

# Fracción exhalada de óxido nítrico monitorizado en asma en Atención Primaria. Estudio FENOMENA-AP

*Exhaled fraction of nitric oxide monitored in asthma in Primary Care. FENOMENA-AP study*

**Raúl de Simón Gutiérrez.** Médico de Familia. Centro de Salud Luis Vives, Madrid.

**José Tomás Gómez Saénz.** Médico de Familia. Centro de Salud de Nájera, La Rioja.

**Antonio Hidalgo Requena.** Médico de Familia. Centro de Salud Lucena 2, Córdoba.

**José Antonio Quintano Jiménez.** Médico de Familia y Neumólogo, Córdoba.

**Verónica Fernández Pascual.** Coordinadora de proyectos de investigación SEMERGEN.

Correspondencia: [rasimgu@yahoo.es](mailto:rasimgu@yahoo.es)

## RESUMEN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que padece, en distintos grados de severidad, el 5,5 % de la población adulta y donde el insuficiente control de los síntomas sigue siendo un problema de primer orden. Tradicionalmente, se han empleado distintos métodos para evaluar este control, entre los que destacan los cuestionarios clínicos. Además, en los últimos años se han investigado diversos biomarcadores en la evaluación clínica del paciente que pueden ayudar al médico en su toma de decisiones. En el caso concreto de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), su medición nos permite evaluar de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. En este sentido, se ha diseñado un estudio observacional descriptivo y multicéntrico, cuyo objetivo principal será evaluar la utilidad del FENO como herramienta en el control del asma en una población asmática atendida en el ámbito de Atención Primaria. Otros objetivos serán caracterizar el perfil del paciente asmático monitorizado con FENO con relación a su grado de control y describir posibles asociaciones de diferentes variables relacionadas con el control del asma con los valores de FENO.

**Palabras clave:** asma, control, FENO

## ABSTRACT

Asthma is a chronic respiratory disease that 5,5 % of the adult population suffers from, in varying degrees of severity, and where insufficient symptom control continues to be a major problem. Traditionally, different methods have been used to evaluate this control, among which clinical questionnaires stand out. Furthermore, in recent years, various biomarkers have been investigated in the clinical evaluation of the patient that can help the doctor in his decision making. In the specific case of the exhaled fraction of nitric oxide (FENO), its measurement allows us to non-invasively evaluate eosinophilic inflammation of the airways. In this sense, a descriptive and multicenter observational study has been designed, whose main objective will be to evaluate the usefulness of FENO as a tool in the control of asthma in an asthmatic population treated in the Primary Care setting. Other objectives will be to characterize the profile of the asthmatic patient monitored with FENO in relation to their degree of control and to describe possible associations of different variables related to asthma control with FENO values.

**Keywords:** asthma, control, FENO

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que padece, en distintos grados de severidad, el 5,5 % de la población adulta de nuestro país, aunque con importantes variaciones de prevalencia según la distribución geográfica y la edad<sup>1</sup>.

Con el fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria que se proporciona a los pacientes asmáticos y, paralelamente, disminuir la carga que comporta la enfermedad para la sociedad y el sistema de salud, durante las últimas décadas se han publicado diversas directrices nacionales e internacionales, ampliamente difundidas entre los clínicos que tratan esta enfermedad<sup>2,3</sup>.

El objetivo general del tratamiento del asma que señalan estas guías es conseguir el control de la enfermedad, entendiendo este como el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y, al mismo tiempo, se cumplen los objetivos del tratamiento<sup>4,5</sup>. Este concepto de control incluye, por tanto, la evaluación simultánea de dos componentes o dimensiones: el control actual de la enfermedad y el riesgo futuro. No obstante, los diferentes estudios epidemiológicos que han descrito el grado de control del paciente asmático muestran que este es subóptimo y se encuentra lejos del estándar que marcan las guías<sup>6-9</sup>. En este sentido, muchos de estos estudios poblacionales

coinciden en describir una amplia variabilidad en los factores vinculados a este deficiente control, algunos de ellos propios de la enfermedad y otros más dependientes de la práctica clínica profesional<sup>10</sup>. Además, el mal control del asma es causa de aumento en el número de exacerbaciones, visitas a urgencias, hospitalizaciones e incluso de muerte, suponiendo importantes repercusiones sociosanitarias<sup>11,12</sup>.

