

## REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

### Conferencia Magistral: Asma en niños preescolares

---

La intervención precoz con corticosteroides inhalados controla los síntomas pero no tiene ningún efecto en la modificación de la evolución del asma

*Early intervention with inhaled corticosteroid controls symptoms but has no disease modifying effects*

H. BISGAARD

MD, DMSci, Head, The Danish Paediatric Asthma Centre, Copenhagen, Denmark

La creencia de que el uso precoz y prolongado de corticosteroide inhalado (CI) modifica el progreso del asma y reduce la pérdida de función pulmonar ha tenido una gran influencia sobre la elección del tratamiento preventivo en el asma. Las pruebas para esta afirmación se basan en estudios observacionales sin grupo control<sup>(1)</sup> y en un ensayo randomizado con grupo control realizado en adultos con asma<sup>(2)</sup>.

El primer ensayo clínico randomizado con grupo control (ECR) realizado en niños sobre tratamiento prolongado con CI, mantenido durante 4 años, no consiguió demostrar un efecto a largo plazo en la función pulmonar superior al tratamiento con placebo<sup>(3)</sup>. Los niños eran de edad escolar, con una historia de asma de más de 5 años de evolución, por lo que la falta de respuesta puede ser debida a que el tratamiento no se ha instaurado al comienzo de la enfermedad.

En la mayoría de los casos, los síntomas de asma crónico aparecen en los primeros años de la vida, y una intervención precoz puede ser muy eficaz para tratar esta enfermedad desde el inicio. Por lo tanto han tenido mucho interés los estudios que tratan el asma desde su presentación, en edad preescolar, con 3 estudios muy interesantes aparecidos en 2006<sup>(4-6)</sup>.

*The belief that early use of regular treatment with inhaled corticosteroid modifies the asthma disease progress and reduces loss of lung function has had profound impact on the choice of controller treatment for asthma management. The evidence behind such beliefs builds largely on uncontrolled observational reports<sup>(1)</sup> and one randomized controlled trial in adult asthmatics.<sup>(2)</sup>*

*The first randomized controlled trial (RCT) in children on regular ICS therapy for 4 years failed to show long-term effect on lung function over placebo treatment.<sup>(3)</sup> The children were of school age and had an average asthma history of 5 years which may suggest the intervention had not been truly early in the course of the disease.*

*In most cases, symptoms of chronic asthma appear within the first years of life, and truly effective early intervention may have to treat from such debut of the disease. Therefore there has been an intense interest in studies treating asthma at its debut from pre-school age, with 3 monumental studies appearing in 2006.<sup>(4-6)</sup>*

*A group of young children 2-4 years of age with a positive Asthma Predictive Index were treated in an RCT of 2 years of ICS therapy followed by 1 year withdrawal from ICS. These children had had an asthma history of approx 2 years. The ICS treatment provided good symptom control, but after withdrawing*

Un grupo de niños de 2-4 años de edad, con un índice predictivo de asma positivo fue tratado en un ECR con CI durante 2 años y seguidos durante otro año más, tras la retirada del tratamiento; estos niños habían tenido una historia de asma de aproximadamente 2 años. El tratamiento con CI proporcionó un buen control de síntomas, pero después de retirarlo los niños recayeron, sin conseguir efecto detectable a largo plazo a pesar de la intervención precoz con corticoide inhalado, confirmando que este tratamiento no está asociado con un efecto modificador de la enfermedad<sup>(4)</sup>.

Después, niños incluso más pequeños, de 1,4 años de edad media, con una breve pero clara historia de sibilancias recurrentes fueron incluidos en otro ECR para usar corticoide inhalado de forma prolongada. El tratamiento con CI mostró un control mínimo en los síntomas, sin ningún efecto a largo plazo, sobre la función pulmonar a los 5 años de edad<sup>(5)</sup>.

Finalmente un estudio reciente trató niños sibilantes desde su primer síntoma, durante la lactancia. El diagnóstico de asma se basa en una historia de sibilancias recurrentes que refleja la patología precoz del asma. La hipótesis del estudio era que la enfermedad puede necesitar ser controlada desde su comienzo, p.e. durante las sibilancias recurrentes que preceden al diagnóstico de asma ("pre-asma"). La intervención se realizó con CI, de forma prospectiva, con un ECR de dos semanas de tratamiento con CI durante cada episodio de sibilancias durante los 3 primeros años de vida hasta que las sibilancias se hagan persistentes. El grupo tratado con CI no mostró un control de síntomas a corto plazo ni protección en la progresión de sibilancias intermitentes a persistentes<sup>(6)</sup>.

Estos 4 ECR sobre intervención precoz en paciente con asma son complementarios con respecto al inicio del tratamiento con CI: estudio CAMP en niños escolarizados y con una historia de asma bien establecida, de 5 años de evolución<sup>(3)</sup>; estudio PEAK en niños preescolares con pocos años de asma bien establecido<sup>(4)</sup>; estudio IFWIN en lactantes nada más que un médico verifique los episodios asmáticos<sup>(5)</sup>; y finalmente la intervención más precoz, realizada en el estudio PAC, iniciando CI desde el primer episodio de sibilancias<sup>(6)</sup>. Estas estrategias variadas también se complementan con 4 años de tratamiento mantenido en estudio CAMP, 2 años en estudio PEAK, 1 año en estudio IFWIN y 3 años de tratamiento intermitente en estudio PAC.

