



Revisión

Dispositivos de medición de FE_{NO}

Marina Blanco-Aparicio^{a,*}, Francisco Javier González-Barcala^b y Alicia Padilla Galo^c

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Unidad de Asma, Hospital Costa del Sol, Marbella, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2022

Aceptado el 14 de agosto de 2022

On-line el 16 de septiembre de 2022

Palabras clave:

Óxido nítrico

FE_{NO}

Quimioluminiscencia

Electroquímico

Keywords:

Nitric oxide

FE_{NO}

Chemiluminescence

Electrochemical

R E S U M E N

La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) ha demostrado utilidad para diagnosticar el asma y predecir la respuesta a glucocorticoides, riesgo de exacerbaciones o el cumplimiento con el tratamiento. Se recomienda su uso en la mayoría de las guías de práctica clínica. En los últimos años hemos asistido a la proliferación de múltiples dispositivos para su medición en el mercado que tienen características distintas y plantean dudas a los profesionales al momento de adquirir el más apropiado para el manejo del paciente con asma. En esta revisión se recogen las características más importantes de los principales medidores de FE_{NO} y se analizan los estudios comparativos y farmacoeconómicos existentes. La intención es que la evidencia existente en la actualidad sirva de ayuda para la elección del dispositivo más adecuado.

© 2022 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

FE_{NO} measurement devices

A B S T R A C T

The use of devices for measuring the exhaled fraction of nitric oxide has proven to be very useful, especially in the diagnosis of asthma, prediction of response to corticosteroids, risk of exacerbations or compliance with treatment, among others, and their use is recommended by important clinical practice guidelines. In recent years we have witnessed a proliferation of options on the market with different characteristics. To help in choosing a device that suits the needs of the professionals involved in the management of asthma, this review presents some of the important characteristics of the most common devices. In addition, the existing comparative and pharmacoeconomic studies are analyzed so that professionals can make the choice of device guided by the most current evidence.

© 2022 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El óxido nítrico (NO) es conocido como el mediador celular más pequeño y ligero en mamíferos¹. Descubierta en 1980 como el factor derivado del endotelio causante de la relajación vascular², no fue hasta años más tarde que se reveló su naturaleza gaseosa³. Desde entonces se le han atribuido papeles patofisiológicos en diversas enfermedades como las cardíacas, inmunológicas, metabólicas y neurológicas¹.

Diversos tipos celulares, como las células inflamatorias y epiteliales, producen NO en el tracto respiratorio⁴. Una de sus funciones es modular la hiperrespuesta de las vías aéreas⁵. En los años 90 se observó una disminución de los niveles de NO exhalado (FE_{NO}) en pacientes asmáticos que habían sido tratados con glucocorticoides inhalados (GCI) que los equiparaba a los niveles de FE_{NO} de los sujetos sanos⁶, hecho que sugería la relación entre los niveles de FE_{NO} y los de inflamación de las vías respiratorias. Estos datos fueron confirmados posteriormente al comparar la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible mediante la tinción inmunohistoquímica de biopsias pulmonares de asmáticos con las de sujetos sanos⁷. Así pues, la FE_{NO} es un reconocido biomarcador para la inflamación de tipo T2 en asma y, al ser una medida no invasiva, resulta

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mba@mundo-r.com (M. Blanco-Aparicio).

Tabla 1
Características de los tipos de dispositivos FE_{NO} (adaptada de¹²)

Característica	Quimioluminiscencia	Electroquímicos
Peso	≈ 40 kg	≈ 1 kg
Sensibilidad	< 1 ppb	> 5 ppb
Respuesta	< 1 s	> 10 s
Calibración externa	Sí	No
Coste	≈ € 50.000	≈ € 4.000

coste-efectiva para el diagnóstico del asma⁸. Recientemente se ha empezado a recomendar su utilización en guías de práctica clínica como las de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) para el control del tratamiento con algunos fármacos biológicos⁹ o la Guía Española para el manejo del asma (GEMA 5.2)¹⁰.

