



ORIGINAL

Factibilidad de la medición en atención primaria de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños con asma. Estudio CANON

C. Díaz Vázquez^{a,*}, I. Carvajal Urueña^b, A. Cano Garcinuño^c, I. Mora Gandarillas^d, P. Mola Caballero de Rodas^e, A. Garcia Merino^f y B. Dominguez Aurrecoechea^g

^aCentro de Salud de Moreda, Moreda, Asturias, España

^bCentro de Salud La Eria, Oviedo, España

^cCentro de Salud de Villamuriel del Cerrato, Palencia, España

^dCentro de Salud de Infiesto, Asturias, España

^eCentro de Salud de Riaño, Asturias, España

^fCentro de Salud de Vallobin, La Florida, Oviedo, España

^gCentro de Salud de Otero, Oviedo, España

Recibido el 2 de abril de 2009; aceptado el 19 de mayo de 2009

Disponible en Internet el 15 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Estudio de factibilidad;
Asma;
Óxido nítrico;
Niños;
Atención Primaria

Resumen

Objetivo: Evaluar la factibilidad de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en niños con asma, mediante la utilización de un dispositivo portátil, en el contexto de la atención primaria de salud.

Métodos: Estudio multicéntrico, transversal, de visita única, en 7 centros de salud de España.

Cada centro incluyó, de forma consecutiva, a niños de 6 a 14 años con diagnóstico médico de asma. Cada niño debía realizar 2 maniobras válidas de la FeNO utilizando el medidor portátil NIOX MINO[®] (Aerocrine AB, Solna, Suecia). El análisis de factibilidad incluyó: a) porcentaje de niños capaces de realizar la maniobra; b) determinación del número de pruebas necesarias hasta obtener un resultado válido; c) tiempo empleado entre el inicio de la primera maniobra y la obtención del resultado, y d) opinión del técnico sobre la facilidad de la enseñanza de la maniobra y valoración de la dificultad para su realización.

Resultados: Se invitó a participar a 151 niños, de los cuales 149 (98,7%) fueron capaces de hacer la maniobra de la FeNO. El 55% de los niños tenía experiencia previa en el uso del dispositivo. Para el conjunto de los niños, la mediana de intentos necesarios hasta una medición válida fue de 2 (amplitud intercuartílica [IQR]: 1 a 3) y la mediana de tiempo empleado fue de 4 min (IQR: 3 a 5). El personal sanitario a cargo de la prueba consideró el procedimiento (enseñanza y maniobra) fácil o muy fácil para el 87,8% (enseñanza) y para el 86,5% (maniobra) de los niños. Comparativamente, los niños con experiencia previa

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cdiazvazquez@gmail.com (C. Díaz Vázquez).

KEYWORDS

Feasibility study;
Nitric oxide;
Asthma;
Children;
Primary care

realizaron la prueba en menos intentos y menos tiempo, y la enseñanza y la ejecución les resultaron significativamente más fáciles que a los niños sin experiencia.

Conclusiones: La medición de la FeNO con el medidor NIOX MINO[®], en el contexto de la atención primaria, es técnicamente factible y aceptable para los niños y el personal sanitario. La experiencia previa ejerce un papel de aprendizaje positivo y proporciona resultados válidos en menor tiempo y con menor número de intentos.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Feasibility of FeNO measurement in asthmatic children in the primary care setting. CANON Study

Abstract

Aim: Assess the feasibility of exhaled nitric oxide (FeNO) measurement in asthmatic children using a hand-held device in the primary care setting.

Methods: Multicentre study performed in the paediatric clinics in seven Spanish primary health care centres. Each centre consecutively included 6–14 year-old children with doctor-diagnosed asthma. Children were asked to obtain two valid measurements of FeNO with the hand-held device NIOX MINO[®] (Aerocrine AB, Solna, Sweden).

