus ventajas encontramos que son altamente receptivos, sensibles y específicos para mediciones de óxido nítrico. Y sus desventajas, que son caros, voluminosos y no portátiles y requieren calibración frecuente.

La precisión de estos equipos es de +/- 1 y el margen de lectura varía entre 0-500 ppb.⁽⁹⁾

En general los componentes de estos equipos son:

- Analizador de NO basado en el principio de quimioluminiscencia
- Tubuladura y pieza bucal con filtro antimicrobiano incorporado para realizar la maniobra de espiración.
- Instrumentación para realizar la medición de la presión bucal.
- Módulo visualizador de biorretroalimentación.
- Ordenador con software visual que ayude al paciente la comprensión del procedimiento mediante dibujos, sonidos o luces entre otros.
- Con estos equipos la impresión de los resultados debe incluir los valores de FeNO, presión bucal y concentración de CO2 espirado, así como sus gráficas correspondientes.



Figura 2: NOA280i <https://www.biogen.es/es/analizador-oxido-nitrico/21262-analizador-oxido-nitrico-para-muestras-liquidadas-noa-280ml.html>

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 10 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

4.2 Equipo con sensor electroquímico

Podemos encontrar analizadores electroquímicos portátiles como NIOX MINO®, NIOX VERO® y NObreath®.⁽¹⁴⁾

NIOX VERO® es más novedoso que NIOX MINO, son producidos por el mismo fabricante y el primero ha reemplazado al segundo.

Se ha investigado poco sobre si estos tres dispositivos pueden ser comparables entre sí. Además, sigue siendo discutible si los niveles de FeNO obtenidos por estos analizadores portátiles son equivalentes a los medidos por analizadores de quimioluminiscencia estacionarios.

Los analizadores electroquímicos portátiles están validados para mediciones de FeNO. Entre sus ventajas encontramos que son pequeños, fáciles de usar, relativamente económicos y presentan bajo coste de funcionamiento.⁽¹⁴⁾

Sus componentes básicos son:

- Analizador de NO a partir de una reacción electroquímica.
- Sensor lumínico y acústico que facilita y asegura el flujo espiratorio.
- Filtro antiviral y antibacteriano.
- Tarjeta digital para guardar los resultados del paciente.

La precisión de este equipo es menor al 3% en determinaciones inferiores a 30 ppb y menor al 10% en valores mayores de 30 ppb. El margen de lectura varía entre 5-300 ppb.⁽¹⁴⁾



Figura 3: NIOXMINO <https://pdf.medicaexpo.com/pdf/aerocrine/niox-mino-brochure/85229-103071.html>


	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 11 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		




Figura 4: NIOX VERO® (Imágenes de elaboración propia)



Figura 5: NObreath® <https://www.medicalexpo.es/prod/bedfont-scientific/product-67743-877651.html>


Comparando equipos de quimioluminiscencia y electroquímicos encontramos que, según un estudio observacional, en el que se compararon los diferentes dispositivos y siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS) y de la *European Respiratory Society* (ERS), se determinó que los niveles de FeNO obtenidos por analizadores electroquímicos portátiles fueron más variables en comparación con los medidos por un analizador de quimioluminiscencia estacionario. Hubo diferencias significativas en niveles de FeNO medidos por dispositivos de diferentes fabricantes (NA623NP®, NObreath® y NIOX MINO®), especialmente cuando los niveles de FeNO eran ≥ 25 ppb; mientras que los niveles de FeNO medidos por los del mismo fabricante (NIOX MINO® y NIOX VERO®) eran similares.

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 12 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

Es probable que los analizadores de quimioluminiscencia estacionarios sean más precisos que los analizadores electroquímicos portátiles.

Las causas de las diferencias en los niveles de FeNO entre analizadores electroquímicos y analizadores de quimioluminiscencia siguen sin estar totalmente identificadas. Sin embargo, podrían explicarse, al menos en parte, por:

- Diferentes principios de medición.
- Diferentes concentraciones de gas de calibración recomendado por cada fabricante.
- Diferencias en los rangos de medición.
- Variaciones en la presión orofaríngea.
- Variaciones en el tiempo de exhalación y niveles de meseta de FeNO registrados por cada analizador.

