

TRACTAMENTS ALTERNATIUS ALS CORTICOIDES ORALS EN ASMÀTICS EN ESTADI V DE LA GINA

Tesi presentada per a optar al grau de Doctor en Medicina per:

Amalia Moreno Gómez de Bonilla

Sabadell, vint i set de Juny de 2012

INDEX

1.Introducció	5
1.1. Concepte i definició	5
1.2. Epidemiologia	5
1.3. Patogènia	6
1.4. Fisiopatologia	9
1.5. Diagnòstic	10
1.5.1 Clínica	10
1.5.1.1. Classificació segons gravetat	11
1.5.1. 2. Exacerbacions	11
1.5.2. Exploracions complementàries	12
1.5.2.1. Radiologia de tòrax i de sins paranasals	12
1.5.2.2. Proves de funció respiratòria	13
1.5.2.3. Proves d'al.lèrgia	13
1.5.2.4. Anàlisi de sang	14
1.5.2.5. Altres exploracions	14
1.6. Evolució dels conceptes terapèutics	15
1.7. Tractament	20
1.7.1. Fàrmacs disponibles i formes d'administració	20
1.7.1.1. Broncodilatadors	20
1.7.1.2. Anti-inflamatoris	21
1.7.2. Vacunes	23
1.7.3 . GEMA, ALERTA i GINA	24
2. Justificació genèrica del projecte	27
3. Objectius	28
4. Hipòtesi de treball	29

4.1 Primer estudi	29
4.2 Segon estudi	29
4.3 Tercer estudi	29
5. Material i mètode	30
5.1 Disseny	30
5.2 Lloc on es porta a terme	30
5.3 Població	30
5.4 Criteris d'inclusió i exclusió	30
5.5 Protocol d'estudi i seguiment	31
5.6 Anàlisi estadístic	31
6. Resultats	33
6.1 Primer estudi	33
6.2 Segon estudi	33
7. Articles publicats	34
7.1 Primer article	34
7.2 Segon article	35
7.3 Tercer article	36
8. Discussió	37
9. Conclusions	41
10. Implicacions clíniques	42

11. Bibliografia	43
12. Abreviatures	49
13. APÈNDIX	50
13.1 Apèndix I. Base de dades del primer treball	50
13.2 Apèndix II. Base de dades del segon treball	58

1.- INTRODUCCIÓ

1.1. Concepte i definició

Clàssicament, s'entenia l'asma com una malaltia que cursava amb disminució del diàmetre de la via aèria (bronconstricció) atribuïda majoritàriament a fenòmens al·lèrgics. En aquell moment no quedava massa clara la diferència amb la bronquitis crònica amb hiperreactivitat bronquial secundària al tabac, pel que s'utilitzava freqüentment el terme de "bronquitis asmàtica". A partir dels anys vuitanta, es van introduir dos conceptes fisiopatològics bàsics: el concepte de malaltia inflamatòria i el de cronicitat.

Degut a la gran variabilitat de formes de presentació clínica dels pacients asmàtics, l'asma no es considera ja una malaltia si no l'expressió d'una síndrome que inclou diversos fenotips que comparteixen manifestacions clíniques similars però d'etiologies probablement diferents. Això condiona la proposta d'una definició ben precisa. La Sociedad Española de Neumología (SEPAR) defineix l'asma com una malaltia inflamatòria crònica de las vies respiratòries, amb una base fisiopatològica en la que intervenen diferents cèl·lules i mediadors de la inflamació, condicionada en part per factors genètics i que produeix una hiperresposta (hiperreactivitat) bronquial i una obstrucció variable al fluxe aeri, total o parcialment reversible, bé sigui per l'acció farmacològica o espontàniament (1).

