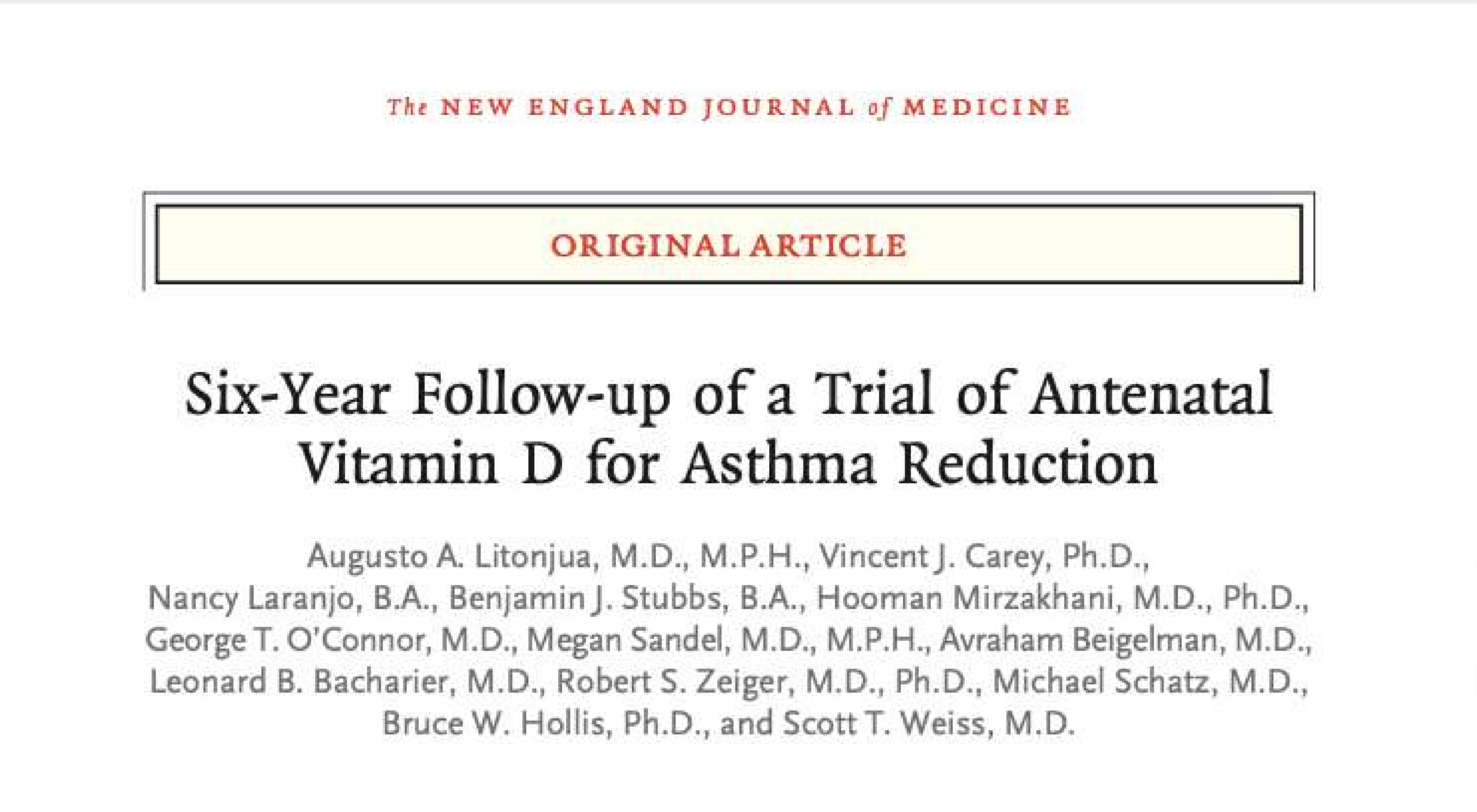
21 de Julio 2020

Club de Revistas

Sarah Pulido Fentanes
Neumóloga pediatra

Fundación
Neumológica
COLOMBIANA



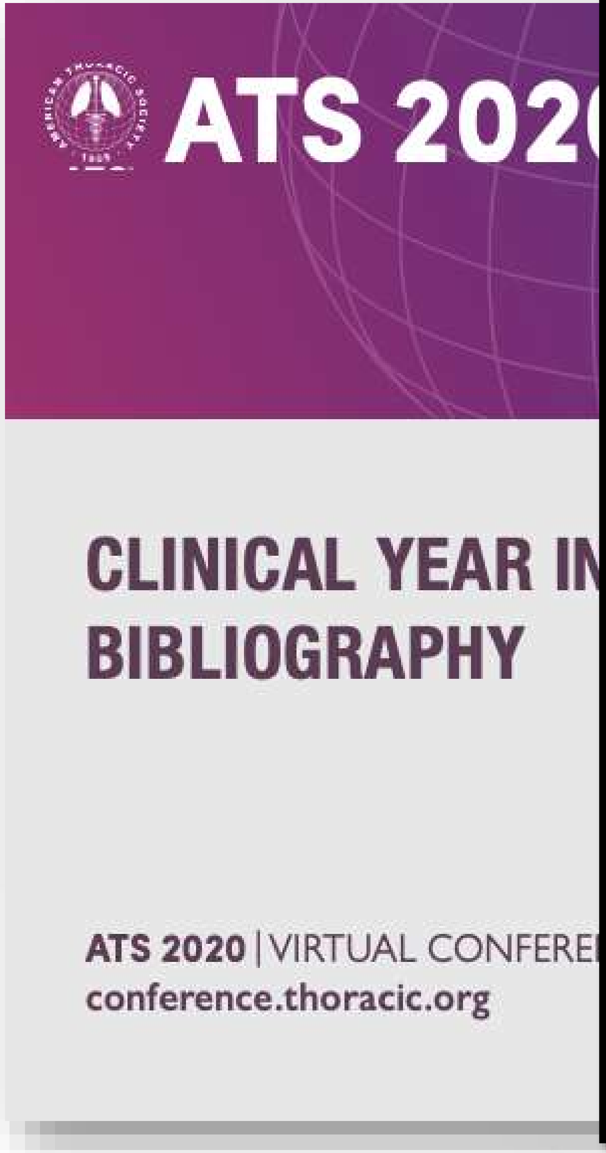
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Six-Year Follow-up of a Trial of Antenatal Vitamin D for Asthma Reduction

Augusto A. Litonjua, M.D., M.P.H., Vincent J. Carey, Ph.D.,
Nancy Laranjo, B.A., Benjamin J. Stubbs, B.A., Hooman Mirzakhani, M.D., Ph.D.,
George T. O'Connor, M.D., Megan Sandel, M.D., M.P.H., Avraham Beigelman, M.D.,
Leonard B. Bacharier, M.D., Robert S. Zeiger, M.D., Ph.D., Michael Schatz, M.D.,
Bruce W. Hollis, Ph.D., and Scott T. Weiss, M.D.

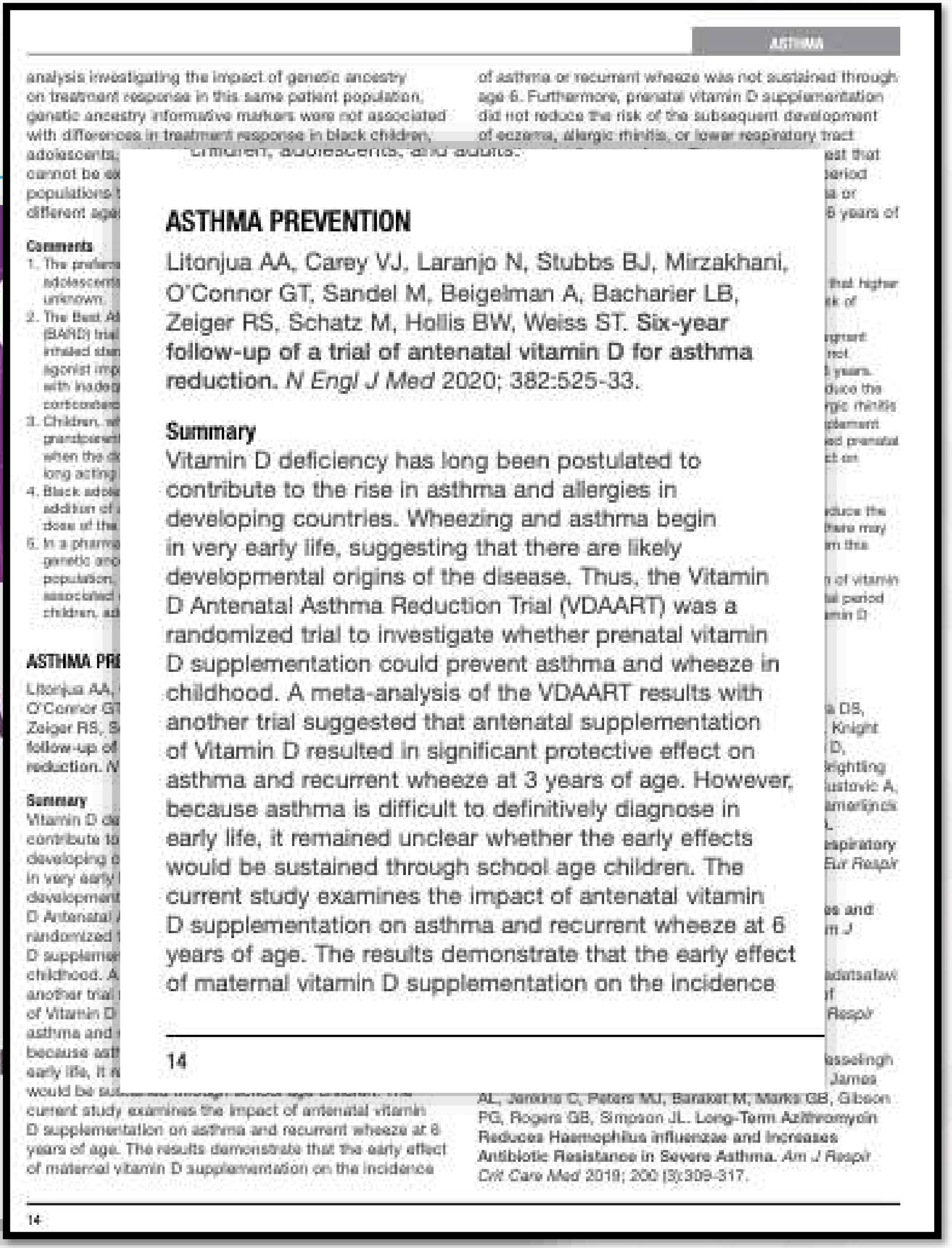
Introducción



ATS 202

CLINICAL YEAR IN
BIBLIOGRAPHY

ATS 2020 | VIRTUAL CONFERE
conference.thoracic.org



ASTHMA

ASTHMA PREVENTION

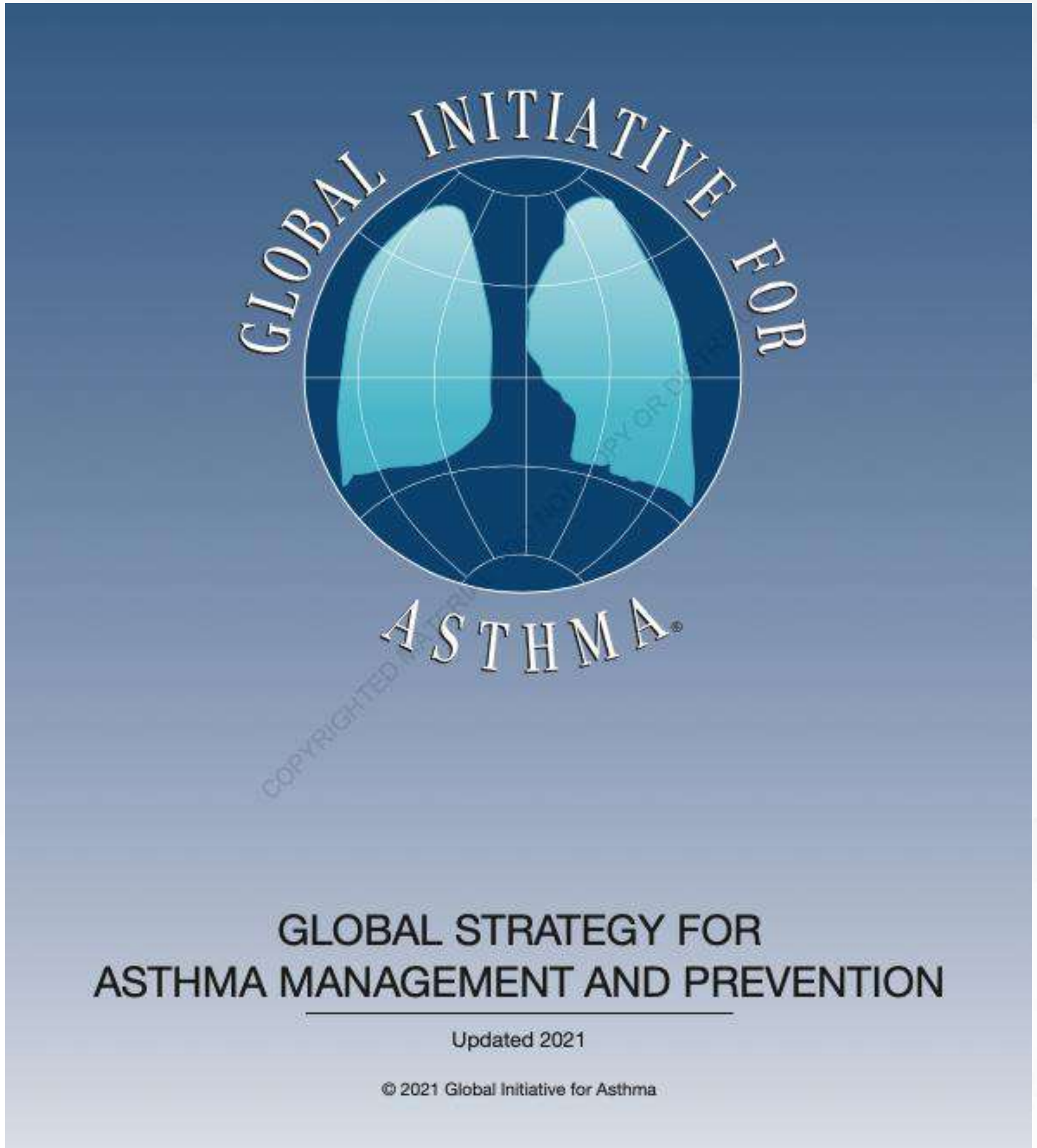
Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Stubbs BJ, Mirzakhani, O'Connor GT, Sandel M, Beigelman A, Bacharier LB, Zeiger RS, Schatz M, Hollis BW, Weiss ST. **Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction.** *N Engl J Med* 2020; 382:525-33.