En la actualidad se utilizan básicamente dos tipos distintos de tecnología para el análisis de la FE_{NO}: los sensores de quimioluminiscencia y los sensores electroquímicos (tabla 1)¹¹.

Se considera que las técnicas basadas en la quimioluminiscencia son el estándar de oro para la medida de la FE_{NO}¹². Las determinaciones de NO de este tipo de equipos llegan a ser muy precisas con umbrales de partes por mil millones (ppb) y con tiempos de respuesta muy rápidos, por debajo del segundo. También son equipos que permiten el análisis de muestras tomadas a distancia del equipo. Por el contrario, son dispositivos de gran tamaño y elevado precio, que requieren de constantes calibraciones, por lo que suelen estar restringidos a laboratorios de exploración de función pulmonar¹².

Por otra parte, los sistemas de detección de la FE_{NO} electroquímicos transforman la concentración del NO en una señal eléctrica que se lee posteriormente. Tienen como principales ventajas con respecto a los anteriores su menor tamaño y peso, que los hace potencialmente portátiles y que no necesitan calibración externa, aunque tienen una sensibilidad menor y suelen presentar tiempos superiores de respuesta¹².

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed en septiembre del 2021 de toda la literatura publicada hasta ese momento usando los términos «fraction exhaled nitric oxide», «FE_{NO}», «nitric oxide», «asthma» y «device» para posteriormente realizar una selección de las publicaciones que podían tener relevancia para la temática de este trabajo, priorizando aquellos estudios de carácter comparativo. Durante el proceso de redacción los autores añadieron aquellos trabajos que consideraron que podían aportar información complementaria. Además, con el fin de ofrecer las especificaciones técnicas de los dispositivos que aparecen en la tabla 2, se recopiló dicha información a través de fuentes recogidas por una búsqueda en internet.

Características de los diferentes dispositivos de medición de FE_{NO}

En la actualidad existen diversos dispositivos en el mercado para la valoración de la FE_{NO}. En la tabla 2 pueden observarse las características de los principales equipos de quimioluminiscencia y electroquímicos más comunes.

Análisis comparativo y coste-efectividad de distintos equipos

Se han realizado diversos trabajos comparando los valores obtenidos con los diferentes equipos. Inoue y cols. compararon los resultados de FE_{NO} obtenidos en 88 individuos de entre 7 y 15 años con asma alérgica. Los dispositivos de tipo electroquímico comparados fueron el NIOX VERO® (Aerocrine Circassia AB, Solna,

Suecia) y el NObreath (Bedfont, Kent, Reino Unido). Ambos dispositivos obtuvieron valores que correlacionaban fuertemente, aunque aquellos pacientes con cifras relativamente bajas obtenían resultados más bajos en el NObreath y, aquellos con valores relativamente altos, también tenían valores más elevados en ese mismo dispositivo¹³. Kang y cols. compararon los resultados obtenidos con los mismos equipos y encontraron una buena correlación positiva en una muestra de 99 participantes. Concluyeron que emplear su ecuación de conversión podría ser útil en el análisis de la precisión de los dos dispositivos¹⁴.

En otro estudio que comparó los resultados de dos dispositivos electroquímicos (Vivatmo pro® [BV; Bosch Healthcare Solutions, Waiblingen, Alemania], NIOX VERO) con los de CLD88® (EC; Eco Medics AG, Duernten, Suiza) (quimioluminiscente) se observó que, para aquellos valores < 70 ppb, los datos obtenidos con los dispositivos eran estadísticamente equivalentes y no diferían de manera clínicamente relevante¹⁵. No obstante, estas conclusiones fueron rebatidas en una carta al editor por Bushe y cols.¹⁶, en la que señalan que las discrepancias obtenidas entre los dos dispositivos del orden del 20-25% cuando se utiliza como punto de corte 50 ppb señalado por las guías de práctica clínica de la ATS/ERS¹⁷ tiene relevancia clínica y puede conducir a diferentes decisiones en el manejo de los pacientes.