La herramienta fundamental para evaluar el control es la visita médica continuada de seguimiento y, en relación con ello, son muchos los métodos que tradicionalmente se han utilizado para medirlo. Entre estos, podemos mencionar algunos parámetros de función respiratoria como el flujo espiratorio máximo (FEM), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) y distintos biomarcadores de inflamación, como los valores de óxido nítrico en aire exhalado y la cifra de eosinófilos en esputo o sangre<sup>13,14</sup>. Además, con la finalidad de facilitar y estandarizar la evaluación del grado de control se han diseñado diversos cuestionarios sencillos y fáciles de cumplimentar por el paciente que combinan las diferentes variables definidas para el control. De ellos, han sido validados y adaptados culturalmente al castellano para su uso en España el test de control del asma (ACT)<sup>15</sup> (Figura 1) y el cuestionario de control del asma (ACQ-5)<sup>16</sup>.

**1. En las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo o en la casa?**

1. Siempre.
2. La mayoría del tiempo.
3. Algo de tiempo.
4. Un poco.
5. Nunca.

**2. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?**

1. Más de 1 vez al día.
2. 1 vez al día.
3. De 3-6 veces por semana.
4. 1-2 veces por semana.
5. Nunca.

**3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (pitos, tos, falta de aire o presión en el pecho) le han despertado por la noche o más temprano por la mañana?**

1. 4 o más noches por semana.
2. 2-3 noches por semana.
3. 1 noche por semana.
4. 1-2 veces en las 4 semanas previas.
5. Nunca.

**4. En las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado el inhalador de rescate?**

1. 3 o más veces al día.
2. 1 o 2 veces al día.
3. 2 o 3 veces por semana.
4. 1 vez o menos por semana.
5. Nunca.

**5 ¿Cómo diría que ha estado controlada su asma durante las 4 últimas semanas?**

1. No controlada en absoluto.
2. Mal controlada.
3. Algo controlada.
4. Bien controlada.
5. Completamente controlada.

**Puntuación:**

Buen control  $\geq 20$ .  
 Parcialmente controlado 16-19.  
 Mal controlado  $\leq 15$ .

**Figura 1. TEST ACT (asthma control test)**

Fuente: Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.

Si bien la espirometría es una prueba fundamental para el diagnóstico y seguimiento del asma al calcular la limitación del flujo de aire y la capacidad pulmonar, esta no ofrece información sobre el grado de inflamación de la vía aérea. Por este motivo, la incorporación de biomarcadores en la evaluación clínica del paciente puede ayudar al médico en su toma de decisiones. En el caso concreto de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), su medición nos permite evaluar de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, pudiendo ser utilizada tanto como apoyo en el diagnóstico del asma como en su monitorización<sup>17</sup>.

Actualmente, las guías clínicas recomiendan utilizar la FENO tanto para diferenciar asma de otras enfermedades respiratorias como para indicar o adecuar el tratamiento, sustentado además por una alta sensibilidad y especificidad de acuerdo con los puntos de corte aplicados. Así pues, la medición de la FENO en pacientes con síntomas respiratorios es un buen predictor de asma. Una limitación habitual es que no todos los pacientes asmáticos tienen una inflamación que se relacione con aumento de la FENO. En este sentido, las guías de la American Thoracic Society (ATS) señalan que la FENO en 26 ppb es un punto de corte con una buena correlación con eosinofilia significativa en esputo ( $>3\%$ ). Por el contrario, la FENO menor de 25 ppb tiene un VPN de 85% para inflamación eosinofílica. Como norma general, un valor inferior a 25 ppb ( $<20$  ppb en niños) predice mala respuesta a los corticoides inhalados (CI), en tanto que la FENO mayor a 50 ppb ( $>35$  ppb en niños) es predictor de buena respuesta a los CI. Por otro lado, valores de FENO entre 25 y 50 ppb (20-35 ppb en niños) deben ser interpretados con cautela<sup>18,19</sup>.