Summary

Vitamin D deficiency has long been postulated to contribute to the rise in asthma and allergies in developing countries. Wheezing and asthma begin in very early life, suggesting that there are likely developmental origins of the disease. Thus, the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) was a randomized trial to investigate whether prenatal vitamin D supplementation could prevent asthma and wheeze in childhood. A meta-analysis of the VDAART results with another trial suggested that antenatal supplementation of Vitamin D resulted in significant protective effect on asthma and recurrent wheeze at 3 years of age. However, because asthma is difficult to definitively diagnose in early life, it remained unclear whether the early effects would be sustained through school age children. The current study examines the impact of antenatal vitamin D supplementation on asthma and recurrent wheeze at 6 years of age. The results demonstrate that the early effect of maternal vitamin D supplementation on the incidence

14

Introducción



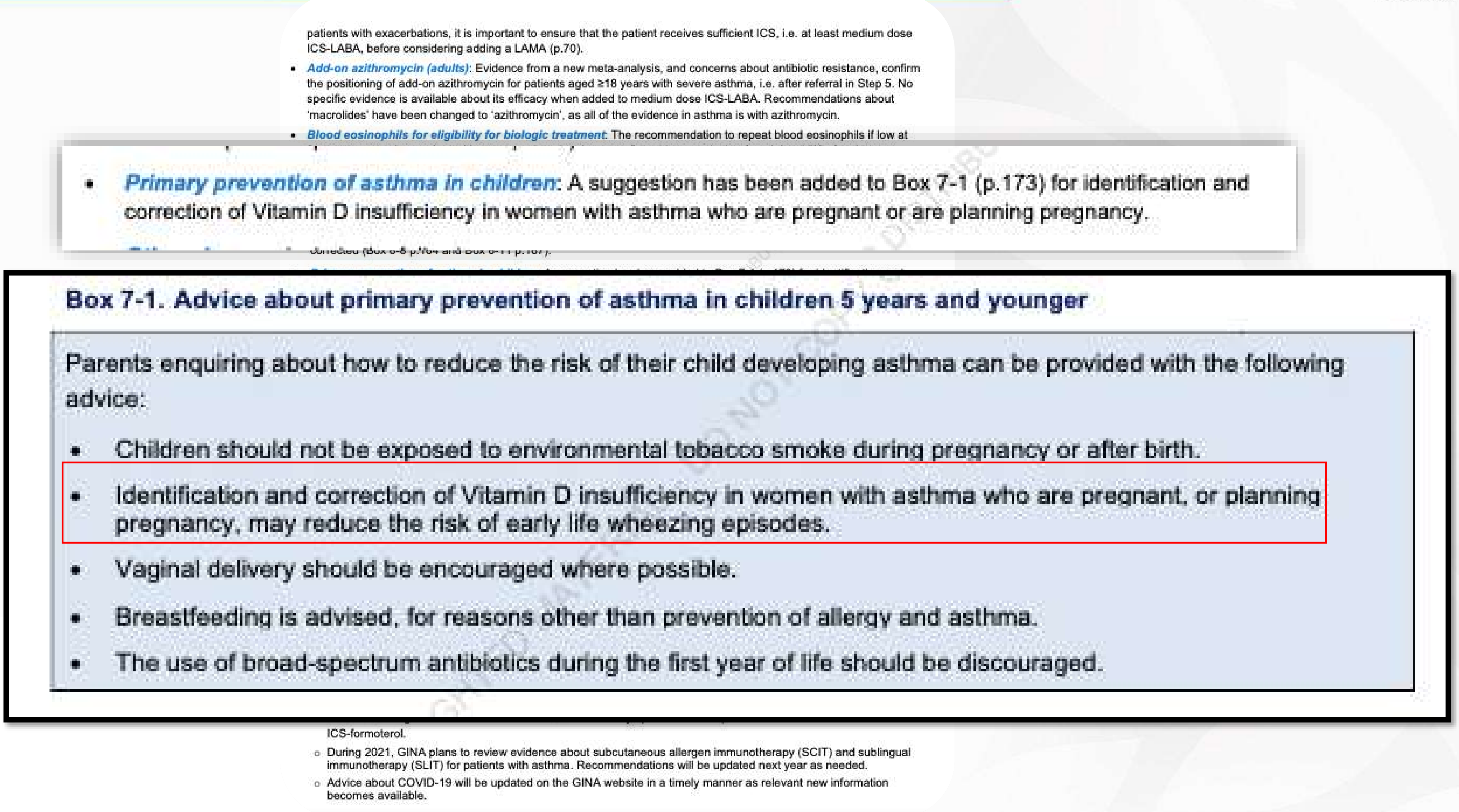
GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA®

GLOBAL STRATEGY FOR
ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION

Updated 2021

© 2021 Global Initiative for Asthma

What's new in GINA 2021?



patients with exacerbations, it is important to ensure that the patient receives sufficient ICS, i.e. at least medium dose ICS-LABA, before considering adding a LAMA (p.70).

- *Add-on azithromycin (adults)*: Evidence from a new meta-analysis, and concerns about antibiotic resistance, confirm the positioning of add-on azithromycin for patients aged ≥18 years with severe asthma, i.e. after referral in Step 5. No specific evidence is available about its efficacy when added to medium dose ICS-LABA. Recommendations about 'macrolides' have been changed to 'azithromycin', as all of the evidence in asthma is with azithromycin.
- *Blood eosinophils for eligibility for biologic treatment*: The recommendation to repeat blood eosinophils if low at

- *Primary prevention of asthma in children*: A suggestion has been added to Box 7-1 (p.173) for identification and correction of Vitamin D insufficiency in women with asthma who are pregnant or are planning pregnancy.

Box 7-1. Advice about primary prevention of asthma in children 5 years and younger

Parents enquiring about how to reduce the risk of their child developing asthma can be provided with the following advice:

- Children should not be exposed to environmental tobacco smoke during pregnancy or after birth.
- Identification and correction of Vitamin D insufficiency in women with asthma who are pregnant, or planning pregnancy, may reduce the risk of early life wheezing episodes.
- Vaginal delivery should be encouraged where possible.
- Breastfeeding is advised, for reasons other than prevention of allergy and asthma.
- The use of broad-spectrum antibiotics during the first year of life should be discouraged.

ICS-formoterol.

- During 2021, GINA plans to review evidence about subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT) for patients with asthma. Recommendations will be updated next year as needed.
- Advice about COVID-19 will be updated on the GINA website in a timely manner as relevant new information becomes available.

Introducción

La deficiencia de Vitamina D se ha hipotetizado como un factor que contribuye al incremento de la incidencia de asma y alergias en la población occidental

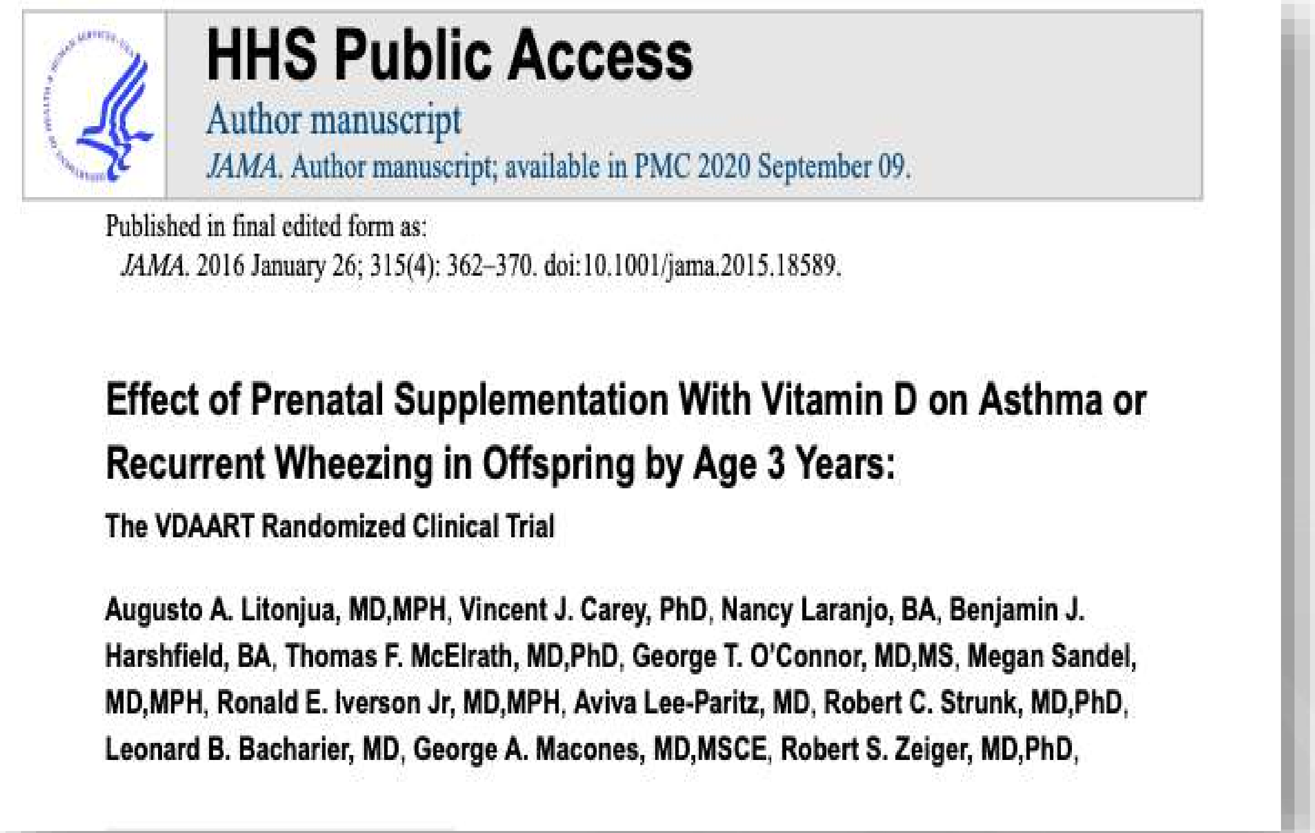
Por la presencia de asma y sibilancias desde edades muy tempranas los FR prenatales o de inicio precoz han sido de interés

Estudios observacionales sugieren que niveles mayores de Vitamina D materna están asociados a menor riesgo de desenlaces relacionados a asma en niños .

Introducción

Los autores condujeron el ensayo VDAART , los resultados al tercer año de vida **sugirieron la reducción de asma y sibilancias recurrentes al tercer año de vida** asociado a la suplementación materna de vitamina D .

Análisis secundarios encontraron que el efecto de la suplementación fue más significativo en aquellos niños nacidos de madres con niveles de vitamina D más altos al momento del ingreso al ensayo es decir en el **embarazo temprano**.



HHS Public Access

Author manuscript

JAMA. Author manuscript; available in PMC 2020 September 09.

Published in final edited form as:

JAMA. 2016 January 26; 315(4): 362–370. doi:10.1001/jama.2015.18589.

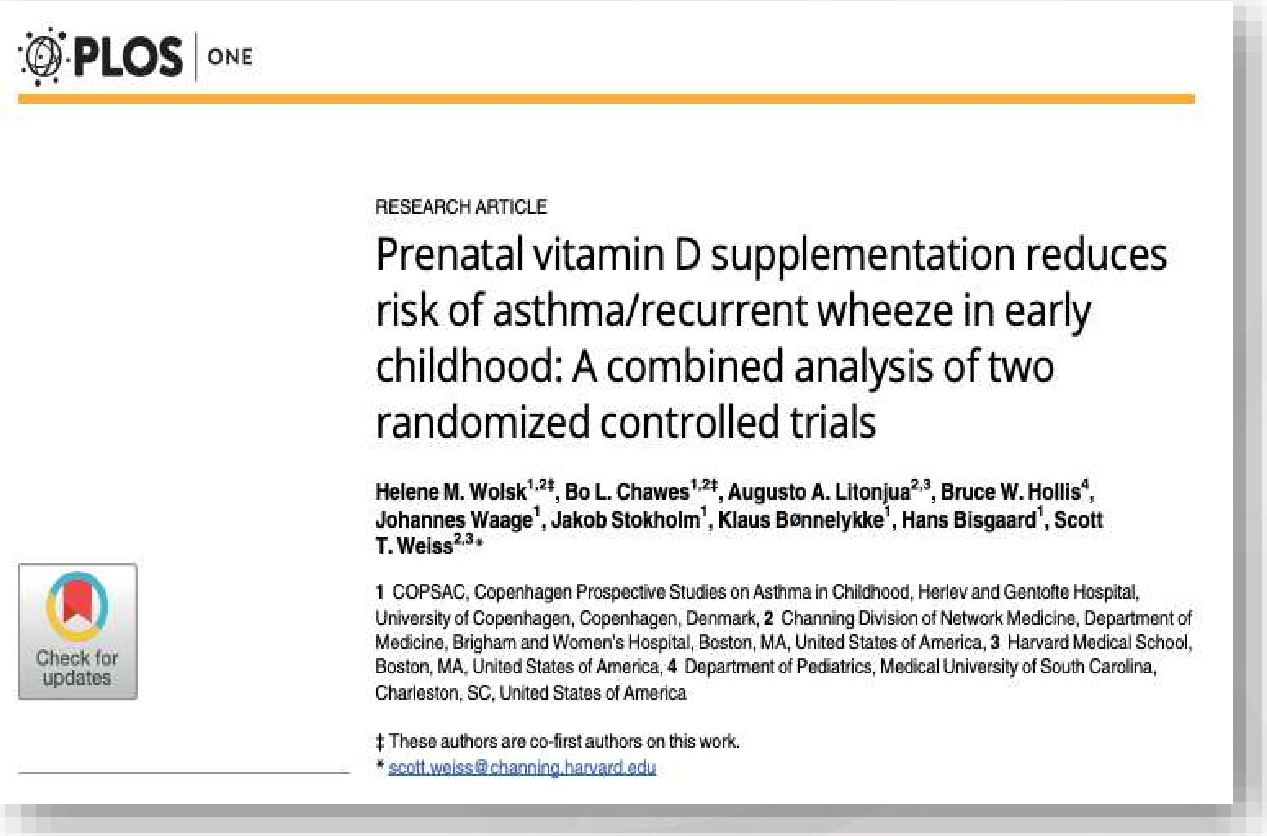
Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years:

The VDAART Randomized Clinical Trial

Augusto A. Litonjua, MD,MPH, Vincent J. Carey, PhD, Nancy Laranjo, BA, Benjamin J. Harshfield, BA, Thomas F. McElrath, MD,PhD, George T. O'Connor, MD,MS, Megan Sandel, MD,MPH, Ronald E. Iverson Jr, MD,MPH, Aviva Lee-Paritz, MD, Robert C. Strunk, MD,PhD, Leonard B. Bacharier, MD, George A. Macones, MD,MSCE, Robert S. Zeiger, MD,PhD,

Introducción

Un metanálisis que también incluía el mismo grupo confirmó un efecto significativo protector en la suplementación prenatal de Vitamina D, en el desarrollo del asma y sibilancias recurrentes a los 3 años, con un efecto mayor en mujeres con niveles de vitamina D iniciales de al menos 30 ng/ml.



PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials

Helene M. Wolsk[1,2‡], Bo L. Chawes[1,2‡], Augusto A. Litonjua[2,3], Bruce W. Hollis[4], Johannes Waage[1], Jakob Stokholm[1], Klaus Bønnelykke[1], Hans Bisgaard[1], Scott T. Weiss[2,3]*

1 COPSAC, Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Herlev and Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, **2** Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, United States of America, **3** Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America, **4** Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, United States of America

‡ These authors are co-first authors on this work.
* scott.weiss@channing.harvard.edu

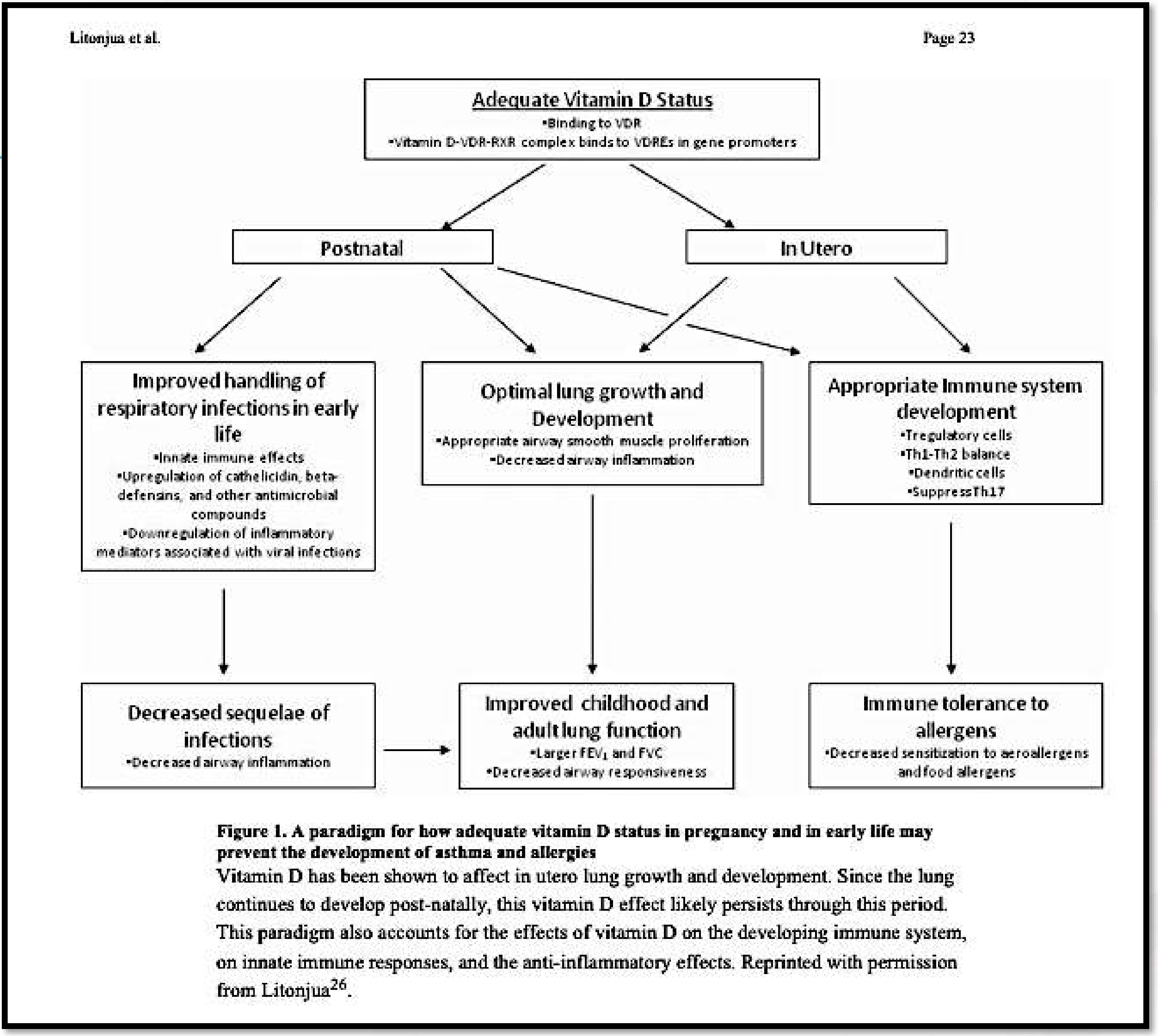
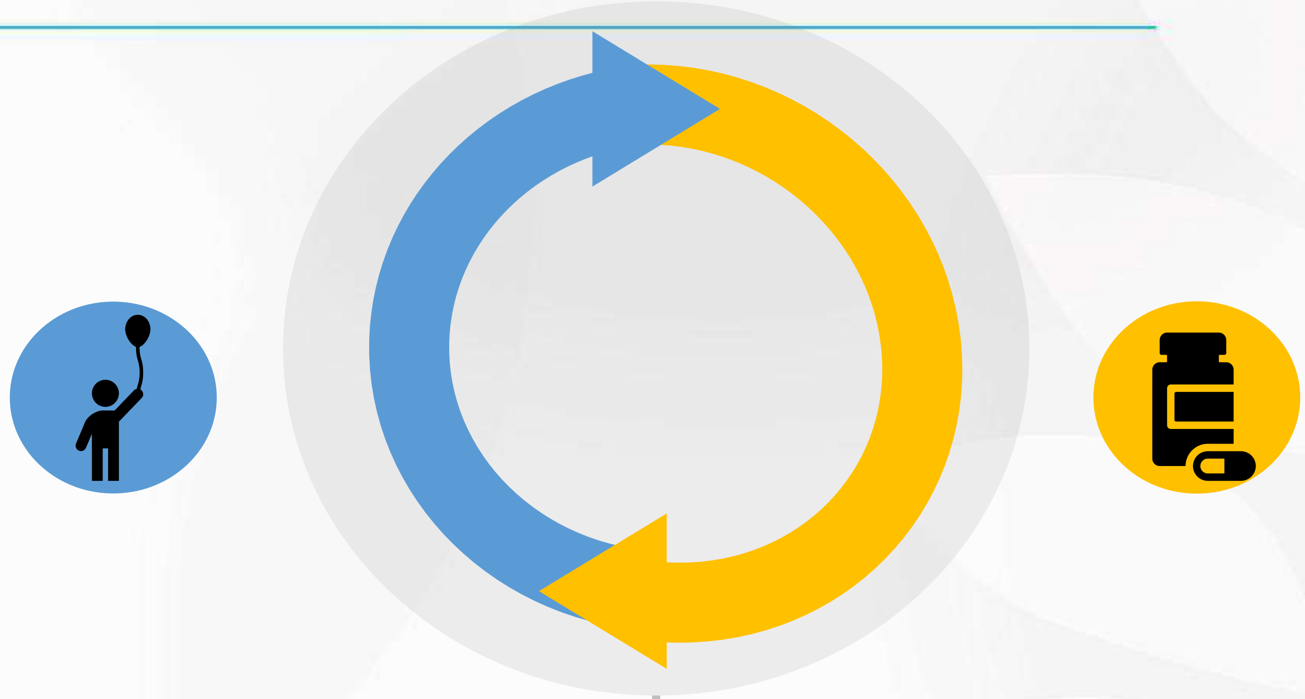

Adequate Vitamin D Status
•Binding to VDR
•Vitamin D-VDR-RXR complex binds to VDREs in gene promoters
Postnatal
In Utero
Improved handling of respiratory infections in early life
•Innate immune effects
•Upregulation of cathelicidin, beta-defensins, and other antimicrobial compounds
•Downregulation of inflammatory mediators associated with viral infections
Optimal lung growth and Development
•Appropriate airway smooth muscle proliferation
•Decreased airway inflammation
Appropriate Immune system development
•Tregulatory cells
•Th1-Th2 balance
•Dendritic cells
•Suppress Th17
Decreased sequelae of infections
•Decreased airway inflammation
Improved childhood and adult lung function
•Larger FEV1 and FVC
•Decreased airway responsiveness
Immune tolerance to allergens
•Decreased sensitization to aeroallergens and food allergens

Figure 1. A paradigm for how adequate vitamin D status in pregnancy and in early life may prevent the development of asthma and allergies

Vitamin D has been shown to affect in utero lung growth and development. Since the lung continues to develop post-natally, this vitamin D effect likely persists through this period. This paradigm also accounts for the effects of vitamin D on the developing immune system, on innate immune responses, and the anti-inflammatory effects. Reprinted with permission from Litonjua[26].

Objetivo



VDAART

Ya que en el preescolar confluyen distintos tipos de sibilantes tempranos junto con asmáticos, en este estudio se realizó un seguimiento de los pacientes del ensayo clínico VDAART hasta su sexto cumpleaños.

Pregunta de investigación

La suplementación de 4400 UI vs 400 UI por día, teniendo en cuenta las mediciones de niveles de 25-hidroxivitamina D materna, deriva en la disminución de la incidencia de asma y episodios sibilantes recurrentes para la edad de seis años.

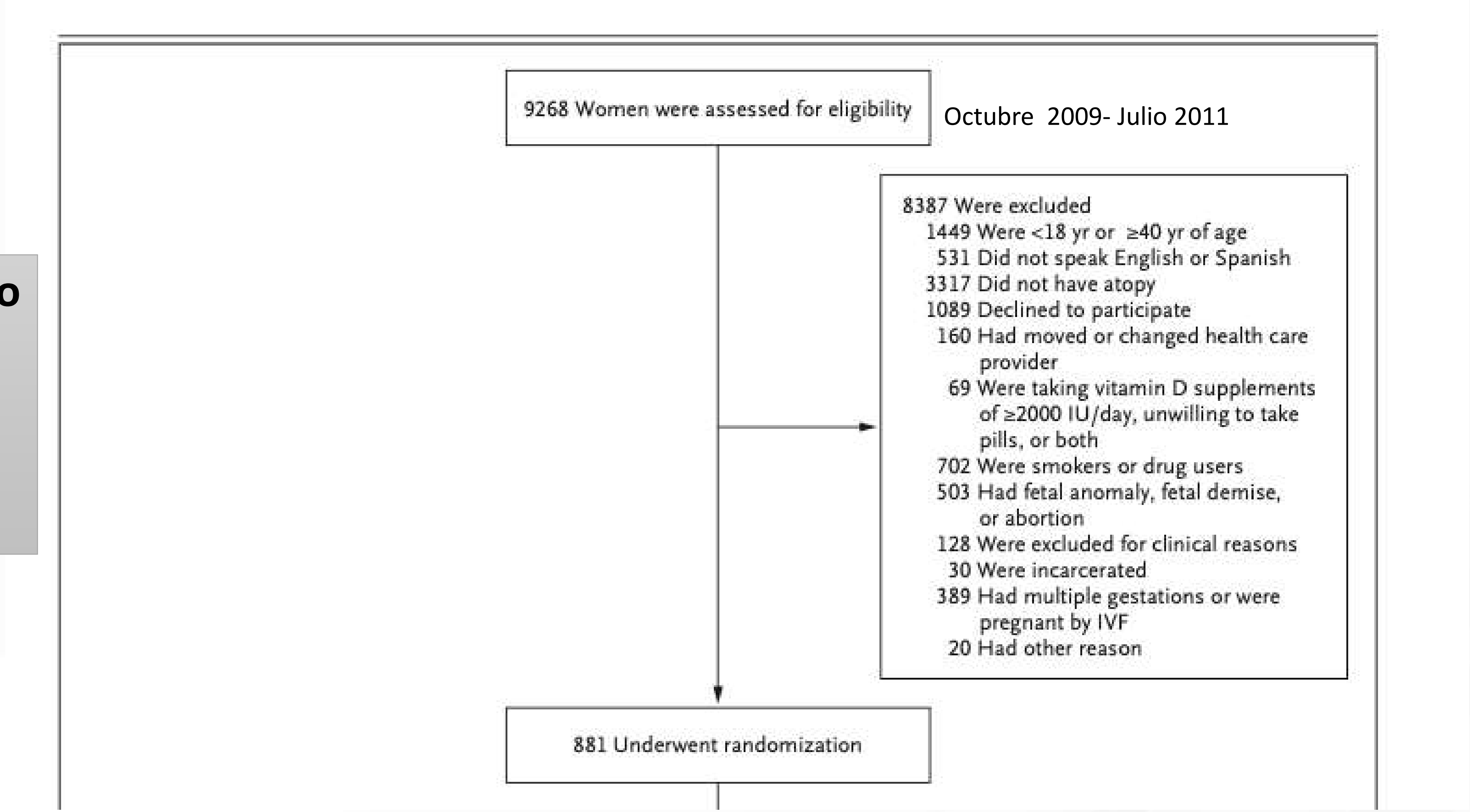
Métodos

Se reclutaron mujeres embarazadas entre 18 y 39 años , que se encontraran en la semana 10 a 18 de gestación , con antecedente propio o del padre del niño por nacer de: asma , eczema o rinitis alérgica , que no fuesen fumadores y fueran anglo o hispano parlantes.

- Participaron 3 centros de USA
- Boston medical center, Boston
- Washington University , San Luis
- Kaiser Permanente Southern California Region , San Diego
- El centro coordinador fue en la división de canalización de la medicina en red de Brigham y el hospital de mujeres de Boston.

Métodos

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado por placebo.

