



Artículo Valorado Críticamente

Profundizando en el conocimiento de los fenotipos del asma infantil

Cristina Rivas Jueas. Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correo electrónico: crisrijue@hotmail.com

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Términos clave en inglés: asthma; epidemiology; childhood; outcome assessment; wheezing

Términos clave en español: asma; epidemiología; evolución; infancia; sibilancias

Fecha de recepción: 31 de enero de 2009

Fecha de aceptación: 6 de febrero de 2009

Fecha de publicación en Internet: 8 de febrero de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 15 doi: vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.15.htm

Cómo citar este artículo

Rivas Jueas C, González de Dios J. Profundizando en el conocimiento de los fenotipos del asma infantil. Evid Pediatr. 2009; 5: 15.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.15.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Profundizando en el conocimiento de los fenotipos del asma infantil

Cristina Rivas Juevas. Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Valencia (España).

Correo electrónico: crisrijue@hotmail.com

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Referencia bibliográfica: Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid- childhood. *Thorax*. 2008;63;974-80.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: se describen en el estudio seis fenotipos de asma infantil. Aquéllos que se encuentran relacionados con la atopia aparecen por encima de los 18 meses, por lo que parece existir un intervalo de tiempo en el que factores externos ambientales ejercen efecto sobre los individuos genéticamente predispuestos a desarrollar asma.

Comentario de los revisores: estudio poblacional de máximo interés para la comprensión de las distintas formas de asma infantil. Aparecen descritos nuevos fenotipos de asma que nos permiten percibir mejor la evolución de muchos de nuestros pacientes que, actualmente, quedaban sin clasificación. Además, tiene interés en la práctica asistencial, ya que correlaciona el momento de aparición del asma con la atopia, permitiendo realizar el estudio en el momento adecuado.

Palabras clave: asma: epidemiología; evolución; infancia; sibilancias

A deeper approach on the knowledge of asthma phenotypes in childhood

ABSTRACT

Authors' conclusions: this study describes six asthma phenotypes in childhood. Three of them, characterised by the onset of wheezing in children of more than 18 months of age, are strongly related to atopy. There seems to be environmental influences on the appearance of atopic wheezing during the first years of life on individuals genetically prone to develop asthma.

Reviewers' commentary: this study represents the most important population cohort study for understanding the heterogeneity of asthma since the publication of the Tucson study in 1995. It shows three new phenotypes in asthmatic patients. Besides, it is an outstanding study to improve our practice because it allows us to perform some allergic test in children with real risk of atopic asthma.

Key words: asthma: epidemiology; childhood; outcome assessment; wheezing

Resumen estructurado:

Objetivo: establecer fenotipos de asma infantil que permitan conocer mejor la enfermedad y sus factores de riesgo.

Diseño: estudio longitudinal de seguimiento de una cohorte poblacional procedente del estudio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents And Children).

Población de estudio: compuesta por 14.062 recién nacidos vivos de gestantes de Avon (Reino Unido) seguidos desde el nacimiento hasta la edad de siete años.

Intervención: se realizaron cuestionarios sobre la salud de los niños en siete momentos evolutivos (seis, 18, 30, 42, 54, 69 y 81 meses tras el nacimiento) con preguntas sobre 15 síntomas comunes (incluyendo sibilancias) en los 12 meses previos. Se preguntó a las madres, durante la gestación, sobre la presencia de antecedentes de enfermedades alérgicas y a los 91 meses, se recogió información sobre si su médico les había hablado de la posibilidad de que su hijo tuviera asma. A la edad de siete-ocho años se investigó la existencia de atopia mediante pruebas cutáneas (frente a 12 alérgenos comunes) y a

los ocho-nueve años se realizaron pruebas de función respiratoria.

Medición del resultado: dado que se pueden dar dos niveles de respuesta a la presencia de sibilancias (si/no) en siete momentos, se plantearon 128 (27) diferentes patrones de sibilancias. Para la descripción de fenotipos asmáticos con similar patrón de sibilancias en el tiempo y la prevalencia de cada uno de ellos, se utilizó el análisis de clases latentes*. Únicamente los niños que completaron la totalidad de los cuestionarios fueron incluidos en el análisis: 6.265 de 11.678 niños que reportaron al menos dos episodios de sibilancias. Se empleó análisis de regresión logística para establecer relación con atopia, antecedentes de alergia y la función pulmonar.

Resultados principales: se describieron seis tipos diferentes de fenotipos asmáticos: 1) nunca/ sibilante infrecuente (59,3%); 2) sibilante precoz transitorio (16,3%); 3) sibilante precoz prolongado (8,9%); 4) sibilante de aparición intermedia (2,7%); 5) sibilante de aparición tardía (6%); 6) sibilante persistente (6,9%). Los fenotipos 4, 5 y 6 se asociaron fuertemente a atopia a los siete-ocho años (4 y 5 se relacionaron con la sensibilización a alérgenos de interior, mientras que 5 también a pólenes);

ninguno de los otros fenotipos presentó esta asociación. Todos los fenotipos, excepto el 1, presentaron relación con antecedentes maternos de alergia (principalmente el 6). Todos los fenotipos presentaron una función pulmonar alterada en comparación con fenotipo 1, pero especialmente los 3, 4 y 6.

Conclusión: se describieron seis fenotipos, dos de ellos no caracterizados hasta la fecha (sibilante precoz prolongado y sibilante de aparición intermedia), muy relacionados ambos con la sensibilización a neuroalergenos. Los sibilantes de aparición temprana no se encuentran relacionados con los mecanismos alérgicos.

