

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA
VIII CONGRESO DE NEUMONOLOGIA

Evolución del asma del niño al adulto

Dr. Mario A Grenoville

mgrenoville@gmail.com

Propósitos

- Identificar aquellos niños con asma que tendrán síntomas persistentes y graves en la vida adulta
- ¿Cuáles son las herramientas para lograr esta identificación?:
 - datos clínicos
 - datos fisiológicos
 - biomarcadores
 - marcadores genéticos
- ¿Si a ellos les realizáramos tratamientos más activos podríamos modificar la evolución de la enfermedad?

Indicadores

- Edad de comienzo de síntomas
- Severidad de los síntomas
- Función pulmonar
- Alergia
- Genética
- Sexo
- Infección respiratoria viral temprana
- Situación socioeconómica y ambiental
- Inflamación y remodelación bronquial

Ventajas de los estudios poblacionales longitudinales para la comprensión de la historia natural del asma

- Describen mejor las características evolutivas de la enfermedad.
- Son necesarios para identificar asociaciones entre:
 - las exposiciones y la iniciación, el desarrollo y la persistencia de la enfermedad.
 - los diferentes fenotipos y la evolución.

Limitaciones de los estudios poblacionales longitudinales para la comprensión de la historia natural del asma

- Cuestionario a padres. Memoria selectiva (se olvidan más los cuadros leves)
- En algunos estudios los pacientes fueron seleccionados entre la población hospitalaria (¿más graves?)
- Diferentes criterios diagnósticos y de clasificación de la enfermedad a través del tiempo.
- Grupo heterogéneo de niños que presentan como síntoma distintivo: sibilancias recurrentes.
- Cambios evolutivos a lo largo de la vida.

Estudio de Melbourne

- En 1964 se inicia estudio comunitario con niños nacidos en 1957 (295 n con sibilancias recurrentes y 106 controles) que se continúa a la fecha.
- A los 7 años cinco grupos:

Control

Br. sibilante leve (ocasional)

Br. sibilante (>5 episodios/año)

Asma no asociado a IRA

Asma severo

- Estos pacientes fueron re-evaluados a los 10, 14, 21, 28, 35, 42 años.

Phelan PD y col. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002.

Historia natural del asma

- Estudio de Melbourne: evaluación a los 21 años

| | AEI | AEF | AP |
|------------------------------|-----|-----|-----|
| Prevalencia | 70% | 20% | 10% |
| Inicio precoz | 50% | 70% | 75% |
| VEF ₁ ↓ a los 21a | no | 15% | 60% |
| Remisión a los 21a | 60% | 20% | 5% |

Entre 21 y 28 años recayeron el 30% de los pacientes en remisión

Williams H y McNicol KN. Br Med J 1969; 4:321-325

Oswald H y col. Br Med J 1994; 309:95-96

Historia natural del asma

Estudio de Melbourne

| Condición a los 42 a | Condición al enrolarse al estudio % | | | |
|----------------------|-------------------------------------|--------------|------|-------------|
| | B. sibil. leve | B. sibilante | Asma | Asma severo |
| Sin asma reciente | 68 | 58 | 32 | 10 |
| Asma infrecuente | 18 | 15 | 18 | 13 |
| Asma frecuente | 17 | 17 | 26 | 27 |
| Asma persistente | 0 | 10 | 24 | 50 |

Phelan PD y col. J Allergy Clin Immunol 2002

Horak E y col. BMJ 2003

Estudio de Melbourne

- La severidad de la enfermedad fue mejorando de los 10 a los 28 años y luego se mantuvo estable.
- Los niños con asma severo a los 7 años tuvieron más posibilidades de persistir con asma a los 42 años.
- La disminución de la función pulmonar a los 7 años estuvo asociada con síntomas persistentes en la vida adulta. Esta disminución no se agravó posteriormente.
- Los niños con atopía (fiebre de heno, eczema) tuvieron asma más severo y persistente.
- Sólo un paciente falleció de asma.