Feasibility analysis included: (a) percentage of children able to perform the manoeuvre, (b) time required to obtain a successful determination, (c) number of attempts needed, and (d) acceptability of the technical procedure by clinical personnel involved in their guidance.

Results: The Study enrolled 151 children. A total of 149 (98.7%) were able to perform the FeNO manoeuvre. The majority (55%) of children had previous experience of using the hand-held device. The Overall median (and Interquartile Range, IQR) of attempts needed to reach a first valid measurement was 2 (1–3) and median (IQR) of time taken was 4 min (3–5). Nurses considered the overall procedure was very easy or easy in 87.8% (teaching) and 86.5% (performing) of children. Children with previous experience performed the manoeuvre in less attempts, less time and more easily than children without experience.

Conclusions: Measurement of FeNO using NIOX MINO[®] device is technically feasible and acceptable for children and staff in the clinical context of asthma management in primary health care. Previous experience had a positive, learning effect, in teaching and performing the FeNO manoeuvre.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Cualquier definición actual de asma incluye, de forma sistemática, 3 conceptos básicos: la clínica (signos y síntomas), la función pulmonar (obstrucción y reversibilidad) y la inflamación. Esta última se asentó en las definiciones no hace más de 25 años^{1,2} y durante este tiempo se ha vivido una curiosa paradoja: nadie duda de su papel en el asma, pero la evaluación de ésta, por diversas circunstancias, ha estado al margen de la práctica clínica diaria.

El grupo de trabajo GINA (Global Initiative for Asthma) propugna desde 2006, y en sus sucesivas actualizaciones, un cambio en el paradigma de la monitorización de asma, y relega la clasificación clásica de asma (intermitente, moderada y grave) a la fase inicial del tratamiento de la enfermedad, para dar paso a una clasificación basada en el grado de control de la enfermedad (sin control, control parcial, control) para la monitorización-evaluación periódica de ésta³. Si bien en la propuesta de indicadores para determinar este grado de control sólo aparecen criterios clínicos y de función pulmonar, el GINA ya apunta a la

necesidad de evaluar la inflamación bronquial, una vez vencidos determinados obstáculos como los de índole económica. En el 2007, el Expert Panel Report⁴ refrendaba esta propuesta, que se ha convertido en el modelo de referencia de evaluación del paciente con asma.

Se han propuesto diversas vías para monitorizar la inflamación en el asma, invasivas y no invasivas; estas últimas, por razones obvias, son en las que más empeño se ha puesto y se ha tratado de encontrar una que pudiera servir de guía en la toma de decisiones, especialmente terapéuticas. Entre las vías no invasivas destacan la cuantificación de eosinófilos en el esputo, el análisis de mediadores en aire espirado condensado, la proteína catiónica del eosinófilo o la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en aire espirado⁵⁻⁸. De todas ellas, la medición de la FeNO, tanto con fines diagnósticos como de seguimiento, se ha perfilado como la opción más interesante.

El NIOX-MINO[®] (Aerocrine AB, Solna, Suecia) es un dispositivo portátil especialmente desarrollado para el entorno extrahospitalario y que ha demostrado su validez en comparación con los medidores de quimioluminiscencia

estacionarios⁹⁻¹¹ Una vez validada la herramienta, son varios los elementos para tener en cuenta antes de plantearse su implantación, uno de ellos es la factibilidad (viabilidad, facilidad) de la ejecución de la prueba.

Hasta la fecha no se ha publicado en España ningún trabajo en atención primaria sobre el uso de este dispositivo con niños.

El presente estudio aborda la factibilidad de la ejecución de la técnica de medición de la FeNO con el dispositivo portátil NIOX MINO[®] en niños de 6 a 14 años en la atención primaria de salud. También se analiza si la experiencia previa en el uso del medidor ejerce un efecto positivo de aprendizaje y mejora su factibilidad.