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 13 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

Comparación de dispositivos de medición de FeNO

	NA623NP®	NO breath	NIOX MINO	NIOX VERO
Rango de medición (ppb)		5-300	5-300	5-300
Principio	Quimioluminiscencia	Electroquímico	Electroquímico	Electroquímico
Exactitud	<50 ppb:±2.5 ppb >50 ppb:±5 %	<50 ppb:±5 ppb >50 ppb:±10 %	<50 ppb:±5 ppb >50 ppb:±10 %	<50 ppb:±5 ppb >50 ppb:±10 %
Calibración en el sitio	Si	No	No	No
Intervalo calibración	Una vez por semana	Una vez al año en el distribuidor	Dispositivo desechable (3 años)	Dispositivo desechable (5 años)
Dimensión (cm)	20 x 40 x 40	15 x 9 x 5	24 x x13 x 10	19 x 15 x 4
Peso (Kg)	20	0.4	0.8	1

Tabla 2: Comparación de dispositivos de medición de FeNO. Adaptada de Ref. 14

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 14 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

5. PROCEDIMIENTO

5.1 Actividades de Valoración

- Confirmar la identificación del paciente.
- Identificación de los profesionales sanitarios que intervienen en el procedimiento.
- Comprobar que se ha proporcionado al paciente información adecuada sobre el procedimiento a realizar.
- Determinar el conocimiento que el paciente tiene sobre el procedimiento a realizar, así como el grado de temor o ansiedad que pudiera manifestar.
- Comprobar el buen funcionamiento del equipo que va a ser utilizado.

5.2 Actividades de Formación y/o Información

- Determinar el nivel de comprensión que tiene el paciente sobre el procedimiento a realizar.
- Informar al paciente de la técnica que vamos a realizar, para ello utilizaremos un lenguaje acorde a su nivel cultural / intelectual.
- Escucha activa ante ruegos y preguntas del paciente.

5.3 Actividades de Intervención

Para la realización de la medición de FeNO debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Dada la fuerte influencia de los ICS sobre el nivel de FeNO, siempre que sea posible, es mejor medirlo cuando los pacientes no hayan tomado ICS.⁽¹⁵⁾
En caso de no haberlos suspendido, se ha de registrar el uso tanto de esteroides inhalados como de antileucotrienos, ya que, como se ha mencionado anteriormente, disminuyen los valores de FeNO.
- Evitar el tabaquismo, consumo de alimentos ricos en nitratos, bebidas con cafeína y agua al menos 2 horas antes de la prueba.⁽⁹⁾
- Realizar la medición dos horas después de la última ingesta.⁽¹⁶⁾
- Evitar ejercicio físico 30 minutos antes de la prueba.^(9,11)

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 15 de 21
Comité de Enfermería de la SEaIC		

- Realizar la prueba antes de otras exploraciones de función pulmonar (como espirometría o pletismografía). Las maniobras de espiración repetidas disminuyen los valores de la FeNO.⁽¹¹⁾
- El ritmo circadiano tiene efecto sobre la medición de FeNO. Los valores suelen ser menores por la mañana, y por esto se recomienda que las mediciones en un mismo paciente sean realizadas a horas similares^(9,11)
- Recoger en la historia clínica la presencia de un proceso respiratorio infeccioso agudo.⁽¹⁶⁾

5.3.1 Preparación del equipo⁽¹⁵⁾

El equipo de quimioluminiscencia requiere una calibración de NO a 0 ppb antes de cada prueba, comprobación diaria de circuitos, la calibración de la bombona de NO cada 2 semanas, un cambio de filtros mensual y del depurador cada 6 meses.

El equipo electroquímico no necesita una calibración diaria previa a la realización de las mediciones; se seguirán las recomendaciones del fabricante en cuanto a los controles de los sensores.

5.3.2 Procedimiento

El procedimiento se puede realizar siguiendo dos técnicas:

- **On line:** Técnica en tiempo real.
- **Off line:** Técnica con espiración en una bolsa impermeable para recolección de gases y posterior análisis.⁽¹⁰⁾

Los pasos que se deben seguir en la realización del procedimiento son:

- Colocar al paciente en posición sentado con la espalda recta y de cara a la pantalla del dispositivo de FeNO u ordenador⁽¹⁷⁾
- Solicitar al paciente que realice una espiración profunda previa a la realización de la prueba.⁽⁹⁾
- Colocar la boquilla en el medidor de FeNO.⁽⁹⁾ El paciente puede sujetar con las manos el analizador portátil.⁽¹⁷⁾

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 16 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