Conflicto de intereses: no existen.

Fuente de financiación: STELAR network, British Lung Foundation, UK Medical Research Council. The UK Medical Research Council, the Wellcome Trust and the University of Bristol.

*Análisis de clases latentes: técnica estadística que permite estudiar la existencia de una (o varias) variable(s) latente(s) a partir de un conjunto de variables explicativas observadas y definir, a partir de sus clases, una clasificación o tipología de los individuos analizados. En el modelo de clases latentes, tanto las variables observadas como la variable latente se consideran variables categóricas con dos o más categorías, de manera que es necesario que la relación entre las variables manifiestas verifique dos hipótesis previas: relación simétrica e independencia local.

Comentario crítico:

Justificación: los estudios poblacionales permiten analizar la historia natural del asma infantil, síndrome que engloba pacientes con manifestaciones clínicas similares, pero con mecanismos etiopatogénicos diversos. Muchos sólo presentarán sibilancias en la primera etapa de su vida, asociado a infecciones virales respiratorias; otros desarrollarán asma persistente y llegarán a la edad adulta con una función pulmonar disminuida. Una cohorte histórica, con un seguimiento hasta los 42 años de edad, mostró un pronóstico muy favorable para los niños con sibilancias asociadas a infecciones respiratorias; también refleja que el asma leve persistente infantil apenas se asocia a una pérdida de función pulmonar en la edad adulta, mientras que sí aparece alterada en niños con asma grave¹. La existencia de una relación estrecha entre la persistencia de asma y enfermedades alérgicas es bien conocida desde hace tiempo: el estudio de Martínez et al, con 826 niños, resultó de gran importancia para la comprensión de este síndrome asmático, aportando datos también sobre función pulmonar y antecedentes familiares². Otros estudios con mayor tamaño muestral, como el de Perth (2.860 niños) analizaron la prevalencia de asma y la función pulmonar³. Este estudio, realizado sobre una cohorte poblacional de mayor tamaño, puede aportar mayor información sobre los diferentes fenotipos de asma infantil.

Validez o rigor científico: la mayor fortaleza del estudio es su gran tamaño muestral: 6.265 pacientes (el 54% de

los incluidos), por lo que aparecen nuevos grupos de clasificación que son relativamente poco prevalentes. Una de sus limitaciones es el número de pérdidas del estudio, especialmente entre aquellos que tienen unas condiciones socioeconómicas más desfavorables. A priori, se sabe que este grupo de niños presentan unas tasas más elevadas de enfermedades respiratorias durante los primeros años de vida, por lo que la prevalencia de los sibilantes precoces podría ser mayor. Sin embargo, los autores han tratado de ver qué ocurre cuando, aunque no hayan completado todo el proceso del estudio, se incluyen los datos de los 11.678 niños de la cohorte que al menos devolvieron dos encuestas: los resultados observados son similares a los ofrecidos en el trabajo.

La característica más importante a señalar es sobre el análisis de clases latentes es que este tipo de análisis permite realizar bloques entre pacientes que presentan similitudes clínicas pero no agrupa a los niños en grupos con el mismo fenómeno fisiopatológico, por lo que no permite conocer el pronóstico de un niño al clasificarlo en un grupo. Una limitación del estudio es que la mayoría de los datos sobre la evolución de los sibilantes se obtuvo de cuestionarios respondidos por los padres; las preguntas del cuestionario empleado son las mismas que las del estudio ISAAC⁴. Como reflejan datos anteriores⁵, existen discrepancias entre los síntomas observados entre los padres y los diagnósticos emitidos por los profesionales. Esto se corrige en cierta medida porque se evalúa en siete ocasiones consecutivas, contrastadas con el diagnóstico médico, y con otros datos como la función pulmonar.

Importancia clínica: dada la gran heterogeneidad evolutiva que muestra el asma en la infancia este tipo de estudios son vitales para identificar mejor los factores de riesgo y la relación con la persistencia de la clínica. Apoya la evidencia ya conocida: que el asma precoz no se encuentra relacionado con la atopia y que presenta una función pulmonar disminuida, pero en menor medida que el asma persistente. Asimismo, los antecedentes maternos de asma y alergia son mayores en todos los niños que presentan sibilantes, pero es muy fuerte la asociación con los sibilantes persistentes. El estudio muestra cómo los sibilantes que asocian atopia, primero se sensibilizan a los alérgenos presentes en los hogares y, posteriormente, a los pólenes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: con los resultados de este estudio no puede establecerse el pronóstico del paciente que atendemos habitualmente en la consulta, o saber si mejorará con corticoides inhalados, o si desarrollará otras enfermedades alérgicas. Pero sí permite establecer actitudes preventivas y cambios en nuestros patrones de conocimiento. Es pertinente una evaluación alergológica en los niños con asma por encima de los 18 meses, pero no en los más pequeños que no presentan otra sintomatología sospechosa. Asimismo podremos informar a los padres de los niños con asma y sin antecedentes familiares de alergia, con estudio alergológico personal negativo, que la evolución será probablemente benigna y con escasa alteración de su

función pulmonar.

Conflicto de intereses de los autores del comentario:

no existe.

Bibliografía:

- 1.- Phelan PD, Robertson C F, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:189-94.
- 2.- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg C J, Halonen M, Morgan W J,, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
- 3.- Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga A H, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115: 946-52.
- 4.- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-91.
- 5.- Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child.* 2001;84:35-9.