En otro trabajo se cotejaron los dispositivos electroquímicos Vivatmo pro, NIOX VERO y HypAir-FeNO® (Medisoft, P.A.E de Sorinne, Bélgica), y se halló que los resultados diferían de manera que podría ser clínicamente relevante, por lo que se concluyó que no podían ser intercambiables¹⁸.

Los valores obtenidos de dos equipos NIOX VERO con NOA280i® (Sievers Instruments, Boulder, CO, EE. UU.) presentaban una correlación significativa y una concordancia moderada, donde los valores obtenidos mediante el equipo de tipo electroquímico NIOX VERO eran significativamente inferiores que los del equipo de quimioluminiscencia NOA280i®¹⁹. En un trabajo anterior, en el que se comparaban los resultados del NIOX MINO® (Aerocrine Circassia AB, Solna, Suecia) con los del dispositivo NOA280i, se llegó a conclusiones similares, siendo los valores de NIOX MINO significativamente inferiores a los de NOA280i²⁰.

En un análisis comparativo de los dispositivos NIOX MINO y NObreath se mostró que ambos dispositivos tenían una elevada concordancia entre ellos y con el recuento de eosinófilos de esputo²¹.

Saito y cols. compararon la eficacia y precisión de tres medidores de FE_{NO}, dos de ellos electroquímicos (NIOX MINO y NObreath) con el equipo quimioluminiscente NA623NP® (Chest Inc., Tokio, Japón). Los valores obtenidos con los equipos electroquímicos mostraron más variabilidad, aunque en los tres equipos se demostró una fuerte correlación positiva. Los valores de NA623NP y de NIOX MINO fueron más altos y bajos, respectivamente, mientras que el NObreath mostró unos valores intermedios²². En este mismo trabajo se compararon los dispositivos NIOX VERO y NIOX MINO del mismo fabricante, que no revelaron diferencias significativas²².

Otro trabajo analizó los resultados de FE_{NO} de 107 pacientes adultos con asma utilizando el CA2122® (SUNVOU, China) y el NIOX VERO y evidenció una elevada correlación entre los dos dispositivos, aunque su grado de correspondencia fue bajo²³. Lei y cols. determinaron el FE_{NO} con estos dos dispositivos en 244 pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tos crónica, obteniendo una elevada concordancia. Además, existía una buena correspondencia entre los valores obtenidos *in situ* y *off line* con el CA2112, presentando también una mayor tasa de medidas válidas en comparación con el NIOX VERO. Los autores concluyeron que los dos dispositivos pueden ser intercambiables²⁴.

En una muestra de 126 pacientes con asma estable (83 adultos y 43 pediátricos) la comparación de las medidas del FE_{NO} entre FenomPro con NIOX VERO fueron similares, aunque algo meno-

Tabla 2
Comparativa de características de distintos analizadores de FE_{NO} (de acuerdo con las especificaciones técnicas o datos publicados)