Métodos

Estudio transversal de visita única, desarrollado en 7 centros de atención primaria de España (6 en Asturias y uno en Palencia). El estudio se llevó a cabo entre septiembre de 2007 y marzo de 2008. Se invitó a participar a 151 niños de 6 a 14 años, con diagnóstico de asma establecido, cuando acudían a uno de los centros de atención primaria por cualquier razón, relacionada o no con el asma. Se excluyó a los niños que presentaban en ese momento una crisis de asma considerada grave y a quienes tuvieran otras enfermedades pulmonares agudas o crónicas.

Tras la oportuna información, y antes de su entrada en el estudio, padres y niños firmaron su consentimiento a éste.

El Comité Ético Regional de Asturias aprobó el protocolo de estudio. Para cada niño se realizó una anamnesis detallada y exploración física, en búsqueda de criterios de exclusión, y la medición de la FeNO.

Maniobra de la fracción exhalada de óxido nítrico

Se obtuvieron 2 medidas de la FeNO con un dispositivo portátil con sensor electroquímico (NIOX MINO[®], Aerocrine AB, Solna, Suecia).

Previo a la maniobra, el técnico (habitualmente personal de enfermería) explicó al niño cómo realizar la técnica y realizó una demostración práctica de ésta. La maniobra estuvo asistida por luz y sonido (provenientes del medidor) y por espejo, en el que el niño observaba la pantalla del dispositivo en la que aparece una nube que sube o baja, según el flujo de la espiración que realiza.

Partiendo de una espiración máxima, el niño inspiraba aire a través del dispositivo portátil (provisto de un filtro limpiador de NO), hasta la capacidad pulmonar total para, a continuación, exhalar el aire inspirado a través del propio dispositivo, durante al menos 10 s y a un flujo estable (50 ± 5 ml/s) que el niño controlaba a través de las diferentes intensidades de luz y sonido que emite el dispositivo y de la visualización en el espejo. El propio dispositivo validaba la maniobra mostrando, en aproximadamente 2 min, el valor de la FeNO en partes por mil millones (*parts per billion*).

Análisis de factibilidad

Se identificaron los niños con experiencia previa en el uso del dispositivo portátil; ésta se definió como haber

realizado, antes del estudio, al menos una maniobra válida con el medidor.

El análisis de factibilidad incluyó: a) el porcentaje de niños capaces de realizar la maniobra; b) la determinación del número de pruebas necesarias hasta obtener un resultado válido; c) el tiempo empleado entre el inicio de la primera maniobra y la obtención del resultado, y d) la opinión del técnico sobre la facilidad de la enseñanza de la maniobra y la valoración de la dificultad para la realización de la prueba en sí, mediante la utilización de una escala nominal de 5 ítems: muy difícil, difícil, dificultad media, fácil, muy fácil.

Análisis estadístico

El número de maniobras necesarias para obtener una medición válida, y el tiempo (en minutos) empleado hasta conseguirla, tuvieron una distribución no normal, por lo que se describen con la mediana y la amplitud intercuartílica. Se realizó un análisis del conjunto de resultados y una comparación de los obtenidos según los niños tuvieran experiencia previa o no. Para esta comparación se emplearon pruebas no paramétricas (test de la U de Mann-Whitney). Las variables en escala nominal (opinión del técnico) se compararon mediante pruebas de χ^2 .

Como nivel de significación estadística se estableció el convencional de 0,05.

Resultados

El perfil de los niños participantes se muestra en la [tabla 1](#).

De los 151 niños invitados a participar, 149 (98,7%) fueron capaces de hacer una maniobra de FeNO válida.

Ochenta y dos niños (55%) tenían experiencia previa en el uso del dispositivo portátil. Globalmente, el número de intentos necesarios hasta una medición válida de la FeNO fue de 2 (1 a 3) y el tiempo empleado fue de 4 min (3 a 5). Los técnicos encargados de la prueba consideraron el procedimiento de la FeNO (enseñanza y maniobra) fácil o muy fácil para el 87,8% (enseñanza) y para el 86,5% (maniobra) de los niños. Comparativamente, los niños con experiencia previa realizaron la prueba en menos intentos ($p < 0,001$), en menos tiempo ($p = 0,005$) y la enseñanza y ejecución resultó significativamente más fácil que para los niños sin experiencia ([tabla 2](#)).