Los estudios muestran que se puede conseguir un buen control de los síntomas en el niño pequeño con historia de

*treatment children relapsed with no detectable long-term effects from such early intervention with ICS confirming that ICS therapy is not associated with a disease-modifying effect.*<sup>(4)</sup>

*Next, even younger children of 1.4 years average age with a brief but established history of recurrent wheeze was studied in an RCT of regular steroid treatment. The ICS treatment showed minimal symptom control and had no long-term effect on the end-point asthma and lung function by age 5.*<sup>(5)</sup>

*Finally, a recent study treated wheeze from its first occurrence from infancy. Asthma diagnosis builds on a history of recurrent wheeze likely to reflect the early pathology of asthma. The hypothesis of that study was that the disease may need to be controlled from its first occurrence, i.e. during the recurrent wheeze preceding the clinical diagnosis ("pre-asthma"). ICS intervention was administered in a prospective, RCT of episodic 2-week ICS therapy during every wheezy episode during the first 3 years of life until wheeze became persistent. ICS showed no short-term symptom control nor protection from progression from intermittent to persistent wheeze.*<sup>(6)</sup>

*These 4 RCT's on early intervention in paediatric asthma are complementary with respect to the onset of ICS treatment: CAMP in school children and with a 5 year history of well established asthma;<sup>(3)</sup> PEAK in pre-school children with a few years of well-established asthma;<sup>(4)</sup> IFWIN in even younger children after doctor verified asthmatic episodes;<sup>(5)</sup> and finally the very early intervention of the PAC study initiating steroid treatment at the very first wheezy episode.<sup>(6)</sup> The various strategies are also complementary from the 4 years regular treatment in CAMP, to and 2 year regular treatment in PEAK, 1 year regular therapy (IFWIN) and 3 years intermittent treatments (PAC).*

*The conclusions show good symptom controlled can be obtained in young children with a history of persistent asthma, but not in the milder and intermittent wheezers. This is consistent with previous studies on the effect of ICS in persistent wheeze in preschool children reporting good symptom control in the children with moderate-severe persistent wheeze, while little effect on young children with mild or intermittent symptoms.*<sup>(7)</sup>

*In conclusion, the concept of early intervention in paediatric asthma has in recent years been disproved based on solid evidence. Though ICS remains the most potent controller medication in persistent asthma, there is no disease modifying effect from ICS treatment in children.*

*The current literature supports early intervention with ICS for children with persistent disease, who often have near normal*

asma persistente, pero no en el más leve ni en las sibilancias intermitentes. Esto es consistente con estudios previos realizados con CI en niño preescolar con sibilancias persistentes, encontrando un buen control en los niños con sibilancias persistentes moderadas-graves, mientras que los resultados son escasos para el lactante con síntomas intermitentes o leves<sup>(7)</sup>.

En conclusión, el concepto de intervención precoz en el asma pediátrico se ha cambiado en los últimos años, en base a una evidencia cada vez más sólida. Aunque los CI siguen siendo la medicación más potente para controlar el asma persistente, no hay efecto sobre la modificación de la evolución de la enfermedad.

La literatura actual apoya la intervención precoz con CI en niños con enfermedad persistente, que a menudo tiene función pulmonar bastante próxima a lo normal, con el objeto de reducir el peso del asma y permitir a los pacientes conseguir un control lo más rápido posible. Pero las pruebas actuales no apoyan la idea de que la enfermedad se pueda modificar por el efecto de los CI.

*lung function, to reduce asthma burden and allow patients to achieve control earlier. But current evidence does not support a disease modifying effect of ICS.*

---

#### BIBLIOGRAFÍA / REFERENCE LIST

1. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88(5):373-381.
2. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325(6):388-392.
3. CAMP. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group [see comments]. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1054-1063.
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19):1985-1997.
5. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368(9537):754-762.
6. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354(19):1998-2005.
7. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):540-546.



## CURRICULUM VITAE

---

**Hans Bisgaard**

**Date of birth:** 24.01.1955

**Present position**

- Professor of Paediatrics, Department of Paediatrics, Copenhagen University Hospital, Gentofte, Denmark

**Degrees**

- MD, Copenhagen University, 1981
- EFCMG, American medical examination, 1981
- Doctor of Medical Science, University of Copenhagen, 1988
- Specialist in Paediatrics, University Hospital of Copenhagen, 1991
- Professor of Paediatrics, University of Copenhagen since, 1998
- Visiting professor, Dept of Pediatrics, National Jewish Medical & Research Center, Denver, Colorado, USA, 2003-2004

**Peer-reviewed publications:** 167

**Boards**

- Paediatric Asthma Foundation (founder and chairman)
- Copenhagen HIV Programme

- Ass Editor for Paediatric Pulmonology
- Ass Editor for Allergy

**Awards**

- Patent award 1995
- Eur Resp Soc Annual Award 1997 for Paediatric Resp. Research
- Eur Resp Soc Annual Award 2001 for Paediatric Resp. Research

**Patent:** US Patent No 5.755.221 (aerosol device)

**International working groups**

- "Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)"; National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, USA.
- "Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science in Asthma Research"
- National representative on "Committee on Paediatric Respiratory Training" under European Respiratory Society and European Union of Medical Specialists

**Reviewer**

- Professorships in Oslo, Norway (1995); Perth, Australia (1997); Leicester, UK (1999); Manchester, UK (2002); Harvard, Boston, US (2002).
- These and PhDs, at the Copenhagen University
- Major international respiratory and paediatric journals

**Postgraduate supervision**

- 2 Theses (2002: Dr B Klug; 2005: Dr KG Nielsen)
- 4 Phd's (1993: MSc J Fogh; 2000: Dr MS Østergaard, 2003: Dr F Buchvald, 2004: Dr L Loland)
- 4 ongoing PhD studies.