

MEMORIA JUSTIFICATIVA DE LA NECESIDAD E IDONEIDAD PARA LA ADQUISICION DE SENSORES PARA REALIZACIÓN DE MEDICIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO CON DESTINO AL SERVICIO DE ALERGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

MOTIVACION DE LA NECESIDAD E IDONEIDAD DEL CONTRATO:

Este contrato tiene por objeto la adquisición de SENSORES PARA REALIZACIÓN MEDICIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO.

El óxido nítrico es importante en diversas aplicaciones, como en la medicina, donde se utiliza para monitorear la salud respiratoria. Esta prueba es importante de cara a la evaluación y clasificación de los pacientes con asma y para valorar a los pacientes con asma grave, siendo también de ayuda para valorar la adherencia.

En el sector médico, el óxido nítrico juega un papel crucial en el tratamiento de enfermedades respiratorias, y su medición precisa es esencial para evaluar la eficacia de los tratamientos.

La implementación de tecnologías de medición de óxido nítrico no solo mejora la calidad de vida de las personas, sino que también promueve un desarrollo sostenible.

La medición del FeNO (FeNO "fractional exhaled nitric oxide") se utiliza para el seguimiento y adecuación del tratamiento de los pacientes con Asma Bronquial.

Es muy amplia la información publicada respecto al papel de la determinación del óxido nítrico espirado para el diagnóstico y el control terapéutico de los pacientes con asma. En base a los documentos seleccionados, entre los que destacan un sumario de evidencia y una guía de práctica clínica (GPC) que revisan la aplicaciones clínicas de la determinación de la FeNO, una revisión sistemática y tres informes de evaluación de tecnología sanitarias, *la utilidad clínica de esta herramienta se centraría en la valoración de la respuesta del paciente al tratamiento antiinflamatorio (corticoideo) sin que se pueda establecer de manera firme la efectividad del ajuste del tratamiento en el paciente con asma en base a los niveles de la FeNO, en la mejora de los resultados clínicos, ni recomendar su uso sistemático en la práctica clínica.*

Las GPC sobre el manejo del asma valoradas no incluyen la medición de la FeNO como estrategia de control del tratamiento en niños o adultos.

El sumario de evidencia de Uptodate que revisa las aplicaciones de la determinación de la FeNO, respecto a su utilización en el control del asma indica:

- La medición de la FENO es no invasiva, se puede realizar varias veces, y se puede utilizar en niños y pacientes con obstrucción severa del flujo aéreo, en los que otras técnicas son difíciles o imposibles de realizar. Además, la FeNO puede ser más sensible en la detección de inflamación eosinofílica de las vías aéreas que otras pruebas no invasivas.
- Los pacientes con asma generalmente tienen altos niveles de FeNO en el aliento que vuelven a la normalidad después del tratamiento con glucocorticoides. Se postula que la inflamación eosinofílica en las vías respiratorias estimula la producción de óxido nítrico por las células epiteliales, resultando así su determinación, FeNO, un marcador potencialmente útil para controlar la inflamación de las vías aéreas en el asma.
- Se ha de tener en cuenta que existen una serie de factores que afectan los valores de la FeNO, como la atopia, la edad, el sexo, la altura, el consumo de tabaco y el consumo de ciertos fármacos.

- Respecto a su utilización como guía para control del tratamiento, el resumen de evidencia señala que, si bien **los niveles de la FeNO generalmente predicen qué pacientes responderán al tratamiento con glucocorticoides inhalados**, los ensayos clínicos más grandes y una revisión sistemática no encuentran evidencia suficiente para apoyar el uso rutinario de la FeNO para guiar la terapia del asma. En contra, un **meta-análisis** posterior, que incluyó un estudio adicional, describe que **la tasa de exacerbaciones se redujo significativamente utilizando un algoritmo de manejo del asma en adultos basado en la FENO** en comparación con un algoritmo basado en la clínica (diferencia media de tratamiento -0,27 [intervalo de confianza, IC, 95%: -0.42 a -0,12]).