- No utilizar pinza nasal.⁽¹⁶⁾
- Una vez la boquilla en la boca del paciente, éste realizará una inspiración hasta su capacidad pulmonar total, seguida de una espiración de unos 6-10 segundos (controlada a través de la pantalla del dispositivo u ordenador). En caso de niños, la espiración ha de ser de al menos 6 segundos en niños mayores de 12 años y de 4 segundos en niños menores de esta edad.⁽¹⁷⁾
- Dependiendo del equipo utilizado, esta inspiración profunda, se realizará desde el aire ambiente (equipo de quimioluminiscencia) o bien desde el interior del equipo (equipo electroquímico).⁽¹⁶⁾
- A continuación, se procederá de forma inmediata a la espiración (contener la respiración podría afectar al resultado final). Esta espiración se hará a un flujo constante (50 ml/s), durante 10 segundos y contra una presión positiva entre 5 y 20 cm de H₂O, lo que elevará el velo del paladar y aislará las fosas nasales del resto de la vía aérea. Para ello, el equipo mostrará algún tipo de indicador visual o de señal lumínica sonora que permita al paciente realizar la maniobra correctamente.⁽¹⁶⁾
- El procedimiento se repetirá 3 veces para garantizar la reproducibilidad y se registrará el resultados en ppb.⁽⁹⁾
- Se realizarán un máximo de seis maniobras con un tiempo mínimo de descanso entre ellas de 30 segundos, para obtener al menos dos reproducibles (con una diferencia menor de un 10%). Se expresará el resultado como la media de esas dos maniobras.⁽¹⁶⁾

5.4 ACTIVIDADES DE EVALUACIÓN

5.4.1 Interpretación de los resultados

El punto de corte recomendado para el diagnóstico de asma, recientemente se ha establecido en > 40 ppb en adultos que no estén tomando glucocorticoides.^(1,8)

Este valor alcanza una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de asma en los pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido.

Sin embargo, un valor normal de FeNO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas.

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 17 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

- **Diagnóstico de asma.**

Concretamente, la guía GEMA 5.3 considera el punto de corte en un valor de FeNO ≥ 40 ppb en adultos, no fumadores y que no estén tomando glucocorticoides inhalados.⁽¹⁾

La revisión sistemática de Karrasch (2017),⁽¹⁸⁾ establece que un punto de corte ≥ 50 ppb tiene un alto valor predictivo, tanto para el diagnóstico de asma como para determinar la respuesta a los GCI.

Un valor de corte de 50 ppb tiene una especificidad alta, cercana al 90% y respalda el diagnóstico de asma.

Un valor de FeNO < 40 ppb no descarta asma y de manera similar, los niveles elevados de FeNO por sí solos no definen el diagnóstico de asma.⁽¹⁹⁾

Es preciso conocer el mejor valor personal y tomar las decisiones terapéuticas en función de las variaciones respecto a ese valor óptimo.

La medida de FeNO también permite evaluar el grado de inflamación bronquial en el niño, aunque su medición en los más pequeños no es relevante para predecir el diagnóstico de asma en la edad escolar.

En el niño no existe un consenso en los puntos de corte para el diagnóstico de asma.⁽¹⁰⁾

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

Tabla 3. Adaptada de Ref. 10

Estudios poblacionales han establecido puntos de corte bastante similares a los propuestos por la ATS, considerándose positivos en niños por encima de 35 ppb. En cuanto a su utilidad en el seguimiento y ajuste del tratamiento, no se ha podido demostrar sus beneficios de forma generalizada.

La medición de FeNO se puede determinar en el niño pequeño mediante la técnica de respiración múltiple, habiendo establecido valores de referencia entre 1 y 5 años. En esta franja, aunque algún estudio ha observado una asociación entre niveles altos de FeNO y el riesgo de asma, tal correlación está por determinar. De forma genérica, no hay pruebas consistentes para recomendar el uso rutinario de la medición de FeNO en el seguimiento de los niños con asma, reservándose su utilización al ámbito de la

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 18 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

consulta especializada. Su uso para ajustar el tratamiento ha de ser complementario a la evaluación clínica y funcional, y en ningún caso habrá de valorarse de forma aislada.⁽¹⁾

- **Predicción de respuesta y optimización de la dosis de GCI.**

Diferente literatura nos indica que unos niveles de corte de 30 ppb ayudan a predecir la respuesta a un incremento de dosis de GCI en pacientes con asma grave y permite evitar una sobredosificación.⁽⁴⁾ Asimismo, un FeNO mayor de 47 ppb en pacientes con asma adultos previo al tratamiento con GCI se asocia a buena respuesta clínica en síntomas y en función pulmonar. En niños el punto de corte de entre 25-35 ppb predice una buena respuesta al tratamiento con GCI y un buen control del asma a los 3 meses.⁽¹⁰⁾


Tal y como se ha mencionado con anterioridad, el tratamiento con glucocorticoides inhalados reduce la concentración de FeNO, por lo que su medición puede ser un factor predictor de respuesta al uso de los mismos.⁽¹⁾

- **Predicción de exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar**

En niños un FeNO >49 ppb a las 4 semanas de suspensión del tratamiento con GCI predice recaída del asma con una sensibilidad del 71% y especificidad del 93%.^(5,10)


- **Identificación de pacientes respondedores a tratamiento biológico en asma grave no controlada**