Respecto a su utilidad en el seguimiento del asma ya diagnosticada, una prueba positiva o un incremento significativo del valor basal se asocia con mayor inflamación. La FENO puede ayudar a ajustar el tratamiento del asma (nivel de evidencia A). Además, diversas revisiones sistemáticas demuestran que el uso de la FENO para el seguimiento y el ajuste del tratamiento del asma no controlada ayuda a reducir las exacerbaciones o su gravedad<sup>20-22</sup>.

En este contexto, obtener una descripción de los valores de FENO en una población asmática tratada en consultas de Atención Primaria (AP) nos debería

proporcionar una valiosa información sobre el hipotético grado de control de la enfermedad y, al mismo tiempo, suscita la oportunidad de diseñar medidas correctoras desde la práctica profesional, dirigidas a mejorar la asistencia sanitaria de dichos pacientes. Conforme a ello, el objetivo principal de nuestro estudio será determinar los valores de FENO en una población asmática atendida en el ámbito de AP y, secundariamente, conocer su posible asociación respecto a otras variables relacionadas con el control.

## OBJETIVOS

Principal:

- Evaluar la utilidad del FENO como herramienta en el control del asma en una población asmática atendida en el ámbito de AP.

Secundarios:

- Caracterizar el perfil del paciente asmático monitorizado con FENO en una población asmática atendida en el ámbito de AP con relación a su grado de control.
- Describir posibles asociaciones de diferentes variables relacionadas con el control del asma con los valores de FENO.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional descriptivo, multicéntrico, sobre datos clínicos obtenidos de registros electrónicos de la historia clínica y de otras bases de datos complementarias durante las visitas médicas de seguimiento. Dichos datos serán incluidos en un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) de una plataforma web adaptada específicamente para el estudio. La extracción de datos será proseguida por un procedimiento seguro de anonimización de la información obtenida.

La población de estudio serán pacientes mayores de 18 años con registro en la historia clínica informatizada de asma bronquial persistente (CIAP R96 o CIE-9 493,0, 493,1, 493,2, 493,8, 493,9) y con

más de un año de evolución desde su diagnóstico. Se excluirán aquellos pacientes con diagnóstico de asma de menos de un año de evolución, a los asmáticos con dificultad para realización de una maniobra de exhalación por razones funcionales o cognitivas a criterio del investigador, a los asmáticos que presenten o hayan presentado un episodio de exacerbación en el último mes, a pacientes con otras enfermedades pulmonares crónicas, a pacientes en situación terminal o con mal pronóstico de vida en el próximo año y a aquellos individuos con desplazamiento temporal en la zona.

Tamaño muestral: para conseguir una precisión del 4,00 % en la estimación de una proporción del 20 % de pacientes con asma controlado, mediante un intervalo de confianza con corrección para poblaciones finitas al 95,00 % bilateral, asumiendo que el tamaño total de la población es de 3750 (75 médicos que atienden cada uno a 50 pacientes con asma), será necesario incluir 349 unidades experimentales en el estudio. Teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 10,00 %, sería necesario reclutar 384 unidades experimentales en el estudio.

Se incluirán 75 médicos que ejerzan su actividad en centros de salud de AP distribuidos por todo el territorio nacional y que utilicen la aplicación Control-ASMAApp. Mediante un muestreo no probabilístico, cada participante incluirá los seis primeros pacientes con asma que acudan a la consulta por cualquier motivo y cumplan los criterios de selección indicados (384 pacientes).