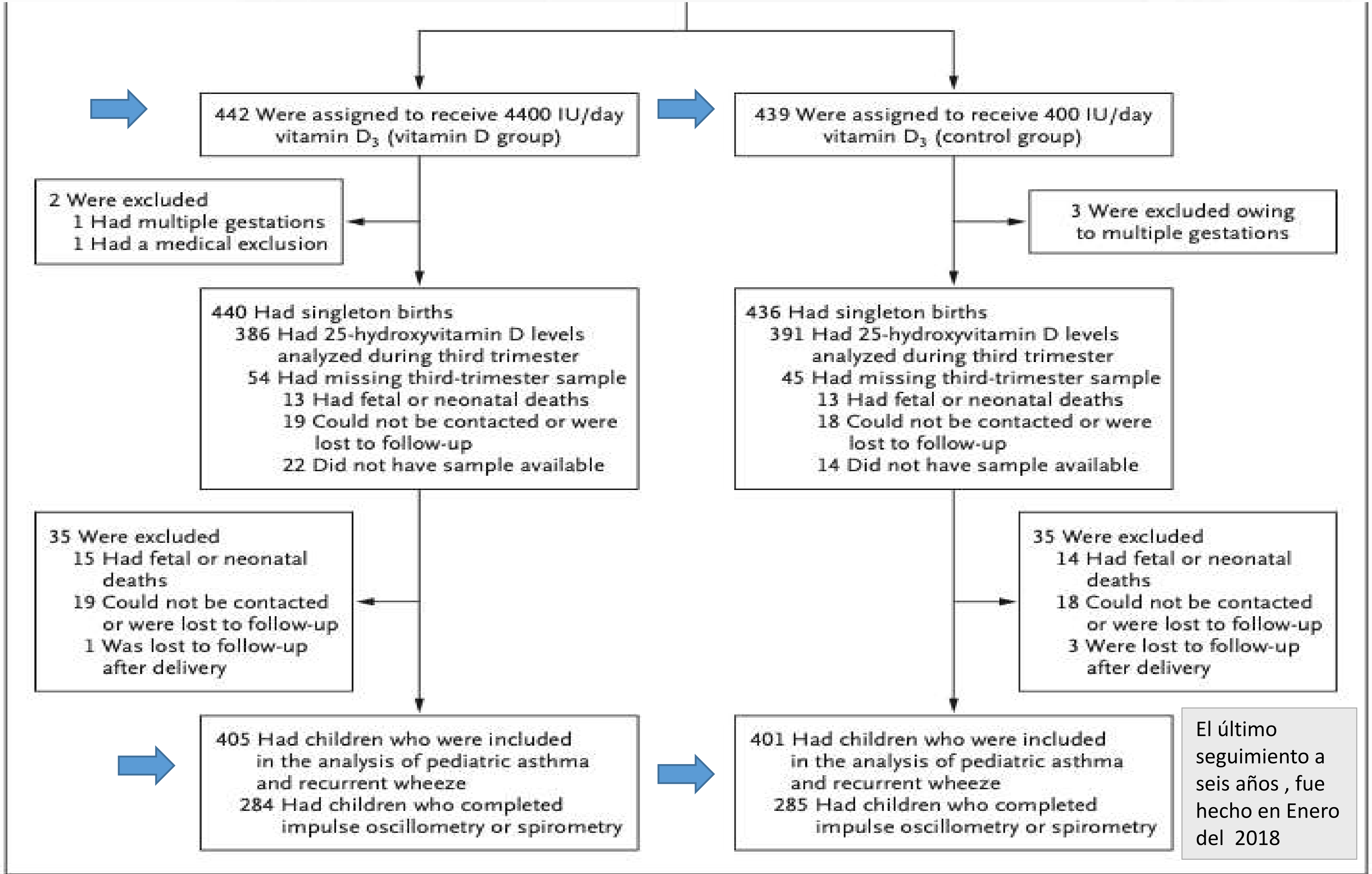


9268 Women were assessed for eligibility

Octubre 2009- Julio 2011

8387 Were excluded
- 1449 Were <18 yr or ≥40 yr of age
- 531 Did not speak English or Spanish
- 3317 Did not have atopy
- 1089 Declined to participate
- 160 Had moved or changed health care provider
- 69 Were taking vitamin D supplements of ≥2000 IU/day, unwilling to take pills, or both
- 702 Were smokers or drug users
- 503 Had fetal anomaly, fetal demise, or abortion
- 128 Were excluded for clinical reasons
- 30 Were incarcerated
- 389 Had multiple gestations or were pregnant by IVF
- 20 Had other reason

881 Underwent randomization



442 Were assigned to receive 4400 IU/day vitamin D_3 (vitamin D group)

439 Were assigned to receive 400 IU/day vitamin D_3 (control group)

2 Were excluded
- 1 Had multiple gestations
- 1 Had a medical exclusion

3 Were excluded owing to multiple gestations

440 Had singleton births
- 386 Had 25-hydroxyvitamin D levels analyzed during third trimester
- 54 Had missing third-trimester sample
  - 13 Had fetal or neonatal deaths
  - 19 Could not be contacted or were lost to follow-up
  - 22 Did not have sample available

436 Had singleton births
- 391 Had 25-hydroxyvitamin D levels analyzed during third trimester
- 45 Had missing third-trimester sample
  - 13 Had fetal or neonatal deaths
  - 18 Could not be contacted or were lost to follow-up
  - 14 Did not have sample available

35 Were excluded
- 15 Had fetal or neonatal deaths
- 19 Could not be contacted or were lost to follow-up
- 1 Was lost to follow-up after delivery

35 Were excluded
- 14 Had fetal or neonatal deaths
- 18 Could not be contacted or were lost to follow-up
- 3 Were lost to follow-up after delivery

405 Had children who were included in the analysis of pediatric asthma and recurrent wheeze
- 284 Had children who completed impulse oscillometry or spirometry

401 Had children who were included in the analysis of pediatric asthma and recurrent wheeze
- 285 Had children who completed impulse oscillometry or spirometry

El último seguimiento a seis años , fue hecho en Enero del 2018

Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up.
IVF denotes in vitro fertilization.

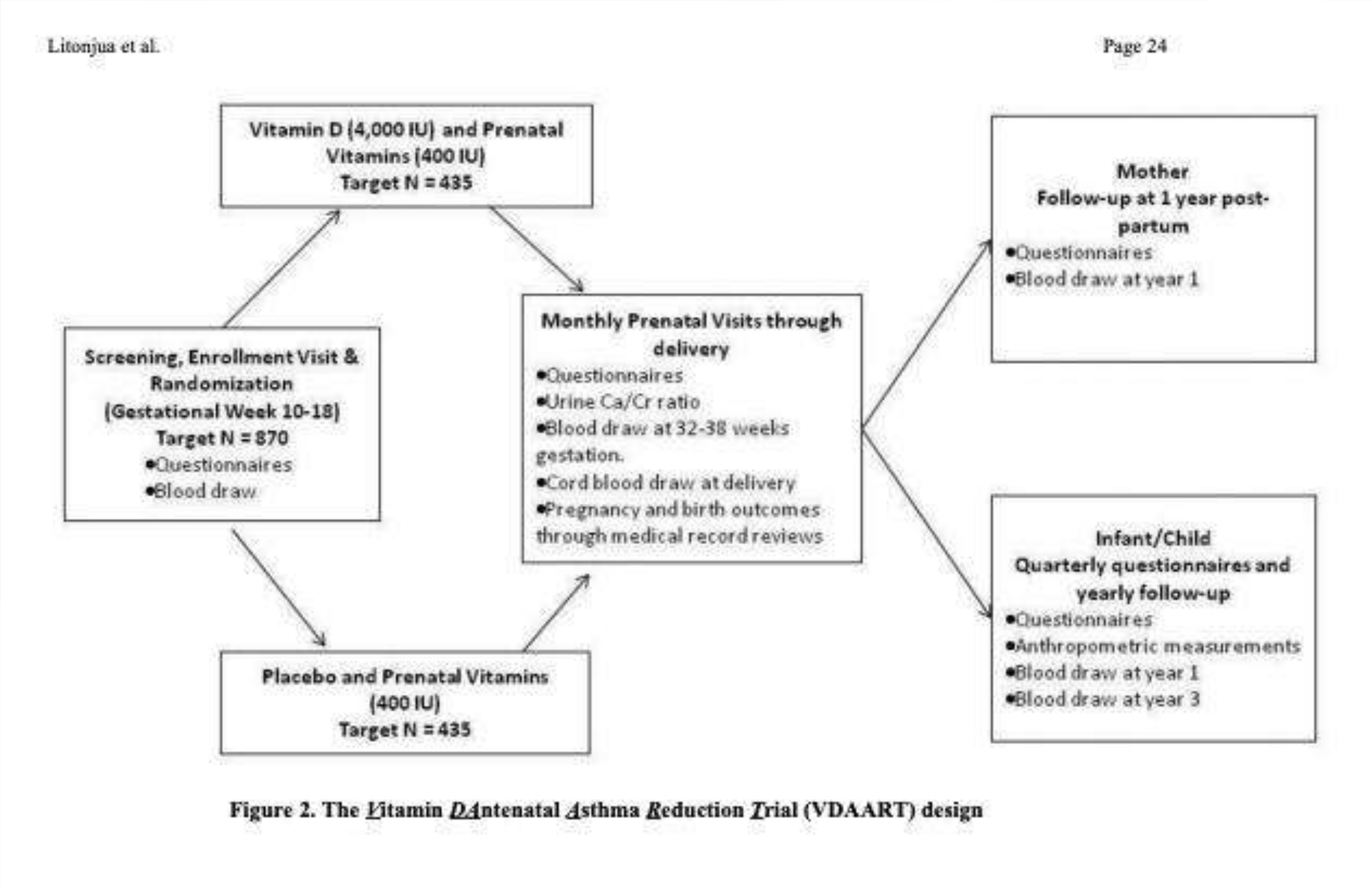
Recibió aprobación del comité de ética de cada institución

Renovación de subvención (RO1 HL091528)

Todas las mujeres firmaron consentimiento informado

Recibió fondos de NHLBI por cinco años , primeros resultados publicados

Los participantes e investigadores permanecían sin conocer sobre grupo asignado hasta el cumpleaños número seis del participante



Litonjua et al.

Page 24

Vitamin D (4,000 IU) and Prenatal Vitamins (400 IU)
Target N = 435

Screening, Enrollment Visit & Randomization (Gestational Week 10-18)
Target N = 870
- Questionnaires
- Blood draw

Placebo and Prenatal Vitamins (400 IU)
Target N = 435

Monthly Prenatal Visits through delivery
- Questionnaires
- Urine Ca/Cr ratio
- Blood draw at 32-38 weeks gestation.
- Cord blood draw at delivery
- Pregnancy and birth outcomes through medical record reviews

Mother
Follow-up at 1 year post-partum
- Questionnaires
- Blood draw at year 1

Infant/Child
Quarterly questionnaires and yearly follow-up
- Questionnaires
- Anthropometric measurements
- Blood draw at year 1
- Blood draw at year 3

Figure 2. The Vitamin DAntenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) design

Definiciones operativas

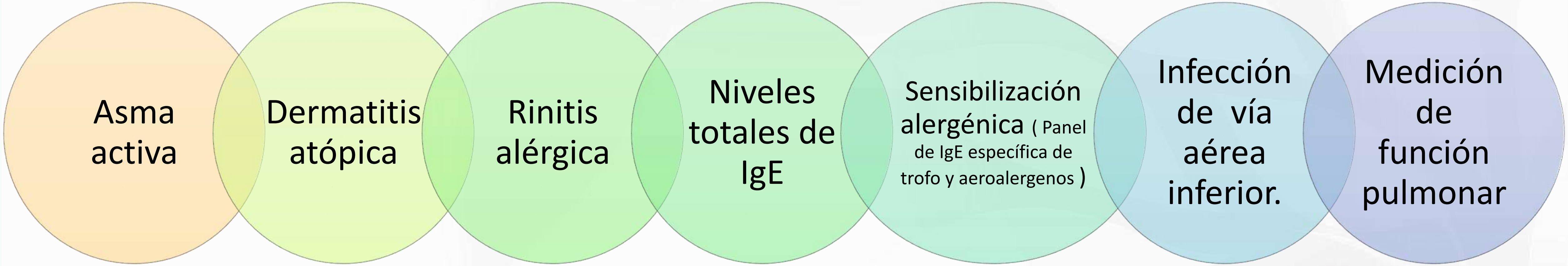
Asma: Reporte de la madre o cuidador principal de haber recibido un diagnóstico médico de asma.

Momento del inicio: el primer episodio sibilante , o la primera vez que reportan uso de medicación para asma.

Sibilancias recurrentes: Reporte de la madre o cuidador principal de sibilancia o uso de medicación para asma en dos años separados en los primeros seis años de vida.

Tiempo de inicio: primer episodio sibilante , o la primera vez que reportan uso de medicación para asma.

Desenlaces secundarios



Asma activa

Dermatitis atópica

Rinitis alérgica

Niveles totales de IgE

Sensibilización alergénica (Panel de IgE específica de trofo y aeroalergenos)

Infección de vía aérea inferior.

Medición de función pulmonar

Medición de Función Pulmonar

Fundación Neumológica Colombiana

Hijos de madres con resultados de vitamina D basal o del tercer trimestre

La medición pulmonar se tomo como IOS (Master Screen IOS) a los 4 años y luego anual .

La espirometría (Master screen PFT- Jaeger Pneumotach) se realizó en la visita de los 5 y 6 años.

Se suspendieron SABA 8 horas antes y controladores 24 horas antes

Revisados por expertos con criterios de Calidad de la ATS para IOS

Para aceptabilidad: Espirometría se modificó tiempo espiratorio mínimo de 1 seg, pero con preferencia de 3 segundos o un plateau en la curva v/t.

Para análisis e incluyeron test con dos maniobras aceptables.

Medición de 25-hidroxivitamina D

Fundación Neumológica
COLOMBIANA

Madres: Reclutamiento y entre la semana 32 a 38 de gestación

Sangre cordón umbilical

Niños: 1, 3 y 6 años

Muestras sangre sérica Inmunoensayo de quimioluminiscencia

Muestras de cordón umbilical cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem

Análisis estadístico

Se condujeron dos análisis para evaluar el efecto de la vitamina D prenatal sobre la incidencia de asma en niños

PRIMERO: Se probó la hipótesis nula con un análisis de intención a tratar sobre el desenlace primario:

“ No hay efecto del tratamiento sobre el desarrollo de asma o sibilancia recurrente a los seis años de edad ”

Se utilizaron Hazard Ratios comparando las dosis baja (control) con los de dosis alta, acompañado de un valor P.