Instrumento	Fabricante	Rango	Precisión	Límite de detección	Parámetros de espiración	Calibración	Costes fungibles	Otros	Referencias
<i>Quimiluminiscencia</i>									
ANALYZER CLD 88 sp®	ECO MEDICS AG	0,1–5.000 ppb	NE	0,06 ppb	NE	NE	Bajo (filtros)	NE	26
NOA 280i®	ZYSENSE	0,5–500 ppb	NE	0,05 ppb	NE	Sí (Kit)	Bajo (cada 900 h o 6 meses)	NR	27
<i>Electroquímicos</i>									
HypAir FeNO®*	MEDISOFT	1–200 ppb (Bronquial)	Máx. 5 ppb	1 ppb	NE	Sí, interna	Columna absorción NO ambiente (>6 meses)	2 años de vida del sensor	28
Niox MINO®*	AEROCRINE CIRCASSIA AB	1–300 ppb (Bronquial)	± 5 ppb o máx. 10%	5 ppb	6–10 s	Sí (100 o 300 test)	Sensor, filtros	Conexión USB o bluetooth	29
Niox VERO®*	AEROCRINE CIRCASSIA AB	1–1.700 ppb (Nasal)	3 ppb a < 30 ppb o < 10% ≥ 30 ppb	5 ppb	6–10 s (niños, adultos)	Sí, interna	Sensor y filtros hasta 1.000 pruebas o 1 año	Conexión USB o bluetooth	8
NObreath®*	INTERMEDICAL, AYLESFORD, UK	1–500 ppb (Bronquial)	± 5 ppb o máx. 10%	5 ppb	10–12 s	Sí, anual	Sensor cada 5 años, y NObreathFlo cada 50 pacientes	Software NIOX panel	30
Vivatmo me®*	BOSCH	5–300 ppb	35 ppb a < 50 ppb o < 10% ≥ 50 ppb	5 ppb	6–10 s (niños, adultos)	Sí, interna	Sensor 1.000 usos	NE	NE
Vivatmo pro®*	BOSCH	5–300 ppb	35 ppb a < 50 ppb o < 10% ≥ 50 ppb > 160ppb	5 ppb	NE	Sí, interna	Sensor 5.000 usos	NE	15,18
FeNOmPro™*	SPIROSURE, INC.	5–300 ppb	NO ≤ 50 ppb: ± 5 ppb NO > 50 ppb: ± 10%	5 ppb	6–10 s (niños, adultos)		Filtro, sensor	5 años de vida	25
Evernoa®*	EVERSENS	5–300 ppb	< 2 ppb < 50 ppb; ≤ 3% > 50 ppb	5 ppb	10 s (niños, adultos)	NE	Diversos tamaños de kits que permiten adaptarse a las necesidades	15.000 medidas o 6 años de vida Bluetooth o USB. El software Evernoa View, permite gestionar la información de los pacientes.	31

* Dispositivo portátil; NE: no especificado; ppb: partes por mil millones.

res en este último, con una desviación media de -3,2 ppb²⁵. La precisión clínica de las espiraciones de 10 s del FenomPro fueron excelentes con un rango de desviación estándar de 0,57-3,73 y una media de coeficiente de variación de 4,21%-9-65%. La precisión para las espiraciones de 6 s fueron similares. Tanto la comparación de las espiraciones de 6 s con las de 10 s, como las medidas tras una sola espiración o tras obtener la media de dos espiraciones válidas, mostraron una elevada concordancia. Estos resultados mostraron la utilidad clínica de Fenom²⁵.

En la **tabla 3** se muestra un resumen de algunos datos importantes obtenidos de la comparación de distintos dispositivos FE_{NO}.

Harnan y cols. realizaron un metaanálisis junto con un análisis de coste-efectividad de tres dispositivos electroquímicos: NIOX MINO, NIOX VERO y NObreath⁸. Se observó variabilidad en los valores obtenidos entre los distintos dispositivos, aunque mostraron buena correlación entre ellos ($r > 0,9$). Mediante un análisis de su precisión diagnóstica se mostró una amplia variabilidad, aunque la determinación de FE_{NO} usada en combinación con otra prueba

solo alteraba esa precisión ligeramente. Algunas observaciones concluían 1) que la técnica de FE_{NO} es de utilidad para el diagnóstico del asma, aunque no para el descarte, 2) que los puntos de corte para niños y fumadores deberían ser inferiores, y 3) que en ancianos podría mostrarse menos exacta. El análisis de coste-efectividad mostró que usar los dispositivos FE_{NO} podría tener un cierto valor en el diagnóstico y manejo de los pacientes con asma en combinación con el uso de la prueba de reversibilidad por broncodilatadores, aunque la prueba diagnóstica que proveía un mayor beneficio en años de vida ajustados por calidad era la broncoprovocación con metacolina; sin embargo, esto suponía una relación coste incremental superior. Los modelos indican que la superioridad demostrada para el FE_{NO} es muy dependiente de la duración del efecto y que requerirá de una valoración técnica de aspectos en los que todavía no existe evidencia⁸.