1.2. Epidemiologia

La prevalença de les malalties de base al·lèrgica ha augmentat de forma notable en les darreres dècades. L'asma és actualment una de les malalties cròniques més freqüents existint més de 300 milions de pacients (2). En la població pediàtrica, té una prevalença del 10% (existeixen 9 milions d'americans menors de 18 anys afectats per asma) (3). L'Estudi Europeu de Salut Respiratòria va constatar a l'Estat Espanyol unes taxes de

4.7% a Albacete, 3.5% a Barcelona, 1.1% a Galdakano, 1% a Huelva i 1.7% a Oviedo (4, 5). Per una altra banda, un estudi realitzat a un mitjà urbà-rural de la nostra àrea de referència va mostrar una prevalença del 3.5% (6). La incidència (nombre de casos nous d'una malaltia que es desenvolupen en una població durant un període de temps determinat) és de 5.53 per mil persones-any. Si analitzem la distribució per edat i sexe, la prevalença de la malaltia (proporció d'individus d'una població que pateixen una malaltia en un moment o període de temps determinat) és superior en nens que en nenes igualant-se aquesta diferència a la pubertat; en adults en canvi la prevalença en dones supera la dels homes. La prevalença sembla ser superior en els pacients de raça negra i menor en els hispans. Per alguns autors aquestes diferències serien degudes probablement més a condicions socioeconòmiques, exposició a al·lèrgens i/o hàbits dietètics. Finalment, s'ha observat que les dones i la població pediàtrica consulten més als serveis d'urgències. L'asma persistent greu és una problema clínic important però sembla que molt poc freqüent. Malgrat no hi ha estudis de prevalença centrats en asma greu, en un estudi realitzat al Regne Unit que va incloure més de 3000 pacients asmàtics, només el 4,6% seguien tractament per l'asma greu.

La mortalitat per asma és baixa si comparem amb la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC); segons un informe de la OMS del 2000 es produeixen unes 180.000 morts per asma cada any a tot el món. Malgrat la mortalitat per asma s'ha reduït progressivament les darreres dècades, aquesta tendència no es produeix entre la gent més jove. (1)

1.3. Patogènia

Clàssicament es descriuen dos tipus d'asma, l'al·lèrgica o extrínseca i l'anomenada intrínseca o no al·lèrgica. En els dos casos, existeix un fenomen inflamatori de base.

Per entendre correctament la patogènia de l'asma, és necessari fer referència primer al terme atòpia, que amb freqüència es confon amb asma. L'atòpia és la capacitat o condició caracteritzada per la producció d'immunoglobulines E (IgE) específiques anormalment elevades en front al·lèrgens ambientals comuns. Agrupa una sèrie de malalties que tenen tendència familiar, como l'èczema, l'asma, la rinitis al·lèrgica i altres. L'atòpia és el factor predisponent més important per desenvolupar asma. En definitiva l'atòpia és una condició i l'asma una malaltia.

El segon factor predisponent és el factor genètic. Està bastant clar que hi ha una susceptibilitat genètica per desenvolupar hiperreactivitat bronquial que a la vegada és un factor de risc per desenvolupar asma i que està associada a un augment dels nivells de IgE sèrica. També és ben conegut que els nivells d'IgE sèrics estan genèticament lligats a un gen del cromosoma 5. A més el gen que codifica el receptor β -adrenèrgic està a prop del cromosoma 5 (7).

A partir de la presentació de l'antigen (al·lèrgen) per la cèl.lula dendrítica (cèl.lules presentadores d'antigen que interactuen amb cèl.lules reguladores dels ganglis limfàtics i estimulen la producció de limfocits Th2), es pot produir la diferenciació de limfocits T en perfil Th2 o Th1. A la via aèria de l'asmàtic existeix un desequilibri en la relació Th1/Th2 a favor dels Th2 (veure figura 1.) (8).