SEGUNDO: Para mejorar el modelo de riesgo de la prueba de hipótesis asociada, utilizaron la *estratificación* según la concentración media de vitamina D materna durante el embarazo, incluidos los ajustes de covariables

Para maximizar el uso de información disponible y acomodar la variabilidad del tiempo entre las visitas de los pacientes se **utilizaron métodos de regresión de por vida no paramétricos censurados por intervalo**

El método de medición por regresión **de riesgos proporcionales** con datos censurados por intervalos se utilizó para comparar las distribuciones de tiempo sin eventos, con ajuste por: lugar, estado de asma materna, raza y grupo étnico del niño.

Razón de riesgo (HR) y el intervalo de confianza del 95% se informaron para la comparación del cuartil inferior y el cuartil superior de la concentración media de vitamina D materna.

Para los resultados categóricos secundarios: Se informaron las diferencias en proporciones relativas

Para los resultados continuos secundarios: Se informaron las diferencias de las medias.

Para las medidas longitudinales de la función pulmonar, se informaron para cada grupo de tratamiento las medias marginales y los intervalos de confianza.

Se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos para producir estimaciones de intervalos de confianza resumidos, específicos de grupo, ajustados por covariables e intervalos de confianza.

Resultados

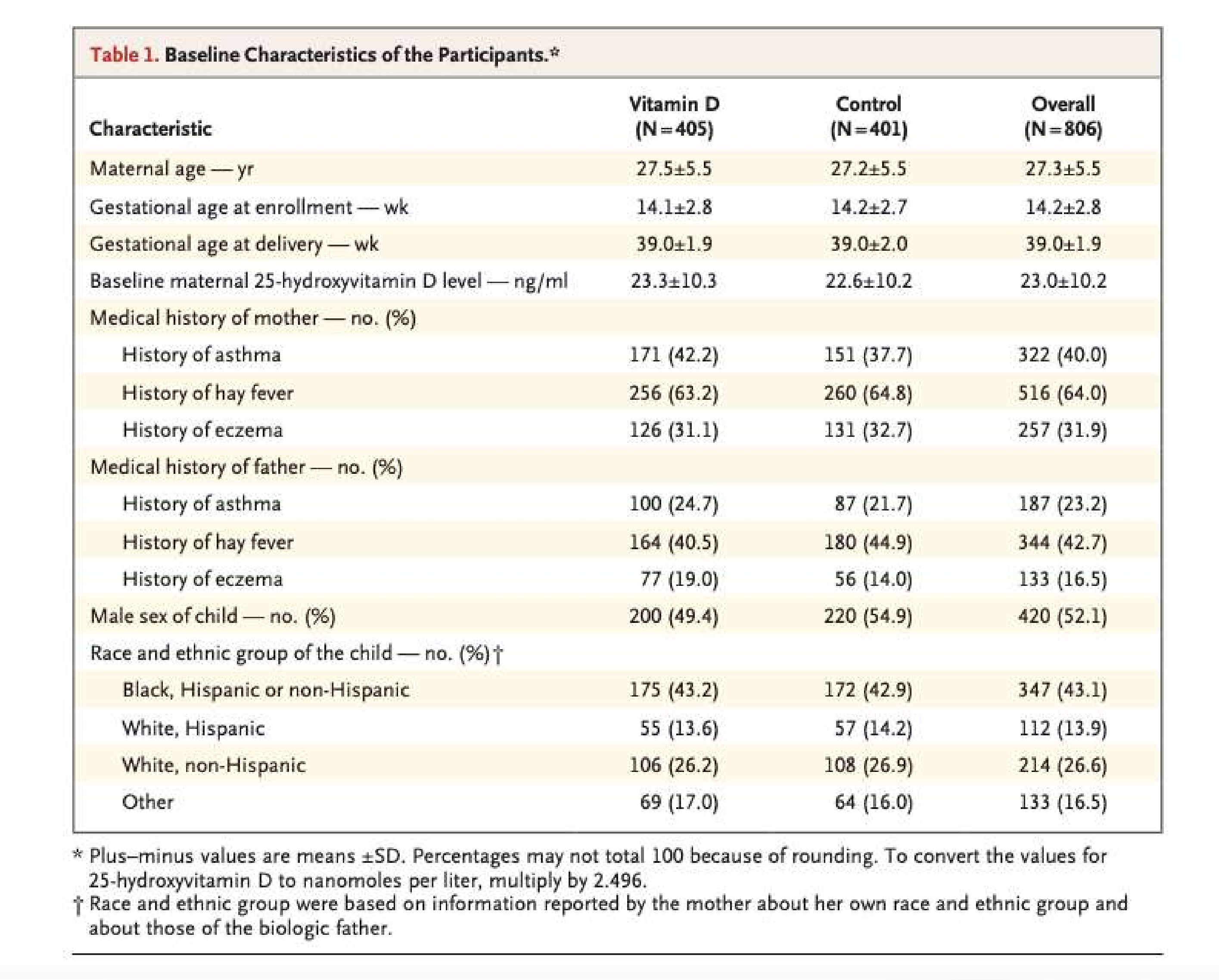


Table 1. **Baseline Characteristics of the Participants.***

Characteristic	Vitamin D (N=405)	Control (N=401)	Overall (N=806)
Maternal age — yr	27.5±5.5	27.2±5.5	27.3±5.5
Gestational age at enrollment — wk	14.1±2.8	14.2±2.7	14.2±2.8
Gestational age at delivery — wk	39.0±1.9	39.0±2.0	39.0±1.9
Baseline maternal 25-hydroxyvitamin D level — ng/ml	23.3±10.3	22.6±10.2	23.0±10.2
Medical history of mother — no. (%)			
History of asthma	171 (42.2)	151 (37.7)	322 (40.0)
History of hay fever	256 (63.2)	260 (64.8)	516 (64.0)
History of eczema	126 (31.1)	131 (32.7)	257 (31.9)
Medical history of father — no. (%)			
History of asthma	100 (24.7)	87 (21.7)	187 (23.2)
History of hay fever	164 (40.5)	180 (44.9)	344 (42.7)
History of eczema	77 (19.0)	56 (14.0)	133 (16.5)
Male sex of child — no. (%)	200 (49.4)	220 (54.9)	420 (52.1)
Race and ethnic group of the child — no. (%)†			
Black, Hispanic or non-Hispanic	175 (43.2)	172 (42.9)	347 (43.1)
White, Hispanic	55 (13.6)	57 (14.2)	112 (13.9)
White, non-Hispanic	106 (26.2)	108 (26.9)	214 (26.6)
Other	69 (17.0)	64 (16.0)	133 (16.5)

* Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. To convert the values for 25-hydroxyvitamin D to nanomoles per liter, multiply by 2.496.

† Race and ethnic group were based on information reported by the mother about her own race and ethnic group and about those of the biologic father.

Total de 806 niños

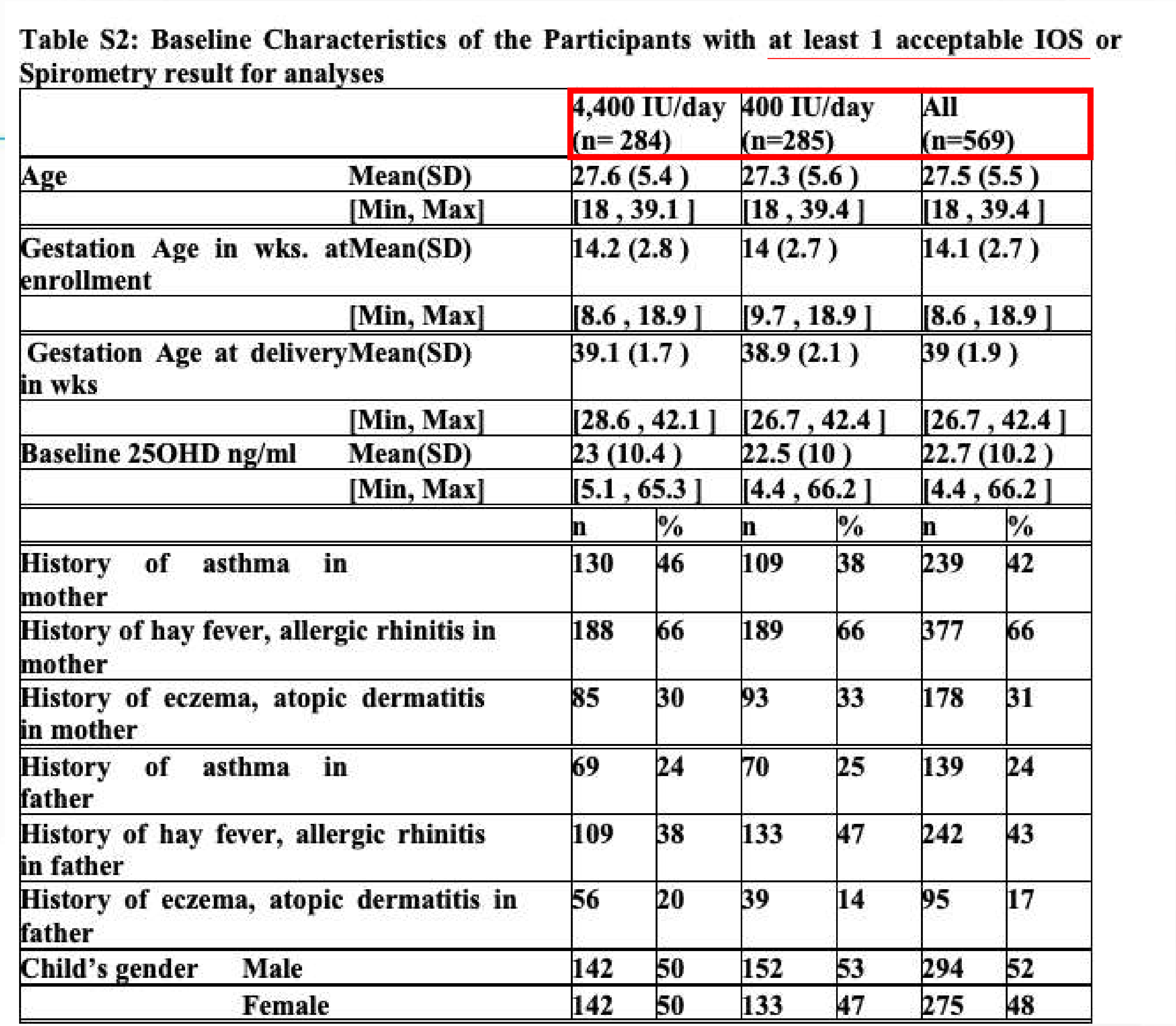


Table S2: Baseline Characteristics of the Participants with at least 1 acceptable IOS or Spirometry result for analyses

		4,400 IU/day (n= 284)		400 IU/day (n=285)		All (n=569)	
Age	Mean(SD)	27.6 (5.4)		27.3 (5.6)		27.5 (5.5)	
	[Min, Max]	[18 , 39.1]		[18 , 39.4]		[18 , 39.4]	
Gestation Age in wks. at enrollment	Mean(SD)	14.2 (2.8)		14 (2.7)		14.1 (2.7)	
	[Min, Max]	[8.6 , 18.9]		[9.7 , 18.9]		[8.6 , 18.9]	
Gestation Age at delivery in wks	Mean(SD)	39.1 (1.7)		38.9 (2.1)		39 (1.9)	
	[Min, Max]	[28.6 , 42.1]		[26.7 , 42.4]		[26.7 , 42.4]	
Baseline 25OHD ng/ml	Mean(SD)	23 (10.4)		22.5 (10)		22.7 (10.2)	
	[Min, Max]	[5.1 , 65.3]		[4.4 , 66.2]		[4.4 , 66.2]	
		n	%	n	%	n	%
History of asthma in mother		130	46	109	38	239	42
History of hay fever, allergic rhinitis in mother		188	66	189	66	377	66
History of eczema, atopic dermatitis in mother		85	30	93	33	178	31
History of asthma in father		69	24	70	25	139	24
History of hay fever, allergic rhinitis in father		109	38	133	47	242	43
History of eczema, atopic dermatitis in father		56	20	39	14	95	17
Child’s gender	Male	142	50	152	53	294	52
	Female	142	50	133	47	275	48