Historia natural del asma

Estudio de Tucson

- 1980, 826 niños
- 4 fenotipos:
 - nunca sibilancias
 - sibilancias tempranas transitorias
 - sibilancias tardías
 - sibilancias persistentes
- Controles a los 8, 11, 13, 16, 22, 26, 32 años
- Evolución similar a la del estudio de Melbourne

Taussig LM y col. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol ; 111: 661-675, 2003.

Estudio de Tucson

20% sibilantes transitorios

15% sibilantes tardíos

14% sibilantes persistentes

Factores de riesgo se asocian con diferentes fenotipos:

Persistentes y de comienzo tardío: atopía

Transitorios: madre fumadora

- No hay evidencias que los diferentes fenotipos se correspondan con genuinas diferentes entidades causales, pudiendo expresar solamente cambios evolutivos.

Estudio de Tucson

- Fenotipos de niños sibilantes
- Sibilantes precoces y transitorios (hasta 3 años)
- Sibilantes asociados a infección viral, no atópicos (hasta 10 años)
- Sibilantes persistentes, asociados a IgE, “asma verdadero”
- *Stein RT y col. Thorax 1997; 52:946*

Estudio de Tucson

Factores de riesgo para sibilancias recurrentes

- Factores anatómicos y/o funcionales de la vía aérea
- Humo de cigarrillo
- Prematurez
- Aeroalergenos
- Infección por virus respiratorios (VSR, RV)

Martinez FD y col. N Engl J Med 1988; 319: 1112

Stein RT y col. Lancet 1999; 354:541

Estudio de Tucson

Factores de riesgo para asma en adolescencia

- 181 p con asma activa a los 22 años
27% diagnóstico reciente (71% sexo femenino)
- Sibilancias persistentes en lactantes
- Asma comienzo a los 6 años
- Sensibilización a alternaria alternatum
- HRB a los 6 años
- FP ↓ a los 6 años

Stern DA y col: Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008

Estudio de Dunedin

613 niños nacidos en 1972-1973. Población no seleccionada.

26% asma activo a los 26 años

27% remisión, pero 12% recayeron

Predictores de persistencia de asma a los 26 años:

- Inicio temprano de síntomas
- Sensibilización temprana a los ácaros domiciliarios
- Sexo femenino
- HRB a los 6 años
- Fumador activo a los 21 años

Sears MR y col. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003

Estudio de la comunidad europea

- 991 casos revaluados a 20-22 años
- Remisión: 43% cuando asma se inicia antes de 10 años
30% cuando aparece entre los 10 y 20 años
15% cuando aparece entre los 20 y 40 años
- Contacto temprano con otros niños mayores se asocia a mayor remisión.
- Remisión en todas las edades es menor si los padres tienen asma o atopía.

De Marco R y col. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. J Allergy Clin Immunol 2004

Asma del niño al adulto

Conclusiones

- Síntomas de asma en los 3 primeros años tienden a ser transitorios.
- 20% de los niños con asma a los 6 años tienen asma persistente a los 42 años (aumentando a 50% en el grupo de asma severo)
- **Son predictores de persistencia y recaídas:**
 - inicio síntomas y severidad tempranos
 - HRB y FP disminuida a los 6 años
 - sexo femenino
 - sensibilización persistente a ácaros y otros alérgenos
 - cigarrillo
- Más del 30% de los adultos asmáticos inician su enfermedad después de la adolescencia.

Historia natural de la función pulmonar en niños con asma

¿La pérdida temprana de función pulmonar en los niños con asma es causa o consecuencia de la enfermedad?

- Los fenotipos transitorio y persistente de niños en edad escolar con asma pueden tener leve alteración de la función pulmonar.
- Algunos estudios encuentran una disminución de la FP previa al inicio de los síntomas (¿causalidad?) pero difieren en sus resultados

Historia natural de la función pulmonar en niños con asma. Recién nacido hasta 7 años

- Estudio Británico. *Henderson J y col. Thorax 2008.*
Todos los fenotipos pueden tener FP disminuida a los 7 a.
- Estudio Tucson. *Morgan WJ y col. AJRCCM 2005.*
ST tienen FP disminuida al nacer.
SP no tienen FP disminuida al nacer pero si a los 6 a.
- Estudio Perth. *Turner SW y col. AJRCCM 2004.*
ST no tienen FP disminuida al nacer.
SP si la tienen, este déficit no progresa con el tiempo.
- **Conclusión: FP disminuida al nacer?**
FP disminuida a los 6 años > riesgo de asma en adultos

Historia natural de la función pulmonar en niños con asma. Del niño al adulto

Niños con asma persistente pueden tener a los 6 a disminución FEV₁/CVF que se mantiene estable a través del tiempo (no es progresiva).