Discusión

Han pasado poco más de 20 años desde la identificación del óxido nítrico como mediador relajante del endotelio vascular¹². En este tiempo se ha identificado su presencia en multitud de procesos biológicos, fisiológicos y patológicos, entre ellos el asma bronquial^{13,14}.

En la actualidad está fuera de duda que el óxido nítrico es un marcador de inflamación bronquial eosinófila y que la determinación de su fracción exhalada mediante dispositivos validados es la técnica de elección para su valoración¹⁵⁻¹⁸. Otra situación diferente es la aplicabilidad de los hallazgos en aspectos tales como el control guiado del asma sobre la base del valor de la FeNO. Desde que Smith et al publicaran su ensayo clínico¹⁹, se han sucedido los trabajos a

favor y en contra de la utilidad de la FeNO para el ajuste individual de dosis de corticoides basado en la FeNO²⁰⁻²³, sin que la reciente revisión de la Colaboración Cochrane haya podido arrojar más luz sobre este tema²⁴.

Tabla 1 Perfil de los participantes en el estudio

Número de participantes	149
Edad, años (media, rango)	10,1 (6-14)
Varones, n (%)	93 (62,4)
Años de evolución del asma (media, DE)	5,5 (3,0)
Sensibilización alérgica global, n (%)	140 (94)
Sensibilización a ácaros, n (%)	120 (80,5)
Gravedad del asma ¹ , n (%)	
Episódica leve	65 (43,6)
Episódica frecuente	12 (8,1)
Persistente moderada	68 (45,6)
Persistente grave	4 (2,7)
Seguimiento de la enfermedad asmática, n (%)	
En atención primaria	126 (84,6)
En atención hospitalaria	8 (5,4)
Conjunta	15 (10,0)
Tratamiento de fondo actual, n (%)	
Sin tratamiento	53 (35,6)
Corticoides (Cc) inhalados (monoterapia)	69 (46,3)
Montelukast (monoterapia)	2 (1,3)
Cc asociado a beta 2 agonista de larga duración	21 (14,1)
Cc asociado a montelukast	2 (1,3)
Triple asociación	2 (1,3)
Experiencia previa en la maniobra de FeNO, n (%)	82 (55)
Resultado del FeNO (mediana y rango) en ppb	33,0 (4,5-217,5)

DE: desviación estándar; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; ppb: *parts per billion* 'partes por mil millones'.
¹De acuerdo con la clasificación del Consenso sobre el Tratamiento del Asma en Pediatría⁴¹.

Desde el año 2006 se dispone de un analizador electroquímico portátil para la medición de la FeNO (NIOX MINO[®], Aerocrine AB, Solna, Suecia), validado y especialmente diseñado para la atención primaria.^{11,25,26}

En España se han publicado, hasta la fecha, 3 trabajos de evaluación del NIOX MINO[®]. El primero de ellos abordó, en adultos sanos, la correlación entre los valores obtenidos con el dispositivo portátil y el analizador estacionario N-6008[®]: se halló una relación directa y significativa entre ambas mediciones²⁷.