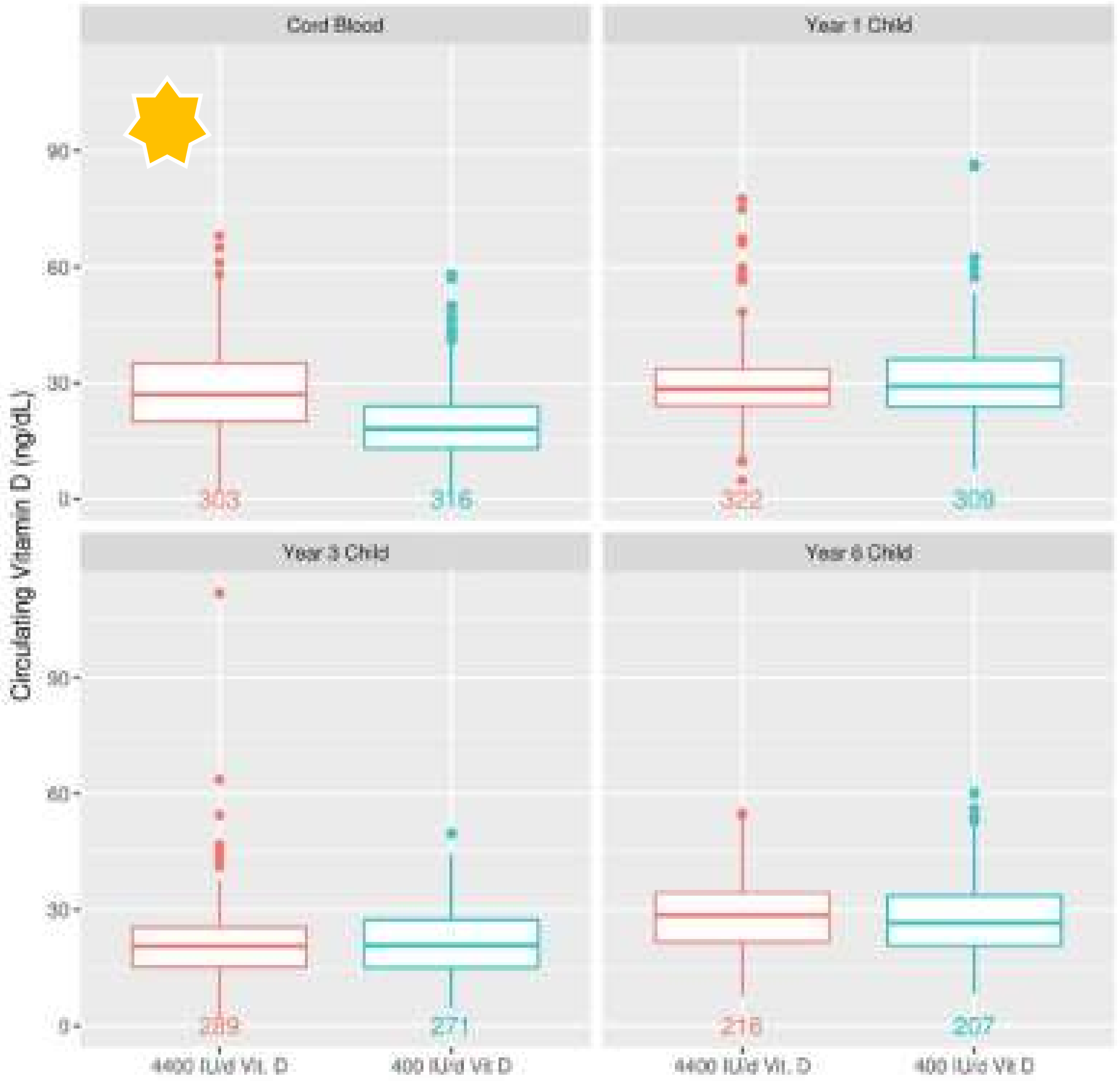
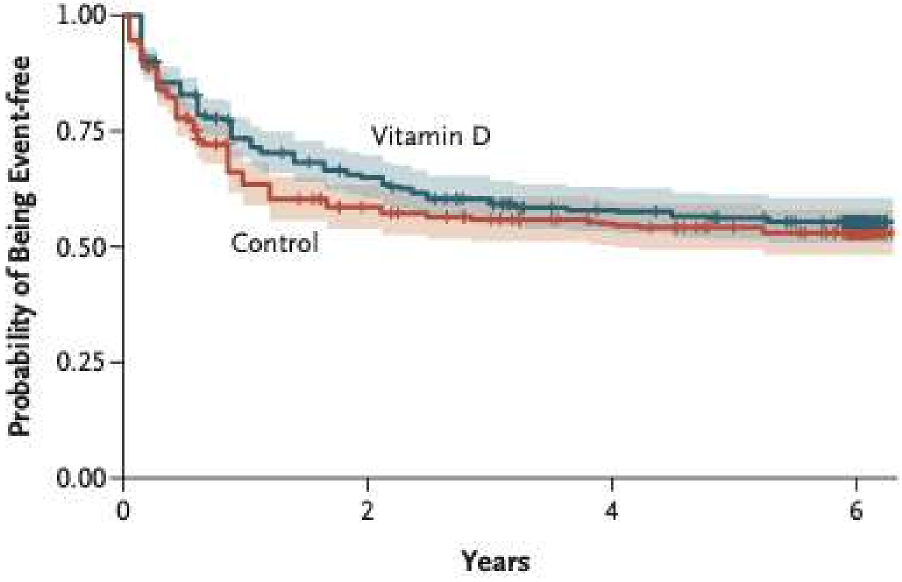


Figure S1. 25OHD levels in the children. Cord blood levels were significantly higher in the treatment arm (orange box plot) than in the placebo arm (aqua box plot) (p<0.001). There were no differences in postnatal 25 OHD levels.

- Para la edad de seis años de un total de 360 niños , 176 (43.5%) en el grupo de vitamina D y 184 (45.9%) en el grupo control , cumplieron criterios para el desenlace primario de asma o sibilancia recurrente .
- 198 (55.0%) con diagnóstico de asma y 344 (95,6%) tenían sibilancias recurrentes

NO HUBO EFECTO SIGNIFICATIVO EN LA SUPLEMENTACIÓN MATERNA CON 4400 UI DE VITAMINA D POR DIA EN LA INCIDENCIA DE ASMA O SIBILANCIA RECURRENTE



No. at Risk

Vitamin D	405	253	210	86
Control	401	221	195	93

Figure 2. Intention-to-Treat Analysis of Asthma- and Wheeze-free Time Distributions.

In the primary analysis, a nonparametric test accommodating interval-censored response times indicated that the between-group difference was not significant (P=0.25). Tick marks indicate censored data, and shading around each line indicates the 95% confidence interval.

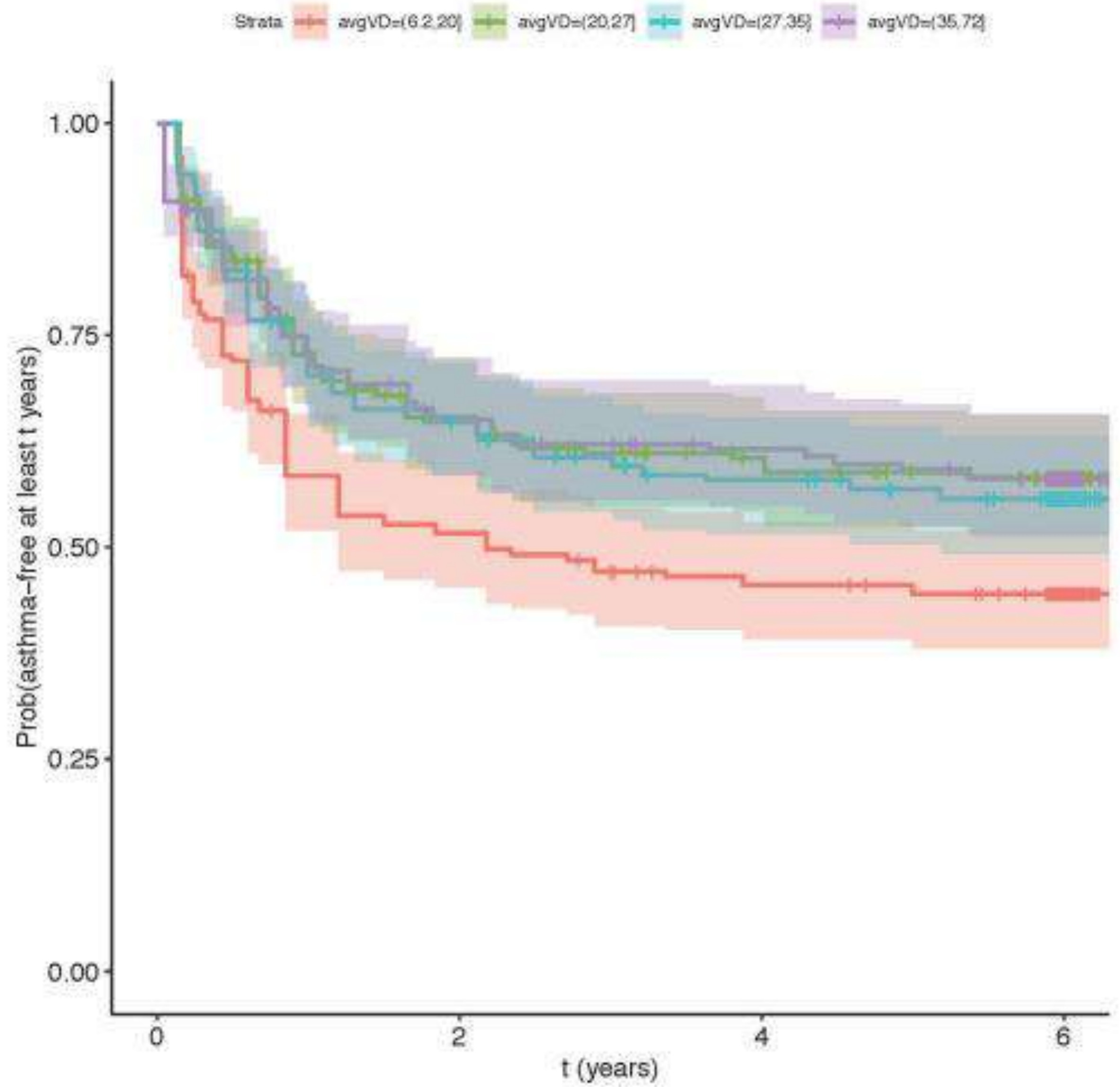


Figure S2. As-treated analysis of asthma/wheeze free time distributions by study arm, stratified by approximate quartiles of average prenatal 25OHD concentrations. Interval-censored proportional hazards regression was used to compare event-free time distributions, adjusting for site, maternal asthma status, and child ethnicity. The estimated hazard ratio comparing top to bottom quartiles (76 events/185 in top, 110 events/200 in bottom) of average prenatal 25OHD concentrations was 0.74 (95% CI=(0.54, 1.02)).

Fundación
Neumológica
COLOMBIANA

Se encontró un efecto con mayor riesgo entre los niños nacidos de madres con niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng por mililitro.

Sin efectos significativos

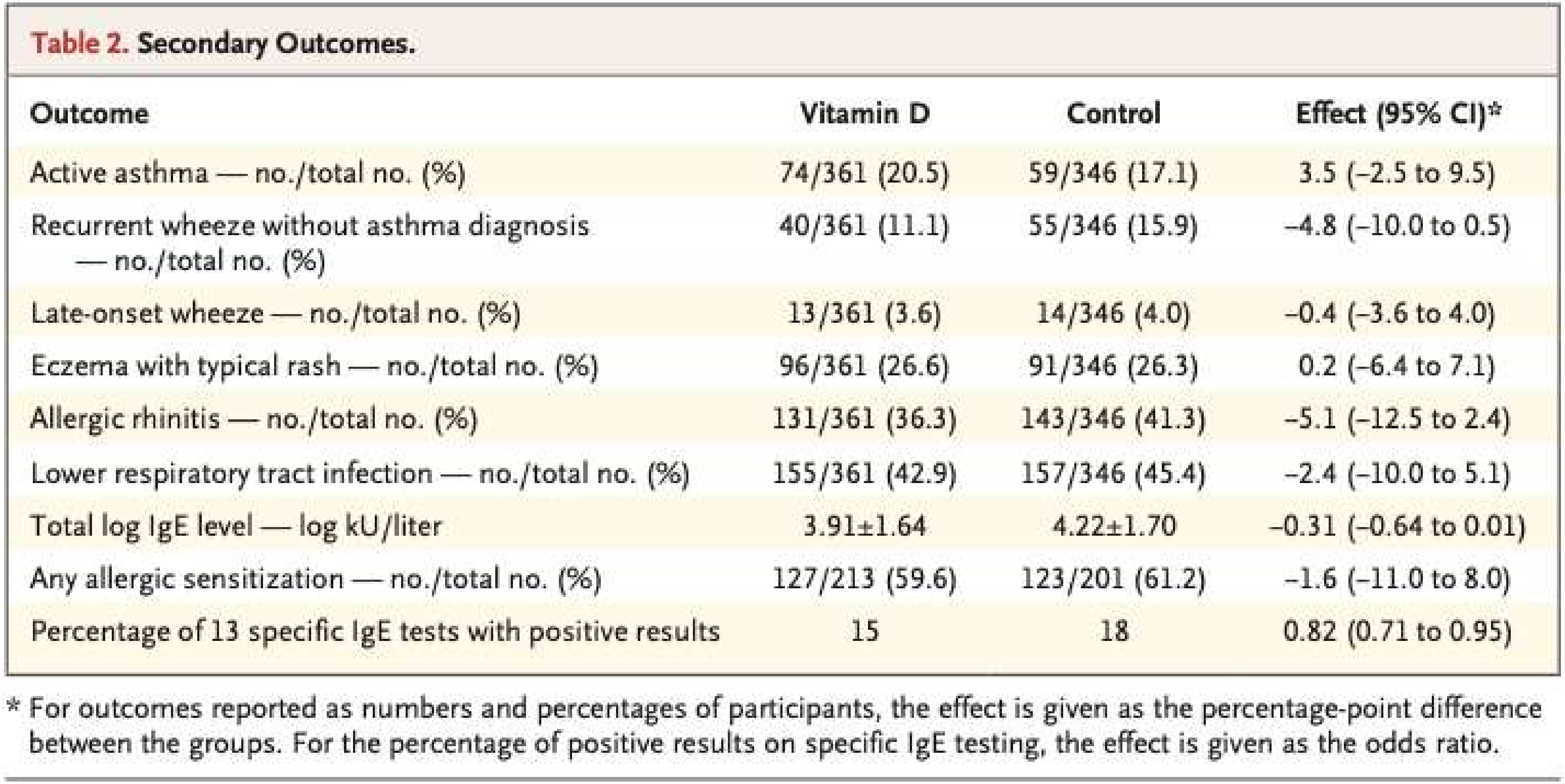


Table 2. **Secondary Outcomes.**

Outcome	Vitamin D	Control	Effect (95% CI)*
Active asthma — no./total no. (%)	74/361 (20.5)	59/346 (17.1)	3.5 (−2.5 to 9.5)
Recurrent wheeze without asthma diagnosis — no./total no. (%)	40/361 (11.1)	55/346 (15.9)	−4.8 (−10.0 to 0.5)
Late-onset wheeze — no./total no. (%)	13/361 (3.6)	14/346 (4.0)	−0.4 (−3.6 to 4.0)
Eczema with typical rash — no./total no. (%)	96/361 (26.6)	91/346 (26.3)	0.2 (−6.4 to 7.1)
Allergic rhinitis — no./total no. (%)	131/361 (36.3)	143/346 (41.3)	−5.1 (−12.5 to 2.4)
Lower respiratory tract infection — no./total no. (%)	155/361 (42.9)	157/346 (45.4)	−2.4 (−10.0 to 5.1)
Total log IgE level — log kU/liter	3.91±1.64	4.22±1.70	−0.31 (−0.64 to 0.01)
Any allergic sensitization — no./total no. (%)	127/213 (59.6)	123/201 (61.2)	−1.6 (−11.0 to 8.0)
Percentage of 13 specific IgE tests with positive results	15	18	0.82 (0.71 to 0.95)

* For outcomes reported as numbers and percentages of participants, the effect is given as the percentage-point difference between the groups. For the percentage of positive results on specific IgE testing, the effect is given as the odds ratio.