Fuente de información y ámbito: la obtención de datos del estudio por parte del médico para cada paciente se realizará en una única visita temporal, tomando retrospectivamente como referencia de análisis un periodo de tiempo de un año previo al momento de su inclusión. La duración de la fase de reclutamiento de todos los pacientes se realizará en un periodo de 3 meses (febrero de 2024 a abril de 2024). Todos los pacientes incluidos habrán firmado un documento de consentimiento informado diseñado específicamente para este estudio.

El ámbito de desarrollo del estudio es el de las consultas de AP. Está prevista la participación de 75 investigadores, aproximadamente, distribuidos en distintos centros, de toda la geografía española.

La recogida de datos se llevará a cabo de forma presencial, en una única visita, mediante cuestionarios anónimos. Se obtendrán por la información directa en la entrevista clínica y de los registros electrónicos de la historia clínica, que serán volcados en el CRDe. Este último será identificado por el número de protocolo asignado: dos dígitos para investigador y tres dígitos para cada paciente de cada investigador, comenzando por 001. Ejemplo: 01001.

Cada investigador elaborará un registro personal identificativo de cada sujeto estudiado, al que solo él tendrá acceso. La utilidad de este registro protegido es poder cotejar los datos con la historia clínica con el fin de recabar más información, si fuera preciso, así como para realizar controles de calidad. Este sistema permite respetar la privacidad del paciente, satisfacer las consideraciones éticas y cumplir con las normas de protección de datos.

Los datos serán registrados por los médicos investigadores participantes, en una hoja de trabajo electrónica, mediante un proceso de entrada de datos manual para garantizar la calidad y la validación de forma cruzada (con introducción por dos investigadores, donde uno dicta y otro incluye el dato y una comprobación posterior cambiando el rol de registro de los investigadores). Si faltan datos básicos, se enviarán solicitudes de aclaración a los investigadores y, en caso necesario, se comunicarán con los médicos asistentes, si ellos no lo fuesen. Todos los investigadores revisarán la hoja electrónica y confirmarán la exactitud e integridad de los datos proporcionados.

El estudio no incluye ningún medicamento como factor evaluado, sin que haya ninguna asignación aleatoria a grupos terapéuticos, ni existe intervención que precise enmascarar, por lo que se considera estar circunscrito a la categoría de estudio no-EPA, contemplado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), no precisando ser presentado para su registro.

Este estudio fue diseñado siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y observando lo establecido por la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal, por lo que queda garantizada la disociación de los datos

personales de los sujetos mediante codificación y/o anonimización de los datos. Durante la participación en el estudio no se realizará ninguna intervención específica terapéutica, comercial o de seguimiento que no fuese la habitual de la práctica profesional. En ningún caso la participación en el estudio interferirá en la decisión clínica del investigador y/o encuestador sobre el cuidado o tratamiento médico más adecuado para el sujeto estudiado.

Para todos los pacientes asmáticos incluidos en el estudio se recopilarán las siguientes variables (Tabla 1): datos socio-demográficos (edad, sexo), consumo de tabaco y/o dispositivos de liberación de nicotina, características del asma (tiempo de evolución, gravedad, función pulmonar FEV1, FEM, medicación del asma empleada en el momento de su inclusión, frecuencia de uso de medicación inhalada de rescate con beta-agonistas de acción corta [SABA o *short acting beta agonists*], dosis empleada de CI según clasificación de GEMA 5.3 y adherencia a inhaladores mediante el test de adhesión a inhaladores o TAI)<sup>23</sup>, número de exacerbaciones en el último año definidas como visitas a urgencias en cualquier ámbito y/o ingresos hospitalarios a causa de un empeoramiento agudo de su asma, grado de control determinado mediante el cuestionario ACT y valores de FENO medidos con el dispositivo Evernoa® lux (EVERSENS SL) (Figura 2).



