

## Biomarkers of asthma relapse and lung function decline in adults with spontaneous asthma remission: A population-based cohort study

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	Allergy.	14,710	Diagnóstico	Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, Lowe AJ, Bui DS, Bowatte G, et al.	Oct 27.

### Texto en inglés

**Background:** the extent to which biomarkers of asthma activity persist in spontaneous asthma remission and whether such markers are associated with future respiratory outcomes remained unclear. We investigated the association between sub-clinical inflammation in adults with spontaneous asthma remission and future asthma relapse and lung function decline.

**Methods:** the Tasmanian Longitudinal Health Study is a population-based cohort (n = 8583). Biomarkers of systemic inflammation were measured on participants at age 45, and latent profile analysis was used to identify cytokine profiles. Bronchial hyperresponsiveness (BHR) and nitric oxide products in exhaled breath condensate (EBC NOx) were measured at age 50. Participants with spontaneous asthma remission at ages 45 (n = 466) and 50 (n = 318) were re-evaluated at age 53, and associations between baseline inflammatory biomarkers and subsequent asthma relapse and lung function decline were assessed.

**Results:** we identified three cytokine profiles in adults with spontaneous asthma remission: average (34%), Th2-high (42%) and Th2-low (24%). Compared to the average profile, a Th2-high profile was associated with accelerated decline in post-BD FEV1 /FVC (MD -0.18% predicted per-year; 95% CI -0.33, -0.02), while a Th2-low profile was associated with accelerated decline in both post-BD FEV1 (-0.41%; -0.75, -0.06) and post-BD FVC (-0.31%; -0.62, 0.01). BHR and high TNF- $\alpha$  during spontaneous remission were associated with an increased risk of asthma relapse. In contrast, we found no evidence of association between EBC NOx and either asthma relapse or lung function decline.

**Conclusion:** BHR and serum inflammatory cytokines have prognostic value in adults with spontaneous asthma remission. At-risk individuals with BHR, Th2-high or Th2-low cytokine profiles may benefit from closer monitoring and on-going follow-up.

## Biomarcadores de recaída de asma y disminución de la función pulmonar en adultos con remisión espontánea de asma: un estudio de cohorte basado en la población

**Antecedentes:** el grado en que los biomarcadores de la actividad del asma persisten en la remisión espontánea del asma y si tales marcadores están asociados con futuros *outcomes* respiratorios sigue sin estar claro. Se investigó la asociación entre la inflamación subclínica en adultos con remisión espontánea del asma y la futura recaída del asma y el deterioro de la función pulmonar.

**Métodos:** el Estudio Longitudinal de Salud de Tasmania es una cohorte basada en población (n = 8583). Se midieron biomarcadores de inflamación sistémica en los participantes a la edad de 45 años y se utilizó el análisis de perfiles latentes para identificar perfiles de citoquinas. La hiperreactividad bronquial (HRB) y los productos del óxido nítrico en el condensado del aliento exhalado (EBC NOx) se midieron a los 50 años. Los participantes con remisión espontánea del asma a las edades de 45 (n = 466) y 50 (n = 318) fueron reevaluados a la edad de 53 años, y se evaluaron las asociaciones entre los biomarcadores inflamatorios basales y la posterior recaída del asma y el deterioro de la función pulmonar.

**Resultados:** se identificaron tres perfiles de citocinas en adultos con remisión espontánea del asma: promedio (34%), Th2-alto (42%) y Th2-bajo (24%). En comparación con el perfil medio, un perfil Th2-alto se asoció con un descenso acelerado del VEMS/CVF pos-BD (DM: -0,18% predicho por año; IC 95%: -0,33; -0,02), mientras que un perfil Th2-bajo se asoció con un descenso acelerado tanto del VEMS pos-BD (-0,41%; -0,75; -0,06) como de la CVF pos-BD (-0,31%; -0,62; 0,01). La HRB y el TNF- $\alpha$  elevado durante la remisión espontánea se asociaron con un mayor riesgo de recaída del asma. Por el contrario, no se hallaron pruebas de asociación entre los NOx del condensado exhalado y la recaída del asma o el deterioro de la función pulmonar.