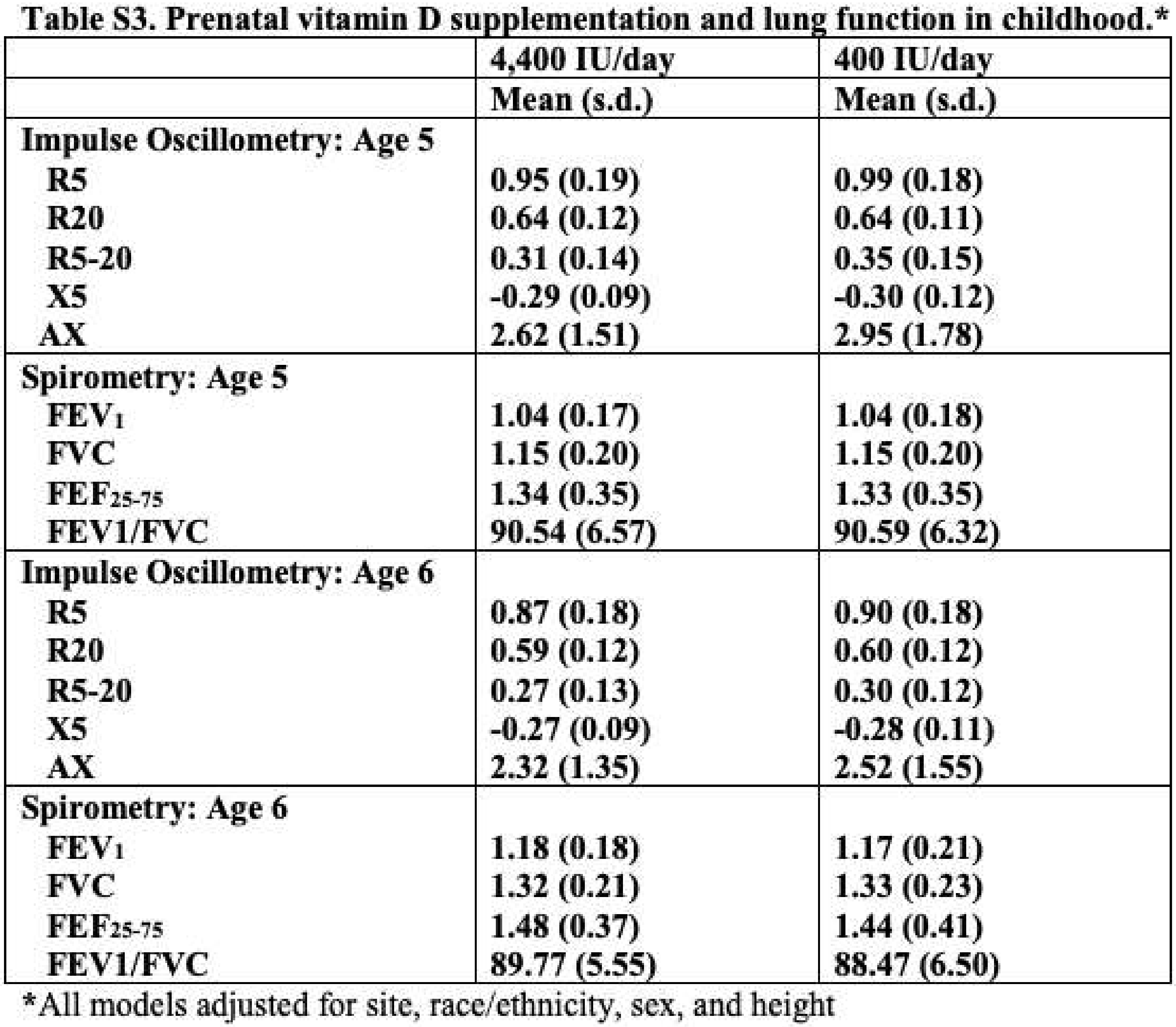


Table S3. Prenatal vitamin D supplementation and lung function in childhood.*

	4,400 IU/day	400 IU/day
	Mean (s.d.)	Mean (s.d.)
Impulse Oscillometry: Age 5		
R5	0.95 (0.19)	0.99 (0.18)
R20	0.64 (0.12)	0.64 (0.11)
R5-20	0.31 (0.14)	0.35 (0.15)
X5	-0.29 (0.09)	-0.30 (0.12)
AX	2.62 (1.51)	2.95 (1.78)
Spirometry: Age 5		
FEV$_1$	1.04 (0.17)	1.04 (0.18)
FVC	1.15 (0.20)	1.15 (0.20)
FEF$_{25-75}$	1.34 (0.35)	1.33 (0.35)
FEV1/FVC	90.54 (6.57)	90.59 (6.32)
Impulse Oscillometry: Age 6		
R5	0.87 (0.18)	0.90 (0.18)
R20	0.59 (0.12)	0.60 (0.12)
R5-20	0.27 (0.13)	0.30 (0.12)
X5	-0.27 (0.09)	-0.28 (0.11)
AX	2.32 (1.35)	2.52 (1.55)
Spirometry: Age 6		
FEV$_1$	1.18 (0.18)	1.17 (0.21)
FVC	1.32 (0.21)	1.33 (0.23)
FEF$_{25-75}$	1.48 (0.37)	1.44 (0.41)
FEV1/FVC	89.77 (5.55)	88.47 (6.50)

*All models adjusted for site, race/ethnicity, sex, and height

Niveles de vitamina D basales maternos y función pulmonar

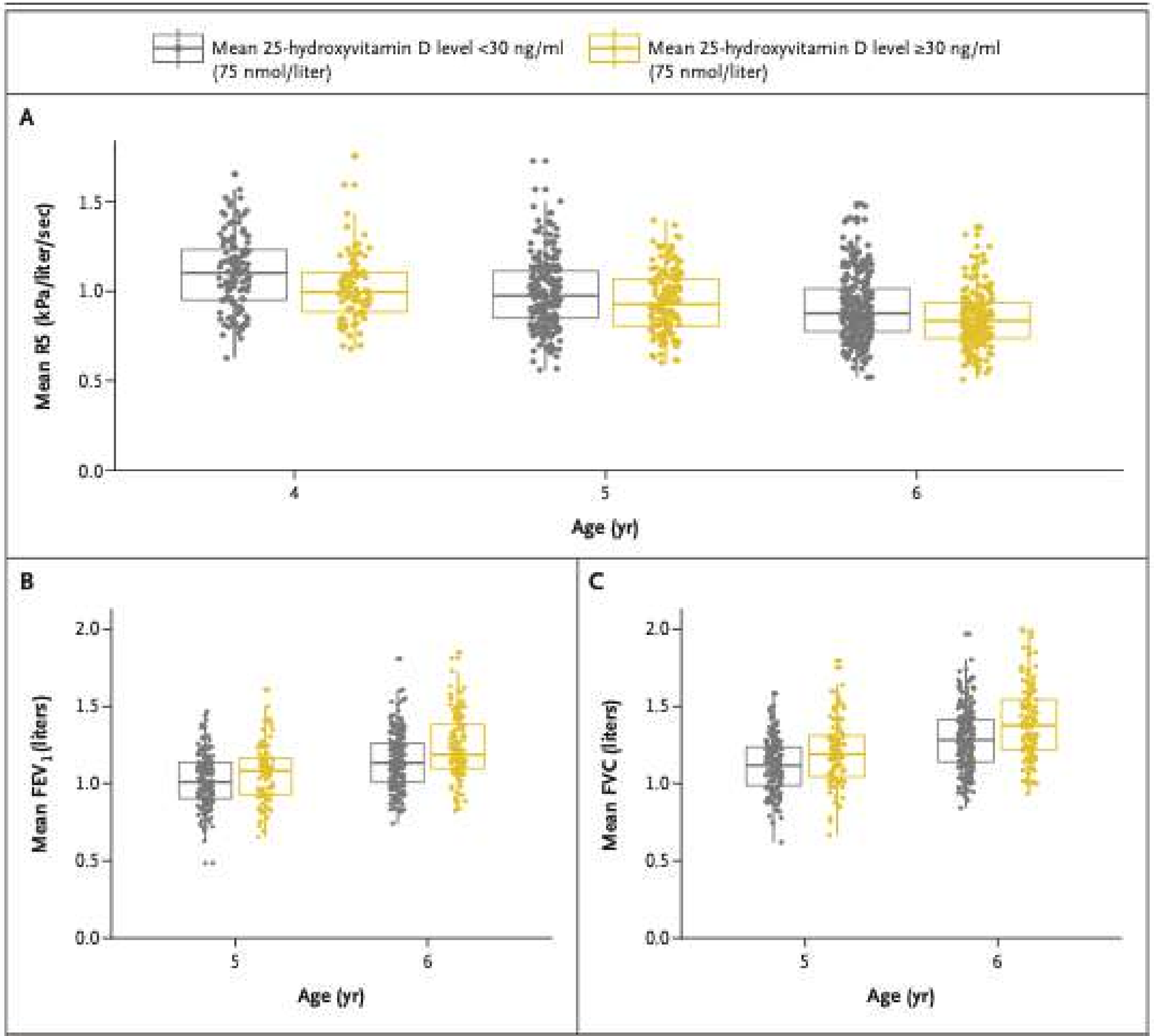


Figure 3. Lung-Function Measures Stratified According to Mean Maternal Vitamin D Level Status during Pregnancy.
Mixed-effects models for repeated lung-function outcome measures were adjusted for age, race, height, and weight. Data points are mean values for each child from at least two successful oscillometry or spirometry tests. Boxes indicate the medians and interquartile ranges, and vertical lines indicate the 95% confidence intervals. FEV_1 denotes forced expiratory volume in 1 second, FVC forced vital capacity, and R5 resistance at 5 Hz (total airway resistance).

Discusión

Fundación Neumológica COLOMBIANA

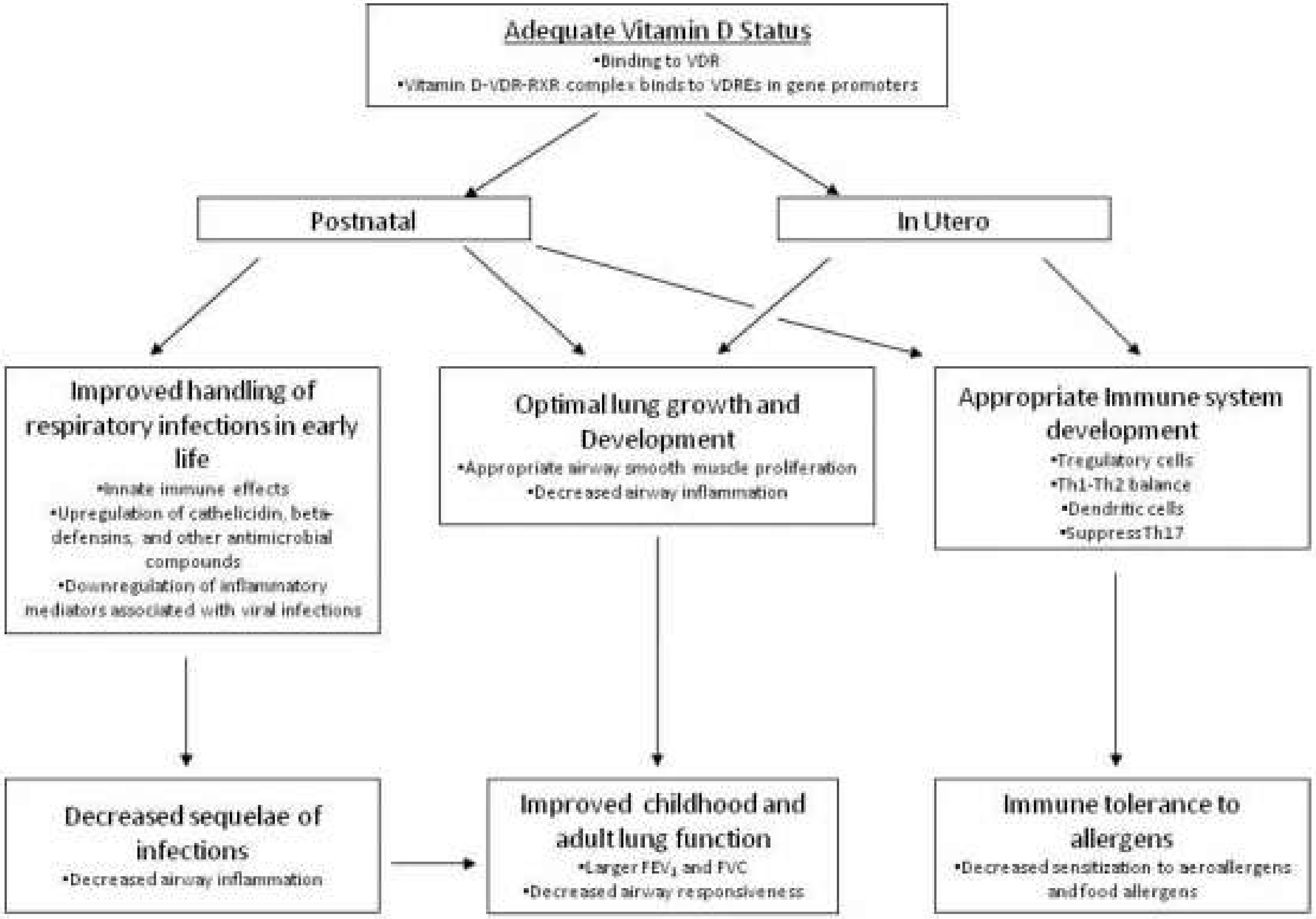
Suplementación con Vitamina D durante el periodo prenatal de manera exclusiva no previene la presentación de asma ni sibilancias recurrencias en la descendencia.

Aunque se sugirió un diferencia en los grupos a la edad de 3 años este efecto no se sostuvo a los 6 años.

La mayoría de los eventos secundarios fueron nulos

Aunque hubo un discreta pero incierta diferencia en las resistencias totales y periféricas medidas a través de IOS entre los dos grupos

También hubo una diferencia en las medidas de resistencia por IOS y las mediciones espirométricas si se analizaban los promedios más altos de vitamina D gestacional.