- Estudio Melbourne. *Phelan PD y col. J Allergy Clin Immunol 2002.*
- Estudio Dunedin. *Sears MR y col. N Engl J Med 2003*
- Estudio Tucson. *Morgan WJ y col. AJRCCM 2005.*
- Estudio Alemán. *Illi S y col. Lancet 2006*

Historia natural del asma. Función pulmonar en adultos

Estudio de Melbourne

| | 10 años | | 35 años |
|------------------------|---------|-------------|------------------|
| | asma | asma severo | asma persistente |
| FEV ₁ % | 98 | 89 | 88 |
| FEF ₂₅₋₇₅ % | 70 | 54 | 53 |
| FEV ₁ /FVC | 75 | 69 | 68 |
| RV/TLC | 26 | 29 | 29 |

Oswald H y col. Pediatr Pulmonol 1997; 23:14-20

Historia natural del asma. Función pulmonar en adultos

- Función pulmonar a los 42 a (Estudio Melbourne)

| Síntomas 7 a | VEF ₁ /CVF | VEF ₁ % |
|--------------|-----------------------|--------------------|
| Br. S leve | 80 | 109 |
| Br. S | 79 | 102 |
| Asma activo | 75 * | 95 * |
| Asma severo | 70 * | 85 * |
| Controles | 80 | 104 |

Historia natural de la hiperreactividad bronquial en niños con asma

- La relación entre la HRB en el lactante y asma no es clara. La HRB en el lactante probablemente no está asociada con atopía como si se constata posteriormente.
- HRB a los 6 a se asoció con persistencia de asma a los 26 a.

Estudio Tucson. Taussig LM y col. J Allergy Clin Immunol 2002

Estudio Dunedin. Sears M y col. N Engl J Med 2003

Historia natural de la hiperreactividad bronquial en niños con asma

- Entre 20 y 29 años:
Todos con asma actual o pasado reciente.
60% de los asmáticos en remisión total.
20% de población sana.

Cockcroft DW y col. Chest 83:751, 1983

Hopp RJ y col. Am Rev Respir Dis 141:2, 1990

OB severa e HRB en el adulto

- 101 niños internados antes de los 24 meses por OB severa.

Se estudió la cohorte a los 27 años:

HRB 81%

Asma activo 37%

Predictores de riesgo: HRB a los 6 años (aumenta 10 veces el riesgo, independiente de otros factores de riesgo: alergia, sexo femenino, cigarrillo)

Goksoer E y col. High risk of adult asthma following severe wheezing in early life; Pediatr Pulmonol 2015

Historia natural del asma y relación con alergia

- Mayor incidencia de alergia mediada por IgE.
- A mayor edad y mayor severidad hay mayor relación.
- Eczema antes de los 2 años: 68% tienen asma moderada o severa a los 21 años.
- Exposición a aeroalergenos en el primer año de vida es importante factor de riesgo.
- Eosinofilia > 4% es considerada de valor en los índices predictivos para asma en niños pequeños.

Williams H y McNicol KN. BMJ; 1969

Burrows B y col. J Allergy Clin Immunol; 1982

Sporik R y col. N Engl J Med; 1990

Castro-Rodriguez JA y col. AJRCCM; 2000

Alergia y asma en el adulto

- Estudio alemán de cohorte (*MAS study. Illi S y col. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth-cohort study; Lancet 2006*)
sensibilización polialérgica a los 3 años (ácaros, perros y gatos) tiene valor predictivo positivo de 57% para asma, HRB y menor FP a los 11-13 años.
IgE alta a los 3 años predice asma a los 11-13 años
- Estudios de Dunedin (ácaros) y Tucson (alternaria) revelan que sensibilización temprana y persistente en el niño marca riesgo de asma en el adulto.