El grupo de Pérez-Yarza ha publicado 2 trabajos, ambos en niños con asma: el primero, con 30 niños mayores de 5 años, comparó los valores obtenidos entre NIOX MINO[®] y el analizador estacionario NIOX[®], y concluyó que, aunque ambos sistemas no son equivalentes, se obtiene un acuerdo sustancial en las determinaciones, por lo que la medición con el dispositivo portátil es válida¹¹. El segundo trabajo, con 60 niños mayores de 5 años, validó el uso de ambos dispositivos utilizando un tiempo de espiración de 6 s frente al estándar de 10 s.²⁸

El presente trabajo es el primero realizado con NIOX MINO[®] en la atención primaria de salud en España. En realidad, en el contexto internacional, son muy pocos los trabajos desarrollados en atención primaria, aunque el dispositivo esté pensado para su aplicación en este entorno. Aun más escasos son los de análisis de factibilidad. Gruffydd-Jones et al publicaron en el año 2007 un estudio sobre la factibilidad de la medición del óxido nítrico en la atención primaria. El trabajo, con 22 adultos y 15 niños (de 6 a 16 años), se llevó a cabo con el dispositivo estacionario NIOX[®], no con NIOX MINO[®], y concluyó que la determinación de FeNO en atención primaria era factible (en términos de grado de facilidad de la maniobra) y aceptable tanto para los pacientes como para el técnico a cargo de la prueba²⁹. Otro estudio en atención primaria es el del grupo de Kharitonov, publicado en el 2008, en el que se analizó la factibilidad de la técnica con NIOX MINO[®] en adultos, desde el punto de vista del número de pacientes capaces de realizar al menos una maniobra; su resultado fue del 87%³⁰.

Sobre la capacidad de obtener una maniobra válida, los resultados del presente estudio (98,7%) están más en la línea de los obtenidos en otros estudios que incluían pacientes pediátricos, como el de McGill et al, en el que sólo 3 niños de 42 fueron incapaces de realizar la maniobra⁹, el de Khalili et al con un 99,1% de éxito¹⁰ y el del grupo de Pérez-Yarza, con un 96,7%²⁸.

Tabla 2 Análisis comparativo de la factibilidad de la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico según la experiencia previa de los niños en la maniobra

	Conjunto de niños	Sin experiencia previa	Con experiencia previa	Significación
Número de niños	149	67	82	
Número de maniobras necesarias (mediana, IQR)	2 (1-3)	2 (2-4)	1 (1-2)	p < 0,001
Tiempo empleado, en minutos (mediana, IQR)	4 (3-5)	5 (3-8)	3 (3-5)	p = 0,005
Enseñanza maniobra (%) ^a	87,8	80,3	93,9	p = 0,012
Ejecución de la maniobra (%) ^a	86,5	75,8	95,1	p = 0,001

IQR: amplitud intercuartílica.

^aPorcentaje en los que la enseñanza y ejecución fue considerada fácil o muy fácil por el técnico encargado.

Un aspecto poco abordado en los estudios de factibilidad es el análisis del tiempo empleado entre la primera prueba con una ejecución válida y la obtención del resultado. En el contexto de la atención primaria española, conocer el tiempo que es necesario emplear en la aplicación de una técnica resulta esencial, especialmente en entornos masificados, donde la escasez de tiempo es el principal inconveniente. El resultado del presente estudio (menos de 5 min para el conjunto de los niños) se relaciona claramente con la facilidad de aprendizaje y el número de maniobras necesarias para obtener una válida, teniendo en cuenta que un 40% de ese tiempo es el que necesita el dispositivo para realizar el análisis y mostrar el resultado³¹.

La facilidad de ejecución se evidencia también por el número de maniobras necesarias, que en el presente estudio fue similar al obtenido por el grupo de Pérez-Yarza para la maniobra de 10 s²⁸.

Otro aspecto relevante que puede influir en el tiempo global que es necesario emplear para un resultado válido es la influencia de la experiencia previa en la realización de la maniobra. En el presente trabajo se observó que esta experiencia tiene un efecto positivo sobre todos los parámetros de factibilidad evaluados. Así, los niños que ya habían usado en al menos otra ocasión el NIOX MINO[®] precisaron menos intentos, emplearon menos tiempo y la enseñanza y la ejecución resultaron más fáciles. Este efecto de aprendizaje está en consonancia con los resultados publicados en el trabajo de Gruffydd-Jones et al²⁹, en el que también se observó cómo niños y adultos redujeron de forma significativa el número de intentos necesarios tras una primera experiencia; en ese caso, con el dispositivo estacionario NIOX[®]. Otro estudio, realizado por Kharitonov en el año 2003³² en 40 niños (de 7 a 13 años) y 19 adultos, no observó efecto de aprendizaje en el uso del NIOX[®].