Mediante otro metaanálisis en el que se analizaron los resultados obtenidos de FE_{NO} en 4.518 pacientes con asma de 26 trabajos, se concluyó que la sensibilidad de la técnica era de 0,65 (IC 95%

Tabla 3
Resumen de los resultados de distintos estudios dónde se comparan dispositivos FE_{NO}

Comparación	Resultados	Correlación	Conversión	Referencia
NOA280i vs. NIOX VERO	53,4 ± 38,9 ppb vs. 41,7 ± 33,2 ppb; $p < 0,0001$	NE	- FE _{NO} (NIOX VERO) = FE _{NO} (NOA 280i) × 1,096 + 7,741 Valores < 100 ppb	19
	41, 5–368 ppb vs. 29, 5–251 ppb; $p < 0,001$	$r = 0,942, p < 0,001$	- FE _{NO} (NIOX VERO) = FE _{NO} (NOA 280i) × 1,035 + 8,188 - FE _{NO} (NOA280i) = 1,362 (SE, 0,661) + 1,384 (SE, 0,021) × FE _{NO} (NIOX VERO)	33
NOA280i vs. NIOX MINO	18,8 ± 0,9 ppb vs. 22,1 ± 1,2 ppb, $p < 0,001$	$r = 0,876, p < 0,001$	NE	20
NIOX FLEX (NF), CLD88 ECOMEDICS (E), MEDISOFT (M), NIOX (N), NIOX MINO (NM) SUNVOU-CA2122 vs. NIOX VERO	Mayores diferencias entre M y E (8,3 ppb, rango 27,4–159,7, $p < 0,001$)	$r = 0,743$ para M vs. NF < $r < ,979$ para N vs. NF	NE	15
	29,0 [9–271] ppb vs. 25,5 [5–263] ppb, $p = 0,000$	$r = 0,964, p = 0,000$	NE	24
	87,0 [16–276] ppb vs. 58,0 [9–228] ppb; $p < 0,001$	NE	$\log \text{FE}_{\text{NO}} \text{ NOS} = 0,027 + 0,904 \times \log \text{FE}_{\text{NO}} \text{ NOV}$	23
NA623N, NIOX MINO, NOBreath	37,0, [44,8–60,4] ppb vs. 29,1 [25,5–33,2] ppb vs. 30,9 [26,7–35,7] ppb $p < 0,001$	NA623NP vs. NIOX MINO, $r = 0,956, p < 0,001$; NA623NP vs. NOBreath, $r = 0,928, p < 0,001$; NIOX MINO vs. NOBreath, $r = 0,948, p < 0,001$	NE	22
NIOX MINO vs. NIOX VERO	32,7 [23,0–46,4] ppb vs. 33,4 [23,2–48,0] ppb	$r = 0,92$	$\log \text{NOV} = 0,7329 \times \log \text{NOB} + 0,4704$	13
NIOX VERO vs. NOBreath	31 [14–52] vs. 36 [20–59] ppb; $p = 0,020$	$r = 0,92$		
	27 [15–45] vs. 38 [22–58] ppb; $p < 0,001$	$r = 0,779; p < 0,001$	(NOBreath) = $0,728 \times \text{Ln}(\text{NIOX VERO}) + 1,244$	14
NIOX MINO vs. NOBreath	ICC 0,972 IC 95% 0,948–0,985 $p < 0,001$	NE	NE	21
Vivatmo pro vs. NIOX VERO	Discrepancias en valores > 50 ppb del 20–25%	NE	NE	15
Vivatmo pro, NIOX VERO vs. HypAir-FeNO	FE _{NO} Niox-VERO > Vivatmo-PRO (diferencia media de valores apareados +4,3; límites -16,0–25,7 ppb) y el HypAir-FeNO (+ 3,6; -12,2–19,4 ppb); Vivatmo-PRO y HypAir-FeNO mostraron mayor variabilidad de diferencias apareadas (-0,7; -16,5–15,0 ppb).	Niox-VERO vs. Vivatmo-PRO $r = 0,90$ e ICC = 0,87; Niox-VERO vs. HypAir-FeNO $r = 0,93$ e ICC = 0,90, Vivatmo-PRO vs. HypAir-FeNO $r = 0,96$ e ICC = 0,93	NE	18
NIOX VERO vs. Fenom Pro	Desviación media -3,2 ppb Pendiente: 1,149 [1,077–1,221] Intersección y-: -1,211 [-2,911 – 0,4895]	$r = 0,981; \text{Sy}/x = 5,7 \text{ ppb}$	NE	25