En 2011 la "American Thoracic Society" publicó la versión actualizada de la **GPC** sobre la interpretación y aplicaciones clínicas de la FeNO y cuanto a su utilización para el control terapéutico:

- **Recomienda el uso de la FeNO en la determinación de la probabilidad de la capacidad de respuesta a los corticoides en individuos con síntomas respiratorios crónicos**, posiblemente debidos a la inflamación de las vías respiratorias (recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*.
- Sugiere el uso de puntos de corte en lugar de valores de referencia al interpretar los niveles de la FeNO (recomendación débil, calidad de evidencia baja)*.
- **Recomienda considerar la edad como un factor que afecta la medición de la FeNO en niños menores de 12 años de edad** (fuerte recomendación, calidad de evidencia alta)*.
- **Recomienda que una FeNO baja, menor de 25 ppb (20 ppb en los niños) se utilice para indicar que son poco probables la inflamación eosinofílica y la capacidad de respuesta a los corticosteroides** (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*.
- **Recomienda que una FENO superior a 50 ppb (35 ppb en los niños) se utilice para indicar que es probable la inflamación eosinofílica y, en pacientes sintomáticos, la capacidad de respuesta a los corticosteroides** (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*.
- **Recomienda que los valores de FENO entre 25 ppb y 50 ppb (20-35 ppb en niños) deben interpretarse con cautela y con referencia al contexto clínico** (fuerte recomendación, calidad de evidencia baja)*.
- **Recomienda considerar la exposición persistente y/o alta al alérgeno como un factor asociado con mayores niveles de FeNO** (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*.
- **Recomienda el uso de la FeNO en la vigilancia de la inflamación de las vías respiratorias en pacientes con asma** (recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*.
- Sugiere utilizar los siguientes valores para determinar un aumento significativo de la FENO: mayor de 20% para los valores superiores a 50 ppb o más de 10 ppb para valores inferiores a 50 ppb, de una visita a la siguiente (recomendación débil, calidad de evidencia baja)*.
- Sugiere utilizar una reducción de al menos el 20% en la FENO para valores superiores a 50 ppb o más de 10 ppb para valores más bajos de 50 ppb como el punto de corte para indicar una respuesta significativa al tratamiento antiinflamatorio (recomendación débil, calidad de evidencia baja)*.

Una **revisión sistemática** de la Cochrane de 2009 incluyó 6 ensayos clínicos aleatorios (dos en adultos y cuatro en niños/adolescentes) con un total de 1.053 participantes asignados al azar, de los cuales 1.010 completaron los ensayos; estos estudios eran diferentes en varios aspectos como la definición de las exacerbaciones del asma, los niveles de corte de la fracción espirada de óxido nítrico, la manera en que se utilizó esta para ajustar el tratamiento y la duración del estudio.

La revisión mostró que **la individualización de la dosis de los corticosteroides inhalados basada en el óxido nítrico espirado (FENO)**, en comparación con los métodos tradicionales habituales (principalmente a partir de los síntomas clínicos), no redujo significativamente las exacerbaciones ni mejoró el VEF o los síntomas de asma: en el metanálisis no hubo diferencias significativas entre los grupos para el resultado primario de exacerbaciones del asma o las otras medidas de resultado.

En el análisis post-hoc, se encontró una **disminución significativa de la media de la dosis final diaria del corticosteroide inhalado por adulto en el grupo en el que el tratamiento se basó en la FeNO en comparación con los síntomas clínicos** (diferencia de medias -450 mcg; IC del 95%: -677 a -223 mcg equivalentes a budesonida/día). Sin embargo, la cantidad total de corticosteroide inhalado usado en uno de los estudios en adultos fue 11% mayor en el brazo de la FENO. Por otro lado, en niños/adolescentes hubo una tendencia que favorece la estrategia de FENO en el número de participantes con una o más exacerbaciones, aunque esto fue a expensas de niveles más altos de corticosteroides inhalados: se registró

un aumento significativo en la dosis de corticosteroide inhalada en el brazo de estrategia con medición de la FENO (diferencia de medias 140 mcg; IC del 95%: 29 a 251 mcg equivalentes de budesonida/día).

En base a estos hallazgos se establecía como conclusión que en ese momento era incierta la función del uso del óxido nítrico espirado para individualizar la dosis de los corticosteroides inhalados y no podía recomendarse su uso sistemático en la práctica clínica.

Un **informe de evaluación de tecnologías sanitarias**, publicado ese mismo año por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, sobre la utilidad de la determinación de la FeNO en el control del asma infanto-juvenil concluía que:

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

Otro **informe** más reciente, realizado esta vez por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, establece igualmente que existe evidencia controvertida, y de baja calidad, en relación a la utilización de la medición de la FENO de forma generalizada para guiar el tratamiento con corticoides inhalados en niños > 5 años con asma.