Los autores del presente artículo también han buscado la opinión sobre el grado de facilidad y dificultad de la maniobra, si bien sólo lo han preguntado a los técnicos encargados de la enseñanza y ejecución y no a los niños, conscientes de la dificultad de valorar los resultados en un grupo tan amplio de 6 a 14 años. En el presente estudio las enfermeras consideraron el aprendizaje fácil o muy fácil en el 75,8% de los niños sin experiencia previa y en el 95,1% de los niños con experiencia, datos que concuerdan con el 78,6% que refieren las enfermeras en el estudio de Gruffydd-Jones et al²⁹.

Se han publicado varios estudios de factibilidad en niños sobre diferentes procedimientos relacionados con el asma, como la obtención de esputo inducido³³, la medición de resistencias pulmonares en niños de 2 a 7 años en urgencias³⁴, la evaluación de la calidad de los cuidados³⁵, la aplicabilidad de cuestionarios de control de asma³⁶, la detección sistemática de asma en la escuela mediante la utilización de la espirometría³⁷ o la ejecución de espirometría basal y posbroncodilatación³⁸.

Este tipo de análisis resulta imprescindible cuando se intenta implantar un nuevo procedimiento diagnóstico a un nuevo ámbito asistencial, en este caso la atención primaria.

Otro aspecto relevante son los costes. Si bien en España no se dispone de estudios sobre impacto económico de la generalización del uso de la medición de la FeNO, recientemente se han publicado 2 trabajos, uno en Alemania y otro en el Reino Unido^{39,40}, sobre los costes del NIOX MINO[®].

Ambos concluyen que el tratamiento del asma basado en la FeNO es menos caro y muestra resultados en salud similares a los de los estándares habitualmente aceptados.

En conclusión, los resultados del presente estudio muestran que la medición de la FeNO con el medidor NIOX MINO[®] en el contexto de la atención primaria es técnicamente factible y aceptable para los niños y el personal sanitario, y que estos resultados son mejores aun en niños con experiencia previa en la realización de la maniobra.

Nuevos estudios deberán determinar el papel real que ha de desempeñar la determinación de la FeNO en el abordaje terapéutico del niño con asma en atención primaria, pues la información disponible aún no es concluyente.

Agradecimientos

A los técnicos que participaron en el trabajo de campo: Socorro Meneses Pinacho, Jesús Rodríguez García, Montserrat Fernández Revilla, Lidia González Guerra y Cruz Gutiérrez Diez.

Phadia España, distribuidor para España de Aerocrine AB, proporcionó los dispositivos NIOX MINO[®] utilizados en este estudio.

Bibliografía

1. National Heart, Lung and Blood Institute. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health, publication No. 92-3091, Bethesda. MD 1992.
2. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:1-17.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2008. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, Bethesda. 2008. [citado 22 Abr 2009]. Disponible en: URL: <http://www.ginasthma.com>.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, 2007. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. [citado 19 Mar 2009]. Disponible en: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>.
5. Lemièrre C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: Eosinophilic and non-eosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1033-9.
6. Kostikas K, Koutsokera A, Papiris S, Gourgoulis KI, Loukides S. Exhaled breath condensate in patients with asthma: Implications for application in clinical practice. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:557-65.
7. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza E-G, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:41-51.
8. Menzies D, Nair A, Lipworth B. Non-invasive measurement of airway inflammation in asthma. *J Asthma.* 2006;43:407-15.
9. McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1053-7.

10. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy*. 2007;62:1171–4.
11. Sardón Prado O, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aramburu J, Emparanza Knorr JI, Pérez-Yarza EG. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:572–7.
12. 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 USA*. 1987;84:9265–9.
13. Jorens PG, Vermeire PA, Herman AG. L-arginine-dependent nitric oxide synthase: A new metabolic pathway in the lung and airways. *Eur Respir J*. 1993;6:258–66.
14. 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(8890):133–5.
15. Pavord ID, Shaw D. The use of exhaled nitric oxide in the management of asthma. *J Asthma*. 2008;45:523–31.
16. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1130–6.
17. Cobos Barroso N, Reverté Bober C, Gartner S, Liñán Cortés S, Quintó Domech L. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr*. 1998;49:241–7.
18. 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;171:912–30.
19. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:2163–73.
20. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: A review. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:246–59.
21. Bush A, Eber E. The value of FeNO measurement in asthma management: The motion for Yes, it's NO—or, the wrong end of the Stick. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:127–31.
22. Franklin PJ, Stick SM. The value of FeNO measurement in asthma management: The motion against FeNO to help manage childhood asthma—reality bites. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:122–6.
23. Rodway G, Choi J, Hoffman L, Sethi J. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: Clinical implications. *Chron Respir Dis*. 2009;6:19–29.
24. Petyk HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Intervenciones individualizadas con óxido nítrico espirado versus síntomas clínicos para el asma en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd [citado 28 Mar 2009]. Disponible en: URL: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: Wiley).
25. Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R, Menzies D, Nair A, Lipworth B. Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications. *J Clin Monit Comput*. 2004;18:379–87.
26. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurements. Comparison with the “Gold Standard” technique. *Chest*. 2007;131:410–4.
27. Fortuna AM, Feixas T, Casan P. Determinación de óxido nítrico en aire espirado (FENO) mediante un equipo portátil (NIOX MINO[®] Aerocrine) en población sana. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:176–9.
28. Sardón Prado O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro Ruiz A, Korta Murua J, Mintegui Aramburu J, Emparanza Knorr JI. Fracción exhalada de óxido nítrico: validación de la medida con tiempo de espiración de 6s con dos analizadores diferentes. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:221–6.
29. Gruffydd-Jones K, Ward S, Stonham C, Macfarlane TV, Thomas M. The use of exhaled nitric oxide monitoring in primary care asthma clinics: A pilot study. *Prim Care Respir J*. 2007;16:349–56.
30. Torre O, Olivieri D, Barnes PJ, Kharitonov SA. Feasibility and interpretation of FE(NO) measurements in asthma patients in general practice. *Respir Med*. 2008;102:1417–24.
31. 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.
32. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J*. 2003;21:433–8.
33. Wilson NM, Bridge P, Spanevello A, Silverman M. Induced sputum in children: Feasibility, repeatability, and relation of findings to asthma severity. *Thorax*. 2000;55:768–74.
34. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: Feasibility in young children with acute asthma. *Chest*. 1997;111:1519–25.
35. Nkoy FL, Faszt BA, Simon TD, Stone BL, Srivastava R, Gesteland PH, et al. Quality of care for children hospitalized with asthma. *Pediatrics*. 2008;122:1055–63.
36. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, CAN Investigator Group, et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:54–63.
37. Abramson JM, Wollan P, Kurland M, Yawn BP. Feasibility of school-based spirometry screening for asthma. *J Sch Health*. 2003;73:150–3.
38. Kjaer HF, Eller E, Bindslev-Jensen C, Høst A. Spirometry in an unselected group of 6-year-old children: The DARC birth cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:806–14.
39. Berg J, Lindgren P. Economic evaluation of FE(NO) measurement in diagnosis and 1-year management of asthma in Germany. *Respir Med*. 2008;102:219–31.
40. Price D, Berg J, Lindgren P. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom. *Allergy*. 2009;64:431–8.
41. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escibano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:253–73.