

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	J Allergy Clin Immunol	13,26	Circunstancias especiales	Morten M, Collison A, Murphy VE, Barker D, Oldmeadow C, Attia J, et al.	pii: S0091-6749(18)30392-0. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.039

Texto en inglés

BACKGROUND

The single-center double blind, randomized controlled Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial in Newcastle, Australia, compared a treatment algorithm using the fraction of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) in combination with asthma symptoms (FE_{NO} group) against a treatment algorithm using clinical symptoms only (clinical group) in pregnant asthmatic women (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, no. 12607000561482). The primary outcome was a 50% reduction in asthma exacerbations during pregnancy in the FE_{NO} group. However, the effect of FE_{NO}-guided management on the development of asthma in the offspring is unknown.

OBJECTIVE

We sought to investigate the effect of FE_{NO}-guided asthma management during pregnancy on asthma incidence in childhood.

METHODS

179 mothers consented to participate in the Growing into Asthma (GIA) double-blind follow-up study with the primary aim to determine the effect of FENO-guided asthma management on childhood asthma incidence.

RESULTS

140 children (78%) were followed up at 4 to 6 years of age. FENO-guided as compared to symptoms-only approach significantly reduced doctor-diagnosed asthma (25.9% vs 43.2%; odds ratio [OR], 0.46, 95% CI, 0.22-0.96; P = .04). Furthermore, frequent wheeze (OR, 0.27; 95% CI, 0.09-0.87; P = .03), use of short-acting β-agonists (OR, 0.49; 95% CI, 0.25-0.97; P = .04), and emergency department visits for asthma (OR, 0.17; 95% CI, 0.04-0.76; P = .02) in the past 12 months were less common in children born to mothers from the FE_{NO} group. Doctor-diagnosed asthma was associated with common risk alleles for early onset asthma at gene locus 17q21 (P = .01 for rs8069176; P = .03 for rs8076131), and higher airways resistance (P = .02) and FE_{NO} levels

($P = .03$). A causal mediation analysis suggested natural indirect effects of FE_{NO} -guided asthma management on childhood asthma through "any use" and "time to first change in dose" of inhaled corticosteroids during the MAP trial (OR: 0.83; 95% CI: 0.59-0.99, and OR: 0.90; 95% CI: 0.70-1.03, respectively).

CONCLUSIONS

FE_{NO} -guided asthma management during pregnancy prevented doctor-diagnosed asthma in the offspring at preschool age, in part mediated through changes in use and dosing of inhaled corticosteroids during the MAP trial.

El estudio Managing Asthma in Pregnancy (MAP): niveles de FENO y asma infantil

ANTECEDENTES

El ensayo clínico, unicéntrico, doble ciego, controlado y aleatorizado, Managing Asthma in Pregnancy (MAP) en Newcastle, Australia, comparaba el manejo del asma en mujeres embarazadas según un algoritmo de tratamiento que utilizaba la fracción de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) en combinación con síntomas de asma (grupo FE_{NO}) con un algoritmo de tratamiento que utilizaba sólo los síntomas clínicos (grupo clínico) (registro de ensayos clínicos de Nueva Zelanda y Australia, no. 12607000561482). El resultado obtenido fue una reducción del 50 % en las exacerbaciones del asma durante el embarazo en el grupo monitorizado según la FE_{NO} . Sin embargo, se desconoce el efecto del manejo guiado por FE_{NO} sobre el desarrollo de asma en la descendencia de estas mujeres.

OBJETIVO

Se buscó investigar el efecto del manejo del asma guiado por FE_{NO} durante el embarazo sobre la incidencia del asma en la infancia.

MÉTODOS

179 madres aceptaron participar en el estudio Growing into Asthma (GIA), un estudio de seguimiento doble ciego, con el objetivo principal de determinar el efecto del manejo del asma guiado por FE_{NO} en la incidencia de asma infantil.