**Conclusiones:** la HRB y las citocinas inflamatorias séricas tienen valor pronóstico en adultos con remisión espontánea del asma. Los individuos de riesgo con perfiles de citoquinas HRB, Th2-alto o Th2-bajo pueden beneficiarse de una monitorización más estrecha y un seguimiento continuado.

### Comentario del autor (Manuel Rial Prado)

El tratamiento actual, centrado principalmente en los síntomas del asma, pasa por alto a un subgrupo de individuos “de riesgo” en los que podría ser beneficioso un seguimiento rutinario espirométrico. Tratar los rasgos tratables de la enfermedad asmática, aboga por un tratamiento específico de los rasgos y biomarcadores clínicamente relevantes, incluida la inflamación eosinofílica y la HRB. En la actualidad se desconoce si este enfoque debería extenderse a las personas en remisión del asma. La hipótesis de este estudio es que la

inflamación sistémica y de las vías respiratorias persiste en algunos adultos con remisión espontánea del asma y que los biomarcadores inflamatorios tienen valor pronóstico a más largo plazo.

Utilizando datos del Estudio Longitudinal de Salud de Tasmania (TAHS), se evaluó la asociación entre los biomarcadores inflamatorios y la futura recaída del asma y el deterioro de la función pulmonar en adultos con remisión espontánea del asma. El TAHS es una cohorte basada en la población de niños nacidos en 1961 y escolarizados en Tasmania, Australia, en 1968 (7 años; n = 8583). En 1974, 1979 y 1992 se realizaron seguimientos de distintos tamaños. En 2002, se volvió a encuestar a la cohorte (43 años; n = 5729), y se realizaron evaluaciones clínicas en 2004 (45 años; n = 1389) y 2010 (50 años; n = 836).

Se identificaron tres perfiles de citocinas en adultos con remisión espontánea del asma que se distinguían por niveles altos, medios y bajos de citocinas de la familia Th2. Estos perfiles de citocinas se asociaron con diferentes trayectorias de deterioro de la función pulmonar tras la broncodilatación durante el periodo de seguimiento. El perfil Th2-alto se caracterizó por un déficit obstructivo progresivo, con un descenso acelerado del VEMS/CVF, mientras que el perfil Th2-bajo se caracterizó por un déficit restrictivo con una pérdida comparable tanto del VEMS como de la CVF. Además, estos patrones solo eran evidentes para la función pulmonar posterior a la BD, lo que favorecía los déficits progresivos, en lugar de deberse a una broncoconstricción reversible aguda.

Se observó que la HRB durante la remisión espontánea se asociaba a un aumento al doble de probabilidad de recaída del asma durante un periodo de seguimiento de tres años. A diferencia de otros estudios no hubo relación entre la HRB y el descenso acelerado del VEMS en pacientes con remisión espontánea.

La presencia de HRB y los niveles elevados de TNF- $\alpha$  durante la remisión espontánea se asociaron con un mayor riesgo de recaída del asma, y los niveles séricos de IL-4, IL-6 e IL-10 se asociaron con diferentes trayectorias de deterioro de la función pulmonar antes y después de la BD. Lamentablemente, no se midieron las citocinas relacionadas con Th1 (IL-2, IL-12, interferón  $\gamma$ ) y Th17 (IL-17, IL-22). El NOx alto en condensado exhalado fue relativamente infrecuente entre los adultos con remisión espontánea del asma, y no se encontró relación entre el NOx y la futura recaída del asma o el deterioro de la función pulmonar. No se midió Fe<sub>NO</sub>, aunque este correlaciona normalmente bien con el NOx en condensado exhalado.