ICC: correlación intraclass, GPC: guías de práctica clínica; ppb: partes por mil millones; NE: no especificado.

0,58–0,72), la especificidad de 0,82 (0,77–0,86), la OR diagnóstica era 9,23 (6,55–13,01) y el área bajo la curva de 0,80 (0,77–0,85). Ni la prevalencia, edad, uso de la broncoprovocación en más del 90% de los participantes o como test exclusivo de referencia o el riesgo de sesgo estaban relacionados con la precisión diagnóstica³².

Conclusiones

En este trabajo se ha realizado una revisión de diversos estudios comparativos entre los diferentes aparatos que analizan la FE_{NO}. La utilización cada vez más extendida de este biomarcador de inflamación para el diagnóstico del asma y su uso para la indicación de determinados fármacos biológicos, así como la disponibilidad de múltiples equipos para su medición, hace necesario conocer la

concordancia entre los valores obtenidos con cada aparato. A la vista de los distintos trabajos analizados, se puede inferir que los valores de FE_{NO} deben interpretarse en función del dispositivo utilizado para su medición, siendo sistemáticamente más bajos los obtenidos mediante medidores electroquímicos (portátiles) que las determinaciones de los equipos quimioluminiscentes (de mesa). Entre los equipos electroquímicos, el NIOX VERO y NIOX MINO (del mismo fabricante), podrían utilizarse indistintamente, al no mostrar variaciones significativas en los valores arrojados. En el caso del resto de dispositivos, como se muestra en la tabla 3, sería aconsejable utilizar una fórmula de corrección para que los valores sean intercambiables entre los distintos equipos. Asimismo, cuando se utilice la FE_{NO} como variable de monitorización en los pacientes con asma, sería aconsejable utilizar siempre el mismo equipo en cada

paciente. Cabe destacar también la ausencia de trabajos que comparen el uso de algunos de los dispositivos que se encuentran en la [tabla 2](#). Podría resultar de gran utilidad su inclusión en futuros trabajos comparativos con el fin de que los profesionales puedan tomar decisiones con base en la evidencia disponible. Otro problema que ha surgido en la realización de este trabajo ha sido la no disponibilidad de algunas especificaciones técnicas de ciertos equipos.

Cabe resaltar que el uso de los medidores de $FeNO$ en situaciones de alto riesgo de propagación de virus conlleva menor generación de aerosoles que, por ejemplo, las maniobras de la espirometría o las pruebas de broncoprovocación. Se debe aplicar el mismo sistema de higienización que en el caso de la espirometría, con la salvedad de que la utilización de soluciones de tipo alcohólico podría dañar los sensores, por lo que son más adecuadas las soluciones diluidas de hipoclorito sódico³⁴.