Historia natural del asma y relación con alergia

- 100 niños con un padre atópico, controlados a los 6, 11 y 22 años.
- Datos de los primeros 10 años fueron similares a estudios de Melbourne y Tucson.
- A los 22 años 40% había presentado al menos un episodio de sibilancias en el último año, sin embargo sólo el 25% tenía diagnóstico de asma y la mayoría era forma episódica leve.
- La remisión fue más frecuente en niños que habían iniciado los síntomas antes de los 5 años.

Rhodes HL y col. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two year follow-up of wheeze and atopic status. AJRCCM 2002

Asma y genética

- Herencia poligénica multifactorial
- Múltiples líneas de estudios en marcha, sin evidencias concluyentes
- **Indicadores de riesgo genético para asma persistente en el adulto:** *Belsky DW y col. Polygenic risk and the development and course of asthma: an analysis of data from a four-decade longitudinal study (Dunedin); Lancet Respir Med 2013*
- **Estudios de variantes genéticas asociadas al asma** demuestran que la mayoría de la población comparte algún grado de riesgo genético para asma pero que pequeños grupos tienen alto o bajo riesgo: *Forno E y col. Genome-wide association study of the age of onset of children asthma; J Allergy Clin Immunol 2012*
- **Polimorfismos del receptor β_2 :** Homocigotos para Gly en codón 16 presentan mayor riesgo de persistencia: *Guerra Sy col. Relation of β_2 polymorphisms at codon 16 and 27 to persistence of asthma symptoms after onset of puberty (Tucson); Chest 2015*

Asma y ambiente

- Tabaco
- **Microambiente doméstico:** polvo, ácaros, cucarachas, químicos
- **Contaminación ambiental**
- **Teoría higiénica**

von Mutius E y col. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. Nat Rev Immunol 2010

- **Stress emocional personal y familiar**

Chiu YHM y col. Prenatal and postnatal maternal stress and wheeze in urban children effect of maternal sensitization. AJRCCM 2012)

Oran E y col. Self-reported stressful life events during adolescence and subsequent asthma: A longitudinal study (Tucson). J Allergy Clin Immunol 2017

Asma, inflamación y remodelación de la vía aérea

- Por definición el asma es una enfermedad caracterizada por obstrucción de la vía aérea que es completamente reversible.
- Recientemente se ha aceptado que la condición básica en el asma es la inflamación de la vía aérea que puede generar cambios estructurales condicionando una obstrucción irreversible de la misma (remodelación).

Fish JE y col. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:509-516

Guilbert TW y col. N Engl J Med 2006; 354:1985-97

Saglani S y col. AJRCCM 2007; 176:854-64

Asma y remodelación de la vía aérea

- Estudio CAMP. *Covar RA y col. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:359-366*

Randomizado, placebo controlado. >1000 niños tratados con nedocromil, budesonide o placebo durante 4-6 años y controlados 4 años más.

VEF₁ pre y post β_2 sin diferencias entre los tres grupos durante todo el período de estudio.

Evolución no modificada por corticoterapia temprana

- *Pauwels R y col. Lancet 2003; 361:1071-1076*

7000 p asma persistente leve, menos de 2 años de duración, 5-66 años, budesonide dosis baja durante 3 años o placebo.

VEF₁ post β_2 sin diferencias entre grupos.

Asma y remodelación de la vía aérea

- Estudio CAMP. *Covar RA y col. AJRCCM 2004.*
Investiga especialmente reducción > 1% en VEF₁% post β_2 en 990 n de la cohorte inicial, a través del tiempo de estudio.
25% tiene una reducción de la respuesta. Distribuidos en la misma proporción entre los 3 grupos.

Predictores de esta pérdida fueron:

niños de menor edad y más pequeños

asma de comienzo temprano

sexo masculino

menor valor de IgE y de tests cutáneos positivos

Asma y remodelación de la vía aérea

- **Deterioro del VEF₁**
no demostrado en formas episódicas
si en asma persistente, especialmente severa
- **Pérdida de la reversibilidad**
no demostrado en formas episódicas ni persistentes.