RESULTADOS

140 niños (78 %) fueron seguidos hasta los 4 a 6 años de edad. El manejo del asma guiado por FE_{NO} redujo significativamente el asma diagnosticada por criterio médico, en comparación con el manejo guiado sólo por los síntomas (25,9 % frente a 43,2 %; *odds ratio* [OR], 0,46, IC 95 %, 0,22-0,96; $p = 0,04$). Además, otras variables como: sibilancias frecuentes (OR, 0,27; IC 95 %, 0,09-0,87; $p = 0,03$), uso de agonistas β de acción corta (OR, 0,49; IC 95 %, 0,25-0,97; $p = 0,04$), y las visitas a Urgencias por asma (OR, 0,17; IC del 95 %, 0,04-0,76; $p = 0,02$) en los últimos 12 meses, fueron menos comunes en los niños nacidos de madres del grupo monitorizado por la FE_{NO} . El asma diagnosticada por un médico se asoció con presencia de alelos de riesgo, comunes para los descritos en el asma de inicio temprano, en el locus del gen 17q21 ($p = 0,01$ para rs8069176; $p = 0,03$ para rs8076131) y una mayor resistencia de las vías respiratorias ($p = 0,02$) y niveles de FE_{NO} ($p = 0,03$). Un análisis de mediación causal sugirió efectos indirectos, naturales al uso de glucocorticoides inhalados, en el manejo del asma guiado por FE_{NO} en el asma infantil, analizados a través de "cualquier uso" y "tiempo hasta el primer cambio en la dosis" (OR: 0,83; IC del 95 %:

0,59-0,99) y OR: 0,90; IC del 95 %: 0,70-1,03, respectivamente).

CONCLUSIONES

El manejo del asma guiado por FE_{NO} durante el embarazo previno el asma diagnosticada por un médico en la descendencia de esas mujeres durante la edad preescolar. En parte pudo ser debido a cambios en el uso y la dosificación de los glucocorticoides inhalados durante el ensayo MAP.

Comentario del autor (Dr. Javier Domínguez Ortega)

Los resultados del estudio MAP ya se recogen en la GEMA^{4,3}, concluyendo que la monitorización de la FE_{NO} junto a la valoración de los síntomas para ajustar el tratamiento del asma durante la gestación es más útil que valorar los síntomas aisladamente. Sin embargo, este nuevo análisis va más allá, puesto que pretende explorar si esta aproximación terapéutica permite además beneficiar a la descendencia de las 174 mujeres incluidas en el estudio en cuanto al desarrollo de asma. Los resultados en el seguimiento de esta cohorte así parecen avalarlo. Por una parte, ya a los 12 meses de edad, los niños cuyas madres pertenecían al grupo monitorizado por FE_{NO}, mostraban una menor incidencia de episodios de bronquiolitis. A los 4-6 años, el 36 % de los niños tenía diagnóstico de asma, si bien la incidencia era menor en el grupo de niños nacidos del grupo monitorizado por FE_{NO} (30 %) frente al 40 % en otro grupo, y otras entidades asociadas a presencia de síntomas como la prevalencia de “haber presentado alguna vez sibilancias”, uso de β_2 de alivio en los anteriores 12 meses o sibilantes frecuentes en 12 meses, eran siempre significativamente menores en este grupo de niños. Es importante destacar que los niveles de FE_{NO} en las madres no estaban relacionados con estos hallazgos. Por otra parte, con los resultados del estudio genético, los autores abren la hipótesis de que un uso más continuo de los ICS y adecuado a la demanda real de los mismos por las mujeres embarazadas haya condicionado cambios en la expresión génica, regulando la sobreexpresión de genes asociados a mayor riesgo para desarrollar asma.

Es un estudio triple ciego, en el que el propio personal que intervino en la recogida de datos desconocía a qué grupo pertenecía cada madre, lo que aumenta la potencia de los datos obtenidos. No obstante, tiene algunas debilidades. La cohorte, aunque bien estudiada, es pequeña; los datos han sido recogidos mediante encuesta a los padres y ha habido pérdidas a lo largo del seguimiento. Sin embargo, aunque se necesitan más datos que lo confirmen, resulta una propuesta atractiva que potencia esta estrategia para el seguimiento de las mujeres con asma.