Contribuciones de los autores

Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: 1) la concepción y el diseño del trabajo, o el análisis y la interpretación de los datos, 2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, 3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Financiación

No se ha recibido financiación pública o privada para su realización.

Conflictos de interés

Marina Blanco Aparicio declara haber recibido honorarios por conferencias, asesorías y asistencia a cursos/congresos por parte de AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Teva, Sanofi, Menarini. Declara no haber recibido, directa o indirectamente, financiación de la industria tabacalera o de sus filiales.

Francisco-Javier González-Barcala ha recibido honorarios como orador, honorarios de consultoría o becas de investigación de ALK-Abelló, AstraZeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, Mundipharma, Novartis, Rovi, Roxall, Sanofi, Stallergenes-Greer y Teva.

Como editor de *Open Respiratory Archives* no ha participado en los procesos de revisión ni edición del artículo.

Alicia Padilla-Galo declara haber recibido honorarios por labores de asesoría, impartir conferencias o ayudas para asistir a congresos y reuniones científicas por parte de ALK-Abelló, AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Orion Pharma, Teva y Sanofi.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el soporte y colaboración de Blanca Piedrafita, PhD y de Antoni Torres-Collado, PhD de Medical Statistics Consulting (MSC) en la edición del manuscrito.

Referencias

- Munakata M. Exhaled nitric oxide (FeNO) as a non-invasive marker of airway inflammation. *Allergol Int.* 2012;61:365–72, <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0461>.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–6, <http://dx.doi.org/10.1038/288373a0>.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:9265–9, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>.
- Antosova M, Mokra D, Pepucha L, Plevkova J, Buday T, Sterusky M, et al. Physiology of nitric oxide in the respiratory system. *Physiol Res.* 2017;66:5159–72, <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933673>.
- Ricciardolo FLM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax.* 2003;58:175–82, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.2.175>.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet.* 1994;343:133–5, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90931-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90931-8).
- Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet.* 1993;342:1510–3, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)80083-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)80083-2).
- 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.* 2015;19:1–330, <http://dx.doi.org/10.3310/hta19820>.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [consultado Feb 2022]. Disponible en: www.ginasthma.org.
- GEMA 5.2. Guía española para el manejo del asma. Madrid. Comité Ejecutivo de la GEMA. [consultado Feb 2022]. Disponible en: <https://gemasma.com>.
- Duong-Quy S. Clinical Utility Of The Exhaled Nitric Oxide (NO) Measurement With Portable Devices In The Management Of Allergic Airway Inflammation And Asthma. *J Asthma Allergy.* 2019;12:331–41, <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S190489>.
- Maniscalco M, Vitale C, Vatrella A, Molino A, Bianco A, Mazzarella G. Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update. *Med Devices (Auckl).* 2016;9:151–60, <http://dx.doi.org/10.2147/MDER.S91201>.
- Inoue Y, Sato S, Manabe T, Makita E, Chiyotanda M, Takahashi K, et al. Measurement of Exhaled Nitric Oxide in Children: A Comparison Between NOBreath® and NIOX VERO® Analyzers. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10:478–89, <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2018.10.5.478>.
- Kang SY, Lee SM, Lee SP. Measurement of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Adults: Comparison of Two Different Analyzers (NIOX VERO and NOBreath). *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2021;84:182–7, <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2020.0137>.
- Korn S, Wilk M, Voigt S, Weber S, Keller T, Buhl R. Measurement of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Comparison of Three Different Analyzers. *Respiration.* 2020;99:1–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000500727>.
- Bushe C, Kamada A, Hafner R. FeNO Variability When Using Different Analyzers at the Joint ATS/ERS Guideline Cutoff. *Respiration.* 2020;99:93, <http://dx.doi.org/10.1159/000503936>.