En relación al tratamiento con fármacos biológicos, el uso de dupilumab (anticuerpo monoclonal antireceptor para IL-4, IL-13) ha demostrado una buena respuesta en pacientes con un FeNO >25 ppb y un alto contaje de eosinófilos en sangre (≥ 150).^(7,9,10)

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 19 de 21
Comité de Enfermería de la SEaIC		


6. **BIBLIOGRAFIA**

1. Gema 5.3 Guía Española para el manejo del asma [Internet]. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2023 [consultado en julio 2023]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1812>
2. Plaza V, G. Cosío B, Entrenas LM, Olaguíbel JM, Pérez de Llano L, Quirce S. The role of FeNO in the diagnosis and Control of Asthma. Arch Bronconeumol 2018;54(4):235-9.
3. Arismendi E, Picado C. Papel de los biomarcadores en el asma grave no controlada en la actualidad. Current role of biomarkers in Severe Uncontrolled Asthma. Arch Bronconeumol 2020;56(6):347-8.
4. Pérez de Llano L, Quirce S, Plaza V. Estrategia para el tratamiento del asma moderada-grave: una alternativa a la recomendada por las guías. Treatment of Moderate-severe Asthma: An Alternative Strategy of the Guidelines Recommendations. Arch Bronconeumol 2021; 57(4):243-5.
5. De Jongste JC. Mejora del diagnóstico y tratamiento del asma mediante la medición de la FeNO. Eur Respir J 2005; 26:1-3.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Disponible en: www.ginaasthma.org
7. García-Río F, Alcázar-Navarrete B, Castillo-Villegas D, Cilloniz C, García-Ortega A, Leiro-Fernández V, et al. Biomarcadores biológicos en las enfermedades respiratorias. Arch Bronconeumol 2022;58(4):323-33.
8. Ojanguren I, Plaza V. FeNO for Asthma Diagnosis in Adults: More Lights Than Shadows. Utilidad del FeNO para el diagnóstico de asma en el adulto: más luces que sombras. Arch Bronconeumol 2021; 57(2): 85-6.
9. Ojanguren Arranz I, Gimeno Peribañez MA, Blanco-Aparicio. Óxido nítrico exhalado. En Manual SEPAR de procedimientos 39. Asma. Barcelona: Editorial Respira: 2022. Consultado en julio 2023. Disponible en:

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 20 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

https://issuu.com/separ/docs/manual_procedimiento_asma_39?fr=sNGNmYTE2NjczNg

10. Álvarez C. Role of the exhaled fraction of nitric oxide in children with diagnosis of bronchial asthma. *Neumol Pediatr* 2021;16(2):62-8.
11. Butler CA, Heaneyab LG. Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence. *Current Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21 (1):59-64.
12. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, Hodyl NA, Stark MJ, Crowther CA, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD010660.
13. Murphy VE, Jensen ME, Mattes J, Hensley MJ, Giles WB, Peek MJ, *et al*. The Breathing for Life Trial: a randomised controlled trial of fractional exhaled nitric oxide (FENO)-based management of asthma during pregnancy and its impact on perinatal outcomes and infant and childhood respiratory health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16,111.
14. Saito J, Kikuchi M, Fukuhara A, Sato S, Rikimaru M, Suzuki Y, et al; Comparison of fractional exhaled nitric oxide levels measured by different analyzers produced by different manufacturers. *J Asthma*. 2020;57(11):1216-26.
15. White J, Paton JY, Niven R, Pinnock H, on behalf of the British Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: a look at the key differences between BTS/ SIGN and NICE. *Thorax* 2018;73:293–7
16. Muñiz MC, Perez de L. Óxido nítrico en el aire espirado. En: Almonacid C, Macian V. Manual SEPAR de Procedimientos: Inflamometría en asma y cómo medir la inflamación bronquial. Editorial: Respira 2015.19-30
17. Cantu-González G, Fernández-Figueroa F, Gochicoa-Rangel L, Miguel-Reyes LM, Vargas-Domínguez C, Mejía-Alfaro R, et al. Fracción exhalada de óxido nítrico. Recomendaciones clínicas y procedimiento. *Neumol Cir. Torax* 2013; 72(1):43-5.

	Procedimiento	PR-CE-00
	MEDICIÓN FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)	Fecha: Octubre 2023
		Versión: 01
		Página: 21 de 21
Comité de Enfermería de la SEAIC		

18. Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Tórax* 2017; 72(2):109-16.

19. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J* 2022; 15:2101585.

7. **AUTORES**

El documento:

“PROTOCOLO PARA LA MEDICIÓN DE LA FRACCIÓN EXHALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FeNO)”

Ha sido elaborado por:

- M. Carmen Sánchez Fernández. Hospital Clínico de Barcelona
- Consuelo Jordá Boquera. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia
- M^a Auxiliadora Guerrero García. Hospital Regional Universitario de Málaga