**Figura 2. Dispositivo FENO Evernoa® lux (EVERSENS SL)**  
Imagen cedida por Eversens.

**Tabla 1. Variables y categorías**

Denominación	Definición	Tipo de variable	Registro
<b>Principal</b>			
<b>Control del asma</b>	Test de control del asma ACT <sup>23</sup> (Figura 1).	Cuantitativa continua.	Buen control $\geq 20$ . Parcialmente controlado 16-19. Mal controlado $\leq 15$ .
<b>Sociodemográficas</b>			
<b>Edad</b>	Años.	Cuantitativa discreta.	Numérica.
<b>Sexo</b>	Hombre/mujer.	Cualitativa dicotómica.	1. Hombre. 2. Mujer.
<b>Clínicas: características del asma</b>			
<b>Tiempo de evolución desde el diagnóstico</b>	Años.	Cuantitativa continua.	Numérica.
<b>Clasificación de gravedad del asma</b>	Según GEMA 5.3 <sup>3</sup> : Anexo 1 (escalones de gravedad según necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control).	Cualitativa ordinal.	1. Intermitente. 2. Persistente leve. 3. Persistente moderada. 4. Persistente grave.
<b>Asma alérgica</b>	Demostración de sensibilización a desencadenante.	Cualitativa dicotómica.	0. No. 1. Sí.
<b>Función pulmonar</b>	Medida más reciente en el último año y en fase estable.	FEV1 (% y ml).	Cuantitativa discreta. Numérica.
		FEM (l/m).	Cuantitativa discreta. Numérica.
<b>Medicación del asma en el momento de la inclusión en el estudio</b>	SABA de rescate. SABA en monoterapia. LAMA en monoterapia. CI-LABA. CI-LABA-LAMA. Antileucotrienos. Medicación biológica. Otros.	Cualitativa dicotómica.	0. No. 1. Sí.
<b>Frecuentación en el uso de SABA durante el último año</b>	Categorías de frecuentación en el uso de SABA según recomendaciones de GINA 2023 <sup>2</sup> y GEMA 5.3 <sup>3</sup> .	Cualitativa dicotómica.	Uso normal: $< 3$ inhaladores SABA/año. Sobreuso: $\geq 3$ inhaladores SABA/año.
<b>Dosis de CI en el momento de la inclusión</b>	Categorías de dosis de CI* solos o asociados con LABA y/o LAMA, según recomendaciones GEMA 5.3 <sup>3</sup> (Tabla 2).	Cualitativa ordinal.	1. Baja. 2. Media. 3. Alta.
<b>Adhesión</b>	Test de adhesión a inhaladores de 10 ítems: TAI <sup>18</sup> . Cuantitativa discreta.	Cualitativa ordinal.	Mala adhesión: $\leq 45$ puntos. Adhesión intermedia: 46-49 puntos. Buena adhesión: 50 puntos.
		Numérica.	

**Tabla 1. Variables y categorías**

Denominación	Definición	Tipo de variable	Registro
<b>Número de exacerbaciones en el último año</b>	Visitas a urgencias de Atención Primaria/puntos de atención continuada/hospital o ingresos hospitalarios a causa de un empeoramiento agudo de su asma.	Cuantitativa discreta.	Numérica.
<b>Historia de tabaquismo en el momento de la inclusión</b>	Consumo histórico de tabaco.	Cualitativa nominal.	Nunca ha fumado. Exfumador (no consumo desde hace más de un mes). Fumador activo (cualquier consumo en el último mes).
<b>Consumo de cigarrillos electrónicos</b>	Consumo histórico de sustancias en vapeo.	Cuantitativa dicotómica.	0. No. 1. Sí.
<b>FeNO</b>	Valores en partes por billón (ppb), medido con dispositivo Evernoa® lux (EVERSENS SL).	Cuantitativa discreta.	Numérica.

\*CI, CI-LABA o CI-LABA-LAMA.