Oswald H y col. Pediatr Pulmonol 1997

CAMP study. N Engl J Med 2000

Pauwels R y col. Lancet 2003

Rol de la remodelación de la vía aérea

- No hay consenso en que la progresión de la enfermedad requiera de inflamación y/o remodelación de la vía aérea.

Asma en el niño y EPOC en el adulto

- *Tugiyera N y col. Outcomes of childhood asthma and wheezy bronchitis. A 50-year cohort study. AJRCCM 2016;193:22-30*

330 p evaluados a 61 años:

Dg EPOC: VEF_1/CVF post broncodilatador $< 0,7$: 91 p

38 tuvieron asma infantil y 53 br. sibilantes

Este grupo de niños tenía $VEF_1 \downarrow$ en la infancia

- *Berry CE y col. A distinct low lung function trajectory from childhood to the fourth decade of life (Tucson study); AJRCCM 2016: 194:607-612*

10% de los p evaluados estaban en estas condiciones

Indicadores de persistencia y severidad del asma en la infancia

- Síntomas tempranos persistentes y/o severos
- Infecciones respiratorias frecuentes
- Comienzo después de los 4 años
- HRB y FP disminuida
- Historia en los padres de asma y alergia
- Sensibilización temprana y persistente
- Ausencia de contacto con otros niños y animales
- Problemas emocionales en el grupo familiar

Indicadores de persistencia del asma en la vida adulta

- Inicio de síntomas y severidad tempranos
- HRB y FP disminuida a los 6 años
- Sensibilización polialérgica temprana
- Factores de riesgo genéticos y ambientales
- Sexo femenino

¿Se puede modificar la historia natural del asma?

- En niños importantes estudios confirman que la corticoterapia inhalatoria produce mejoría en síntomas y función pulmonar pero no modifica la evolución.
- No hay diferencias entre los grupos tratados y no tratados, luego de suspendido el tratamiento.

Estudio CAMP: N Engl J Med 2000, J Allergy Clin Immunol 2010

Guilbert TW y col. N Engl J Med 2006; 354:1985-97

Murray CS y col. Lancet 2006; 368:754-62

¿Se puede modificar la historia natural del asma?

- Hasta el momento: No
- La intención de incidir en la evolución de la enfermedad modificando los factores ambientales (evitación alérgica) o por tratamientos (inmunoterapia desensibilizante y/o corticoterapia inhalatoria) no fue lograda.
- Pero

¿Se puede modificar la historia natural del asma?

- Evidencias consistentes revelan que la disminución de la función pulmonar en el recién nacido expresa una alteración de la fase alveolar del desarrollo pulmonar (fetal y postnatal). Es una condición premórbida que predispone a:
 - 1) Infecciones respiratorias bajas
 - 2) Sibilancias recurrentes en la primera infancia
 - 3) Disminución de la función pulmonar en niños y adultos

¿Se puede modificar la historia natural del asma?

Los factores de riesgo asociados a la disminución de la función pulmonar en el recién nacido son:

- Cigarrillo durante el embarazo
- Desnutrición materna
- Hipertensión materna
- Oligohidramnios
- Corticoterapia materna

Prevención: educación y cuidado obstétrico

Conclusiones

- Estos estudios han provisto información acerca de diferentes patrones evolutivos (fenotipos) y han identificado algunos factores de riesgo que inciden en la evolución.
- Sin embargo el asma y su historia natural son aún parcialmente comprendidas y el conocimiento actual no ha permitido predecir o prevenir la enfermedad ni modificar su tendencia evolutiva.

Muchas gracias

Desafíos actuales

Heterogeneidad genética, ¿se podrá descifrar?

Interacción genes-ambiente: embarazo, etapa neonatal y posteriores.

¿Factores genéticos son determinantes de los diferentes endofenotipos?

Pronóstico en sujetos individuales es azaroso, validez a largo plazo de los índices de predicción usados en lactantes.

Estudios

- Phelan PD et al. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002.
- Taussig LM et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003.
- Sears MR et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003
- Strachan DP et al. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. BMJ 1996
- Rhodes HL et al. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two year follow-up of wheeze and atopic status. AJRCCM 2002
- De Marco R et al. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. J Allergy Clin Immunol 2004
- Martinez FD et al. Focus on asthma in children and adults. AJRCCM 2017