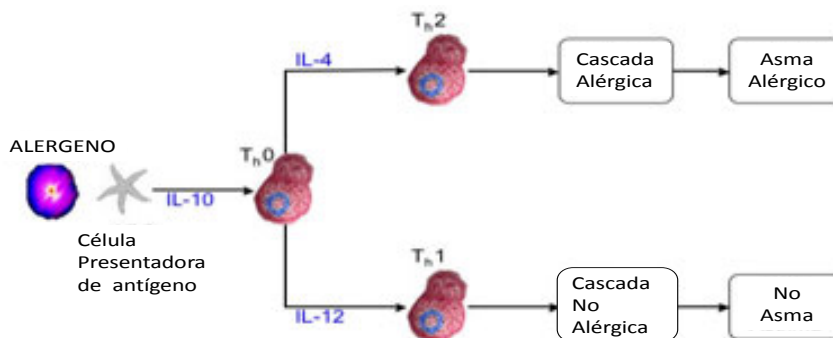


Figura 1. Procés de diferenciació de limfòcits en perfil Th1 i Th2 (modificat de Domingo *et al* (8)).

Altres cèl·lules que intervenen són els mastòcits, els eosinòfils i els neutròfils. Els mastòcits estan relacionats amb la hiperresposta bronquial i la inflamació. Els eosinòfils estan en situació d'activació i amb la seva apoptosi inhibida la qual cosa provoca el seu augment numèric (el seu nombre a més es relaciona amb la gravetat de la malaltia). Tot això comporta un increment del nombre de mediadors que amplifiquen la resposta inflamatòria. Finalment els neutròfils estan elevats en la via aèria d'alguns pacients amb asma greu, durant les exacerbacions, en cas de tabaquisme i en casos d'asma relacionada amb el treball. Pel que fa a les molècules més importants implicades en la patogènia de la malaltia, citarem les citoquines que dirigeixen i modifiquen la resposta inflamatòria, els cisteinil-leucotriens, potents broncoconstrictors alliberats per mastòcits i eosinòfils i les IgE, anticossos responsables de l'activació de la reacció al·lèrgica mitjançant la unió a la superfície cel·lular per un receptor d'alta afinitat present en mastòcits, basòfils, cèl·lules dendrítiques i eosinòfils (8).

El patró d'inflamació de l'asma és similar al d'altres malalties al·lèrgiques, amb activació de mastòcits, augment del nombre d'eosinòfils activats i limfòcits Th2. Les cèl·lules estructurals de la via aèria juguen un paper fonamental en la patogènia, no només com a diana, sinó com a part activa en el procés inflamatori i de reparació de la via aèria. Les interaccions cel·lulars que fan possible aquest procés inflamatori es realitzen a través de mediadors cel·lulars i mol·lècules amb funcions molt variades. La persistència d'aquest fenomen inflamatori condueix a canvis anatomopatològics, de manera que és freqüent constatar un engruiximent de la capa reticular de la membrana basal, fibrosi subepitelial, hipertròfia i hiperplàsia de la musculatura llisa bronquial, proliferació i dilatació dels vasos (fenomen de neoangiogènesi), hiperplàsia de les glàndules mucoses i hipersecreció, que s'associen a una pèrdua progressiva de la funció pulmonar. Aquests canvis histològics reben el nom de remodelat bronquial.

1.4. Fisiopatologia

El fet fisiològic principal de l'exacerbació asmàtica és l'estrenyiment de la via aèria i la subsegüent obstrucció al flux aeri, que de forma característica és reversible. Es produeix per contracció del múscul llis bronquial, edema i hipersecreció mucosa. Els factors desencadenants estan exposats a la taula 1.

Taula 1. Factors desencadenants de la exacerbació asmàtica (1)	
Directes	Indirectes
Infecció viral respiratòria	Exercici físic
Tabac	Al·lèrgens i additius alimentaris (per exemple sulfits)
Fred i humitat	Embaràs i Menstruació
Al·lèrgens	Tempestes i inversió tèrmica
Contaminants atmosfèrics	Fàrmacs
	Sinusitis
	Refluxe gastroesofàgic

Les alteracions fisiopatològiques que es produeixen en l'asma són en primer lloc la limitació al flux aeri (disminució del FEV₁ i del FEM (flux espiratori màxim) o peak-flow). Aquesta situació sol ser reversible totalment o parcialment tant espontàniament com després del tractament. Aquesta obstrucció bronquial comporta una alteració de la relació ventilació/perfusió (V/Q) i hipoxèmia per augment de l'espai mort. Això provoca que el pacient hiperventili la qual cosa comporta en primer lloc un descens de la PaCO₂ i en cas de progressar la crisi, normocàpnia o hipercàpnia.