Incluye todas las presentaciones de las siguientes especialidades farmacéuticas: budesonida inh. (aerosol 200 mcg, polv. inh. 100 mcg; 200 mcg; 400 mcg), beclometasona inh. (aerosol 250 mcg), ciclesonida inh. (aerosol 160 mcg.), fluticasona propionato inh. (aerosol 125 mcg; 250 mcg, polv. Inh: 100 mcg; 500 mcg), mometasona inh. (polv. Inh. 200 mcg; 400 mcg.), budesonida /formoterol inh. (polv. Inh. 160/4.5 mcg; 320/9 mcg), beclometasona/formoterol inh. (aerosol 100/6 mcg., polv. Inh 100/6 mcg.), furoato de fluticasona/vilanterol inh. (polv. Inh. 92/22 mcg; 184/22 mcg), fluticasona propionato/formoterol inh. (aerosol 125/5 mcg; 250/10 mcg), fluticasona propionato/salmeterol inh. (aerosol 125/25 mcg; 250/25 mcg., polv. Inh 250/50 mcg; 500 /50mcg), indacaterol/mometasona inh. (polv. Inh 125/260 mcg, 125/127,5 mcg, 125/62,5 mcg), beclometasona/formoterol/glicopirronio inh. (aerosol 87/5/9 mcg, polvo inh. 88/5/9 mcg; aerosol 172/5/9 mcg) y indacaterol/ glicopirronio/mometasona inh. (polv. Inh 114/46/136mcg).

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

**Tabla 2. Clasificación de dosis de los diferentes corticoides inhalados empleados en Asma**

	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Budesónida	200-400	401-800	801-1.600
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1.000	1.001-2.000
Beclometasona extrafina*	100-200	201-400	> 400
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Fluticasona propionato	100-250	251-500	501-1.000
Fluticasona furoato	-	92	184
Mometasona furoato**	Twisthaler®†	200	400
	Breezhaler®††	62,5	127,5
	Breezhaler®††,†††	-	-

\* Beclometasona dipropionato de partículas extrafinas.

\*\* La dosis depende del tipo de dispositivo DPI y la formulación del polvo para inhalación. Deben considerarse las equivalencias entre presentaciones a la hora de cambiar el dispositivo que contiene MF.

† Asmanex Twisthaler® (MF como único componente).

†† Aectura/Bemrist Breezhaler® (doble combinación de MF/IND).

†††Energair/Zimbus Breezhaler® (triple combinación de MF/IND/GLY).

Fuente: GEMA 5.3: Guía española para el Manejo del Asma.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de los datos cuantitativos mediante medidas de tendencia central (media, intervalo de confianza del 95 % y desviación típica). Los datos cualitativos se describirán mediante distribución de frecuencias y porcentajes de cada una de las opciones posibles. Para el análisis bivalente se utilizarán las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis y Chi cuadrado, según sigan una distribución normal o no, valorada mediante el test de Kolmogórov-Smirnov.

Además de las tasas crudas, ajustaremos por modelos de distintas variables que puedan comportarse como confusoras mediante análisis multivariante de regresión múltiple y regresión logística.

En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables, el nivel de significación estadística (p) será de 0,05.

## LIMITACIONES

Los síntomas y la gravedad son autoinformados, lo que puede conllevar una subestimación o una sobreestimación del efecto. El uso de la medicación está basado en el registro de la historia clínica, pero se puede confrontar con la retirada de fármacos de farmacia, comprobado mediante receta electrónica.

Al utilizar como método de muestreo el consecutivo, y no un método probabilístico, puede influir negativamente en la validez externa de los resultados, aunque pensamos que no se debe producir esta interferencia, pues el investigador no interviene en ningún momento en la elección del sujeto, siendo la muestra representativa de la población estudiada.

Al ser un diseño multicéntrico, los datos son más generalizables sin sesgos locales, como diferencias demográficas o características propias de un único centro.

## ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El estudio respeta los principios éticos básicos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia. Su desarrollo seguirá las normas de la buena práctica clínica, los principios enunciados en la última Declaración de Helsinki (Seúl 2013) y el Convenio de Oviedo (1997). También se seguirá la Guía Tripartita armonizada de la ICH, así como la Ley de Investigación Biomédica (14/2007).