Adequate Vitamin D Status
- Binding to VDR
- Vitamin D-VDR-RXR complex binds to VDREs in gene promoters

Postnatal

In Utero

Improved handling of respiratory infections in early life
- Innate immune effects
- Upregulation of cathelicidin, beta-defensins, and other antimicrobial compounds
- Downregulation of inflammatory mediators associated with viral infections

Optimal lung growth and Development
- Appropriate airway smooth muscle proliferation
- Decreased airway inflammation

Appropriate immune system development
- Tregulatory cells
- Th1-Th2 balance
- Dendritic cells
- Suppress Th17

Decreased sequelae of infections
- Decreased airway inflammation

Improved childhood and adult lung function
- Larger FEV_1 and FVC
- Decreased airway responsiveness

Immune tolerance to allergens
- Decreased sensitization to aeroallergens and food allergens

Figure 1. A paradigm for how adequate vitamin D status in pregnancy and in early life may prevent the development of asthma and allergies

Vitamin D has been shown to affect in utero lung growth and development. Since the lung continues to develop post-natally, this vitamin D effect likely persists through this period. This paradigm also accounts for the effects of vitamin D on the developing immune system, on innate immune responses, and the anti-inflammatory effects. Reprinted with permission from Litonjua[26].

Diagnóstico de asma en la infancia temprana es difícil

Diferenciar los distintos fenotipos sibilantes es un reto

No se ha encontrado una manera fiable de predecir que sibilantes seguirán sibilando o serán recurrentes.

Ni tampoco en quienes remitirán los síntomas .

Aunque los distintos fenotipos de sibilantes tempranos tiene distintas causas , muy seguramente sea la combinación de diferentes intervenciones para prevenir asma en la niñez y adolescencia.

Es posible que la suplementación prenatal de vitamina D tuviera un efecto temprano en solo una minoría de los sibilantes tempranos.

En este caso sólo se encontró una correspondencia de regular a moderada entre los niños con desenlace primario positivo a los 3 años y la los 6 años (kappa de Cohen, 0,51).

Las infecciones virales asociada a sibilancias son comunes en la infancia, dada las propiedades anti microbianas de la vitamina D, puede que en este fenotipo la vitamina D prenatal tuviera alguna incidencia. No se tomaron muestras virales en los episodios sibilantes por lo que no se puede concluir sobre este tema.

También parte de la explicación que no se mantuviera el efecto protector entre los 3 y 6 años puede estar relacionado a que los niños no recibieron dosis de mantenimiento de vitamina D

Limitaciones

- Al no hacer suplementación postnatal no se pudieron realizar conclusiones acerca de los efectos acerca de la los efectos combinados de la suplementación pre y post natal sobre asma y sibilancias recurrentes.
- Además que se demostró que las diferencias en los niveles de vitamina D no se mantuvieron de forma postnatal.
- El reclutamiento se hizo sin tener en cuenta los niveles iniciales de vitamina D , esto pudo jugar un papel en llevar algunos de los resultados a nulidad.

Fortalezas

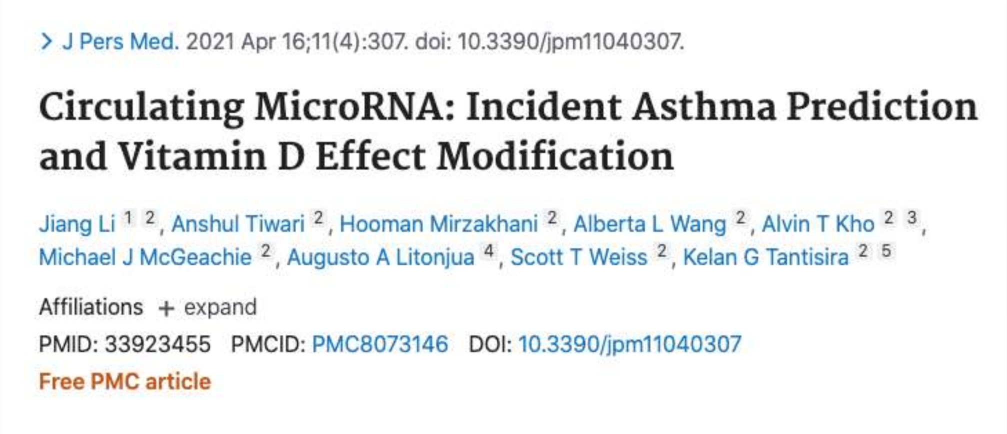
- Seguimiento a largo plazo
- Medición de función pulmonar

Conclusiones

- ✓ Aunque suena contradictorio que mujeres con niveles iniciales más bajos de vitamina D luego suplementados no mostraran el beneficio de aquellas con niveles iniciales de por si altos , ya que uno consideraría de mayor beneficio suplementar aquellos con deficiencia nutricional se debe considerar el temprano desarrollo embrionario pulmonar (3-4 semana) y el posible impacto de estos niveles en etapas tempranas
- ✓ La suplementación prenatal de vitamina D cómo única medida no afecta la incidencia de asma ni sibilancias recurrentes a los seis años.
- ✓ El pequeño efecto sobre las resistencias medido en IOS deberá ser reevaluado en estudios futuros

A futuro

- Aunque los resultados preliminares sugirieron que los niveles de vitamina D más elevados en el embarazo temprano podrían ejercer un papel protector se necesita un estudio de mejor diseño.
- Estudios combinados de suplementación Vitamina D inicio gestacional temprano y manteniéndose en la infancia.



> J Pers Med. 2021 Apr 16;11(4):307. doi: 10.3390/jpm11040307.

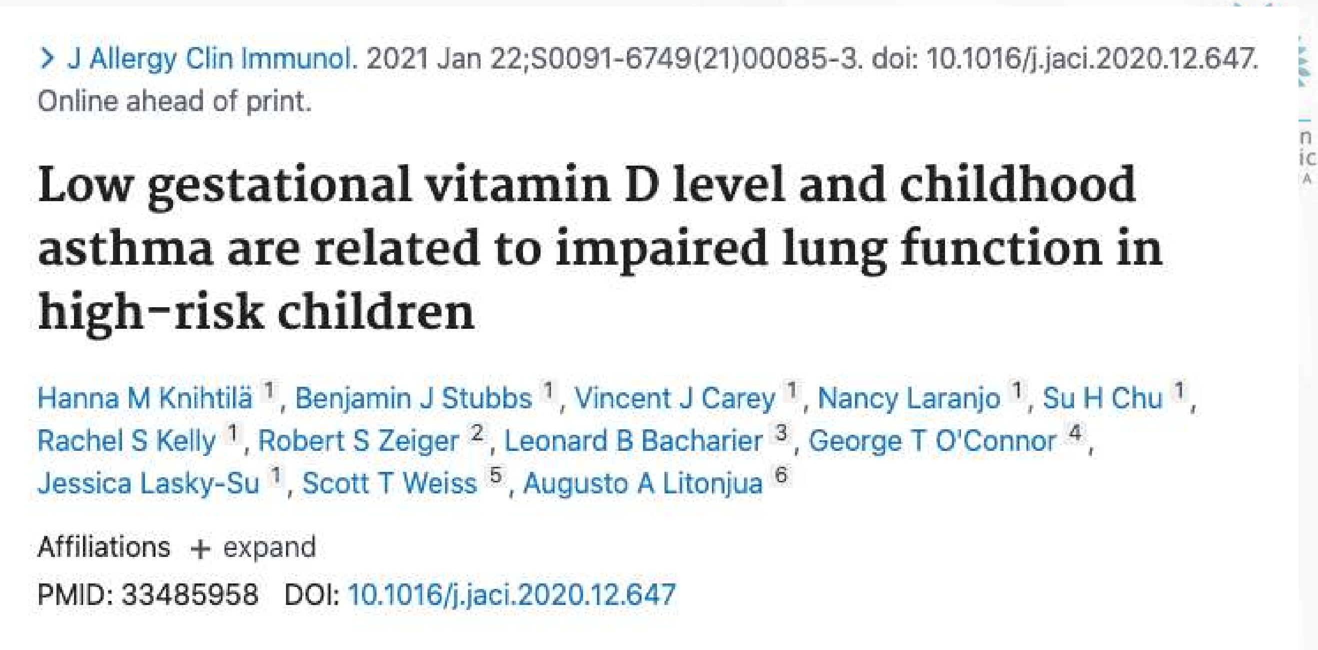
Circulating MicroRNA: Incident Asthma Prediction and Vitamin D Effect Modification

Jiang Li [1, 2], Anshul Tiwari [2], Hooman Mirzakhani [2], Alberta L Wang [2], Alvin T Kho [2, 3], Michael J McGeachie [2], Augusto A Litonjua [4], Scott T Weiss [2], Kelan G Tantisira [2, 5]

Affiliations + expand

PMID: 33923455 PMCID: PMC8073146 DOI: 10.3390/jpm11040307

Free PMC article



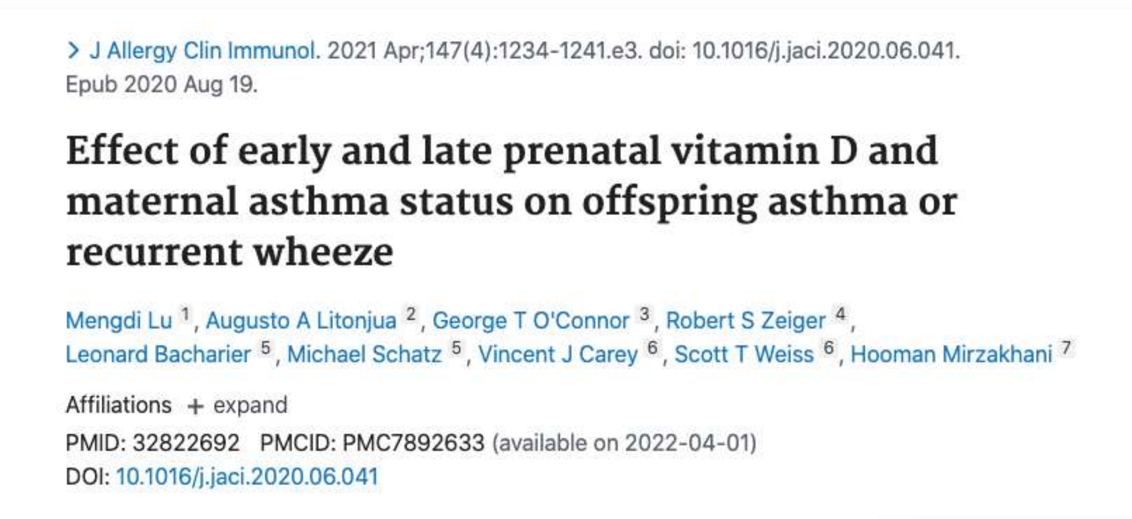
> J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan 22;S0091-6749(21)00085-3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.647. Online ahead of print.

Low gestational vitamin D level and childhood asthma are related to impaired lung function in high-risk children

Hanna M Knihtilä [1], Benjamin J Stubbs [1], Vincent J Carey [1], Nancy Laranjo [1], Su H Chu [1], Rachel S Kelly [1], Robert S Zeiger [2], Leonard B Bacharier [3], George T O'Connor [4], Jessica Lasky-Su [1], Scott T Weiss [5], Augusto A Litonjua [6]

Affiliations + expand

PMID: 33485958 DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.647



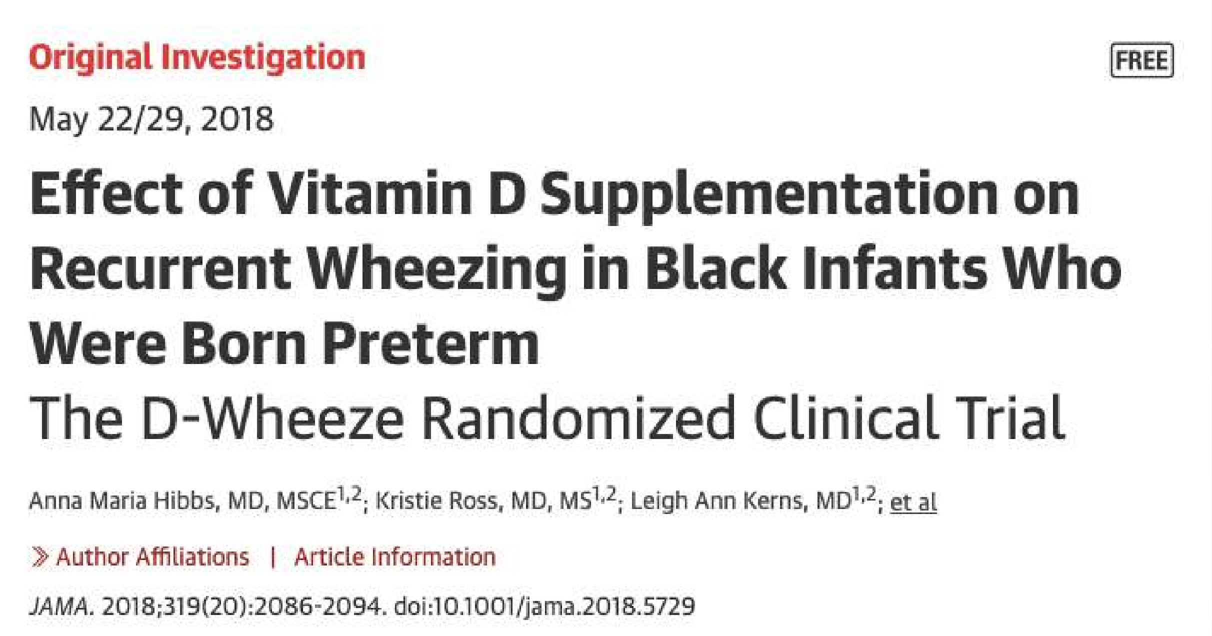
> J Allergy Clin Immunol. 2021 Apr;147(4):1234-1241.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.041. Epub 2020 Aug 19.

Effect of early and late prenatal vitamin D and maternal asthma status on offspring asthma or recurrent wheeze

Mengdi Lu [1], Augusto A Litonjua [2], George T O'Connor [3], Robert S Zeiger [4], Leonard Bacharier [5], Michael Schatz [5], Vincent J Carey [6], Scott T Weiss [6], Hooman Mirzakhani [7]

Affiliations + expand

PMID: 32822692 PMCID: PMC7892633 (available on 2022-04-01)
DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.041



Original Investigation FREE

May 22/29, 2018

Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm

The D-Wheeze Randomized Clinical Trial

Anna Maria Hibbs, MD, MSCE[1,2]; Kristie Ross, MD, MS[1,2]; Leigh Ann Kerns, MD[1,2]; et al

» Author Affiliations | Article Information

JAMA. 2018;319(20):2086-2094. doi:10.1001/jama.2018.5729

Gracias

Fundación Neumológica
COLOMBIANA

/neumologica

/neumologica

/fundacionneumologica

www.neumologica.org