1.5. Diagnòstic

1.5.1. Clínica

La variació o fluctuació dels símptomes i de la funció pulmonar en el temps, fins i tot en un mateix dia, més enllà dels canvis fisiològics circadians, és una característica típica de l'asma que es pot determinar amb la mesura diària del FEM i es coneix com variabilitat. Una circumstància característica de la malaltia, encara que no exclusiva, és el fenomen de la hiperresposta bronquial definida com una "resposta broncoconstrictora exagerada a una varietat d'estímuls físics, químics o biològics". La inflamació és un factor fonamental per determinar el grau d'hiperreactivitat bronquial, però no és l'únic. El grau d'hiperreactivitat bronquial es correlaciona parcialment amb la gravetat clínica de l'asma i amb marcadors d'inflamació. Influeixen també els canvis estructurals, la disfunció neuroreguladora i els factors hereditaris. El tractament antiinflamatori redueix la hiperreactivitat bronquial, però no l'elimina totalment. Això comporta que les manifestacions clíniques de l'asma incloguin bàsicament la triada dispnea, tos i sibil·làncies i que sigui una malaltia típicament episòdica, d'intensitat canviant, que cursa amb exacerbacions. Menys freqüentment, pot presentar-se com una malaltia persistent o crònica. Existeix una variant de la malaltia que cursa de manera exclusiva en forma de tos crònica. Val la pena citar aquí també la relació entre asma i àcid acetilsalicílic (AAS). Hi ha entre un 9-20% d'asmàtics que presenten intolerància a l'AAS i hi ha una entitat coneguda com triada ASA també anomenada Síndrome de Sampter o "aspirin-Triad" que cursa amb asma habitualment intrínseca, poliposi nasal, intolerància a l'AAS. Sol donar-se en pacients de més de 40 anys.

Existeix també l'anomenada asma professional que és una malaltia caracteritzada per obstrucció variable al flux aeri i/o hiperreactivitat bronquial deguda a causes i condicions atribuïdes a un ambient ocupacional, no a estímuls trobats fora del lloc de treball. És la

malaltia ocupacional més freqüent en els països industrialitzats i s'estima que aproximadament un 15% de totes les asmes de l'adult poden ser d'origen ocupacional.

1.5.1.1. Classificació segons gravetat

La severitat de les crisis s'estableix en base a la manera de presentació, temps de durada de la simptomatologia, consum de medicació i alteracions sobre la funció respiratòria i activitat física del pacient. A la taula 2 es resumeixen aquests criteris.

Taula 2. Classificació de la gravetat de l'asma a adults (modificat de Gema (1))				
	INTERMITENT	PERISTENT LLEU	PERISTENT MODERADA	PERISTENT GREU
<i>S. diurns</i>	≤ 2 dies /setmana	> 2 dies/setmana	Símt. a diari	Símt. Continuat *
<i>Medicació de rescat **</i>	≤ 2 dies /setmana	> 2 dies/setmana però no a diari	A diari	Varis cops al dia
<i>S. nocturns</i>	≤ 2 dies / mes	> 2 dies/ mes	> 1 cop/ setmana	Freqüents
<i>Lim. activitat</i>	Cap	Una mica	Bastant	Molta
<i>FEV₁ o FEM ***</i>	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
<i>Exacerbacions</i>	Cap	Una o cap a l'any	≥ 2 a l'any	≥ 2 a l'any

S: símptomes. Lim.: Limitació. * Diverses vegades al dia. ** Consum de β_2 adrenèrgics de curta durada. *** Expressat com % del valor teòric.