- 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. *American J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602–15, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.9120-11ST>.
- Molino A, Fuschillo S, Mosella M, Accardo M, Guida P, Motta A, et al. Comparison of three different exhaled nitric oxide analyzers in chronic respiratory disorders. *J Breath Res.* 2019;13:021002, <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/ab0167>.
- Endo Y, Shirai T, Akamatsu T, Asada K. Comparison of fractional exhaled nitric oxide levels measured using the NIOX VERO and NOA 280i. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:383–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2017.07.026>.
- Kim SH, Moon JY, Kwak HJ, Kim SI, Park DW, Kim JW, et al. Comparison of two exhaled nitric oxide analyzers: the NIOX MINO hand-held electrochemical analyzer and the NOA280i stationary chemiluminescence analyzer. *Respirology.* 2012;17:830–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02163.x>.
- Yune S, Lee JY, Choi DC, Lee BJ. Fractional exhaled nitric oxide: comparison between portable devices and correlation with sputum eosinophils. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:404–8, <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.404>.
- 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;57:1216–26, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2019.1642351>.
- Huang T, Liu B, Yang D, Liu C. Fractional exhaled nitric oxide measurement: Comparison between the Sunvou-CA2122 analyzer and the NIOX VERO analyzer. *J Asthma.* 2021;58:52–9, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2019.1658206>.
- Lei W, Li F, Tang XM, Bian S, Wang JJ, Huang JA. The comparison of two exhaled nitric oxide analyzers: NIOX VERO and SUNVOU-CA2122. *J Breath Res.* 2021;15, <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/abd193>.
- Silkoff PE, Awabdy B, Sarno M, Ssenyange S, Balsubramanyam V, Leard R. Clinical precision, accuracy, number and durations of exhalations for a novel electrochemical monitor for exhaled nitric oxide. *J Breath Res.* 2019;14:016011, <http://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/ab5422>.
- Analyzers for Exhaled Nitrogen Oxide | ECO PHYSICS, INC. [accesado Feb 2022]. Disponible en: <https://www.ecophysics-us.com/medical-research-products>.
- Gochicoa-Rangel L, Rojas-Cisneros F, Miguel-Reyes JL, Guerrero-Zuniga S, Morá-Romero U, Maldonado-Mortera AK, et al. Variability of FeNO in healthy subjects at 2240 meters above sea level. *J Clin Monit Comput.* 2016;30:445–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-015-9737-0>.
- Brooks CR, Brogan SB, van Dalen CJ, Lampshire PK, Crane J, Douwes J. Measurement of exhaled nitric oxide in a general population sample: a comparison of the Medisoft HypAir FE(NO) and Aerocrine NIOX analyzers. *J Asthma.* 2011;48:324–8, <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.560322>.
- Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res.* 2006;7:67, <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-7-67>.
- Pisi R, Aiello M, Tzani P, Marangio E, Olivieri D, Chetta A. Measurement of fractional exhaled nitric oxide by a new portable device:

- comparison with the standard technique. *J Asthma*. 2010;47:805–9, <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2010.485667>.
31. Olaguibel A, Oleaga M, Iraola A, Cortaberria R, Corcuera A, Alvarez-Puebla MJ, et al. Exhaled Nitric Oxide (eNO) Measurements With the New evernoa Device Are Valid and Reproducible Through an Extended Range of eNO Levels. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30:147–9, <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0465>.
32. 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;72:109–16, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208704>.
33. Tanabe Y, Harada N, Ito J, Matsuno K, Takeshige T, Harada S, et al. Difference between two exhaled nitric oxide analyzers, NIOX VERO® electrochemical hand-held analyzer and NOA280i® chemiluminescence stationary analyzer. *J Asthma*. 2019;56:167–72, <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2018.1439953>.
34. Olaguibel JM, Alobid I, Alvarez Puebla M, Crespo-Lessmann A, Domínguez Ortega J, García-Río F, et al. Functional Examination of the Upper and Lower Airways in Asthma and Respiratory Allergic Diseases: Considerations in the Post-SARS-CoV-2 Era. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:17–35, <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0625>.