Se solicitará la aprobación de un comité de ética e investigación.

También se procederá a solicitar la autorización de desarrollo y ejecución del estudio a la Dirección de la Unidad de Gestión Clínica donde se desarrollará el trabajo y sus direcciones asistenciales de área sanitaria.

Los datos personales se tratan cumpliendo estrictamente con la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica, así como con el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, Reglamento General de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Se solicitará a los pacientes el consentimiento informado que otorga voluntariedad a la participación en el estudio (art. 4, 8 y 9 de la Ley 41/2002; art. 12 del Real Decreto (RD) 223/04. Igualmente, se solicitará la firma del compromiso del investigador/a a cada profesional participante en el estudio.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Domingo Ribas C, Sogo Sagardia A, Prina E, Sicras Mainar A, Sicras Navarro A, Engroba Teijeiro C. Late Breaking Abstract - Prevalence, characterization and costs of severe asthma in Spain (BRAVO 1). *Eur Respir J*. 2020;56:4639. Disponible en: [https://ersjournals.com/content/56/suppl\\_64/4639](https://ersjournals.com/content/56/suppl_64/4639)
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. GEMA 5.3: Guía española para el Manejo del Asma. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
4. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(6):1016-1018. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/14229459\\_Asthma\\_Control\\_versus\\_Asthma\\_Severity](https://www.researchgate.net/publication/14229459_Asthma_Control_versus_Asthma_Severity)
5. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32:545-54. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/32/3/545.long>
6. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS). *Aten Primaria*. 2017;49:586-92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-control-del-asma-pacientes-que-S021265671730207X>
7. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Lnk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nnpjcrm20149>
8. Ruiz Cobos MA. Resultados estudio ESCASE. Estudio control del asma en España. *Rev Patol Respir*. 2006;9 Supl 1:29-30. Disponible en: <https://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=IBEC&lang=e&nextAction=lnk&exprSearch=65610&indexSearch=ID>
9. De Miguel Díez J, Barcina C, Muñoz, M, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: Associated factors. *J Asthma*. 2008;45:740-6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02770900802216783>
10. Ribó P, Molina J, Calle M, et al. Prevalence of modifiable factors limiting treatment efficacy of poorly controlled asthma patients: EFIMERA observational study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(33). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41533-020-00189-6>
11. Martínez Moragón E. Farmacoeconomía aplicada al asma. *Rev Asma*. 2018;3(3):89-95. Disponible en: <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/144/192>
12. Puig Junoy J, Pascual Argenté N. Coste socioeconómico del asma en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá: revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:e1-15. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-161209>
13. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest*. 2001;119:1011-7. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)52053-9/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)52053-9/abstract)
14. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:412-4. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)00923-7/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00923-7/fulltext)
15. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)02270-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)02270-X/fulltext)
16. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguíbel JM, López Viña A, et al., Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther*. 2008;30:1918-31. Disponible en: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(08\)00326-3/abstract](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(08)00326-3/abstract)
17. Murugesan N, Saxena D, Dileep A, Adrish M, Hanania NA. Update on the Role of FeNO in Asthma Management. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(8):1428. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/8/1428>
18. Ricciardolo FLM. Revisiting the role of exhaled nitric oxide in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:53-9. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/abstract/2014/01000/revisiting\\_the\\_role\\_of\\_exhaled\\_nitric\\_oxide\\_in.9.aspx](https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/abstract/2014/01000/revisiting_the_role_of_exhaled_nitric_oxide_in.9.aspx)
19. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-15. Disponible en: [https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.9120-11ST?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.9120-11ST?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
20. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011440. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011440.pub2/full>
21. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD011439. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011439.pub2/full>
22. Essat M, Harnan S, Gomersall T, Tappenden P, Wong R, Pavord I, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;47(3):751-768. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/47/3/751.long>
23. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142-52. Disponible en: [https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jamp.2015.1212?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jamp.2015.1212?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)