En cambio, de entre las consideraciones que enumera, en relación a la efectividad del control del asma guiado por la FeNO en adultos y niños, un **informe** de NICE de 2014 destacamos;

- No hay evidencia suficiente para determinar la idoneidad de la determinación de FENO en niños menores de 5 años.
- **El manejo del asma guiado por la determinación de la FeNO en adultos es probable que reduzca las tasas de exacerbación en los adultos**, pero la extensión y la duración de este efecto es incierta.
- En niños, **es probable que utilizar la medición de FeNO para el control del asma reduzca las tasas de exacerbación**, pero el alcance y la duración de este efecto es aún incierto. Además, el efecto de esta medida sobre el uso de corticosteroides inhalados es incierto, siendo necesarios nuevos estudios para establecer sus beneficios.
- Con relación a los beneficios adicionales de **la medición de la FeNO en el manejo del asma, se indica que esta actitud podría resultar en una mejor comprensión por parte de los pacientes de su propia condición y de la progresión de la enfermedad, lo que podría reducir las hospitalizaciones y mejorar la experiencia del paciente**. Respecto al efecto que la medición de la FENO podría tener sobre la adherencia a la medicación se señala que esta determinación podría potencialmente permitir a los pacientes y los médicos mejorar la concordancia terapéutica en los pacientes que toman fármacos para el asma.

Como conclusión, el comité de expertos elaborador del informe dispone que la medición de la FENO no debe ser recomendada para ayudar a suspender el uso de corticosteroides inhalados en adultos o niños cuya asma está bien controlada pero que **esta determinación resulta costo y clínicamente efectiva cuando se usa como una opción para apoyar el manejo del asma sintomática en personas que están en tratamiento con corticosteroides inhalados**.

En cuanto al papel que otorgan las tres **GPC** seleccionadas a la determinación de FENO:

La GPC española del asma publicada en 2009 comenta que "Una FENO elevada en un niño en tratamiento con glucocorticoides inhalados debe hacer sospechar falta de cumplimiento. La elevación de la FENO por encima de 49 ppb en un niño al que se ha retirado el tratamiento debe hacer sospechar una probable recaída". No otorga papel a la medición de la FENO en el control del asma en pacientes adultos.

La **GPC** británica sobre el manejo del asma, actualizada en 2014 refiere que:

- La evidencia de que la FENO se puede utilizar para guiar el tratamiento corticosteroide en pacientes con asma es contradictoria.
- Los protocolos diseñados hasta el momento para el diagnóstico y el control no han sido bien definidos y son necesarios más trabajos al respecto.
- Una elevación de la FENO (> 50 ppb en adultos y > 35 ppb en niños) es predictivo de una respuesta positiva a los corticosteroides.
- Una disminución de la FENO (<25 ppb en adultos; <20 ppb en los menores de 12 años) puede tener un papel en la identificación de pacientes en los que se puede suspender el tratamiento con corticosteroides de manera segura.

En la GPC canadiense de 2012 menciona que:

- No se sugiere el uso rutinario de la FeNO, ya sea como complemento o en lugar de las medidas estándar de control del asma, para ajustar la terapia antiinflamatoria en niños o adultos con asma.{Grado de recomendación 2B)*
- No hay suficiente evidencia para hacer una recomendación con relación al uso de la FeNO ya sea como complemento o en lugar de medidas estándar del asma de control para ajustar la terapia antiinflamatoria en niños en edad preescolar (< de 6 años).

La **Guía Española de Manejo del Asma GEMA 5.4** en su última versión indica que la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es una medida no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo alérgico-T2 y, en parte, relacionada con la inflamación eosinofílica. Aunque tanto la FeNO como los eosinófilos son parte de la cascada inflamatoria T2, los dos biomarcadores están regulados por diferentes vías inflamatorias. **El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y el punto de corte recomendado recientemente se ha establecido en >40 ppb en adultos** que no estén tomando glucocorticoides. Alcanza una **elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en los pacientes no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados**, especialmente si se asocia a un FEVI reducido. Sin embargo, un valor normal de FeNO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en las personas no atópicas.

Predicción de la respuesta a los agentes biológicos:

La FeNO se ha utilizado en varios ensayos clínicos de terapias biológicas para el asma con el fin de evaluar la presencia de inflamación de tipo 2. En un ensayo de omalizumab para el asma grave, una FENO $\geq 19,5$ ppb se asoció con una mayor reducción de la frecuencia de exacerbaciones, aunque los niveles de FENO no fueron predictivos de una respuesta en un ensayo separado. En un ensayo de dupilumab frente a placebo, los niveles basales de FENO ≥ 50 ppb o ≥ 25 a < 50 ppb predijeron una mejor respuesta al dupilumab en la reducción de las exacerbaciones del asma que la lograda en pacientes con una FENO < 25 ppb.

MADRID a 10 de julio de 2025



**Fdo. DRA. BELÉN DE LA HOZ CABALLER
JEFE DE SERVICIO ALERGOLOGÍA**