1.5.1.2. Exacerbacions

S'entén per exacerbació asmàtica la intensificació de la simptomatologia ja sigui de manera ràpida (minuts o hores) o lenta (dies). Cursa amb sensació de constricció toràcica, sibil·làncies audibles i tos no productiva. En la forma més greu, poden desaparèixer les

sibil·làncies (silenci auscultatori). Des d'un punt de vista gasomètric, les exacerbacions es comporten segons la seva severitat com mostra la taula 3.

Tabla 3. Comportament gasomètric de les crisi asmàtiques en funció de la seva severitat.			
	LLEUGERA	MODERADA	GREU
PaO_2	↓	↓	↓↓
$PaCO_2$	↓	N	↑

1.5.2. Exploracions complementàries

1.5.2.1. Radiologia de tòrax i de sins paranasals

La radiografia de tòrax en un asmàtic estable sol ser normal. En aquells que presenten atrapament aeri ja sigui per estar descompensats o per presentar asma crònic, es poden veure els signes radiològics de l'atrapament aeri com horitzontalització de les costelles, aplanament dels diafragmes, augment de la radiotransparència de l'espai retrosternal. Excepcionalment pot aparèixer pneumotòrax o pneumomediastí. De vegades, aquests pacients poden també presentar atelèctasis produïdes per taps de moc. En relació a la radiografia de sins paranasals, no és infreqüent que sigui patològica ja sigui com a conseqüència d'una sinusitis aguda infecciosa que sovint és causa de la descompensació de l'asma o com a conseqüència d'una sinupatia maxil·lar inflamatòria que cursa amb engruïment de les parets dels sins maxil·lars com a conseqüència del fenomen inflamatori crònic. L'expressió radiològica és diferent en ambdós casos. Altres proves com la tomografia computeritzada toràcica tenen indicacions molt limitades.

1.5.2.2. Proves de funció respiratòria

Són bàsiques pel diagnòstic d'asma. L'espirometria forçada permet confirmar la presència d'obstrucció bronquial reversible (prova basal acompanyada de prova broncodilatadora significativa) i la prova de broncoprovocació amb metacolina permet confirmar la hiperreactivitat bronquial en un pacient amb espirometria basal dins dels límits de referència i amb prova broncodilatadora no significativa. Finalment, en certs pacients en els quals es vol controlar la funció pulmonar de manera continuada a domicili (per veure la resposta terapèutica) o en el seu lloc de treball (per cribatge d'asma laboral) disposem dels anomenats Peak-flow meters o mesuradors de FEM.

1.5.2.3. Proves d'al·lèrgia

Inclouen tres tipus de proves: les intradèrmiques, les epicutànies (els pegats) i les intraepidèrmiques (l'anomenat prick-test o proves cutànies de punció epidèrmica). En aquest apartat ens referirem únicament al prick-test que consisteix en la col·locació d'una gota de l'al·lergen que es vol estudiar a la cara anterior de l'avantbraç seguida de la punció epidèrmica amb una llanceta (figura 2A). La lectura es realitza als 15-20 minuts. S'ha de mesurar la pàpula que apareix i no la zona d'eritema al voltant de la mateixa (figura 2B). És preceptiu incloure en la bateria de proves l'anomenat control positiu (histamina) i el control negatiu (sèrum fisiològic) ja que si la resposta a la histamina és negativa, és possible que el pacient estigui rebent fàrmacs que interfereixin en aquesta reacció, especialment els antihistamítics (que han de suspendre entre 7-10 dies abans de la prova), els antidepressius (han de suspendre > 10 dies) i els corticoides tòpics (aconsellable suspendre'ls 2-3 setmanes abans). La interpretació de la lectura no és universal, però en general es considera positiu un diàmetre de pàpula ≥ 3 mm i es considera que està relacionat amb els símptomes quan el diàmetre és com a mínim de 6 mm (amb història concordant). En cas de ser molt exagerada la reacció tant als al·lergens

com al sèrum fisiològic, hem de pensar en la possibilitat que el pacient presenti dermatografisme, la qual cosa dificulta la interpretació de la reacció.

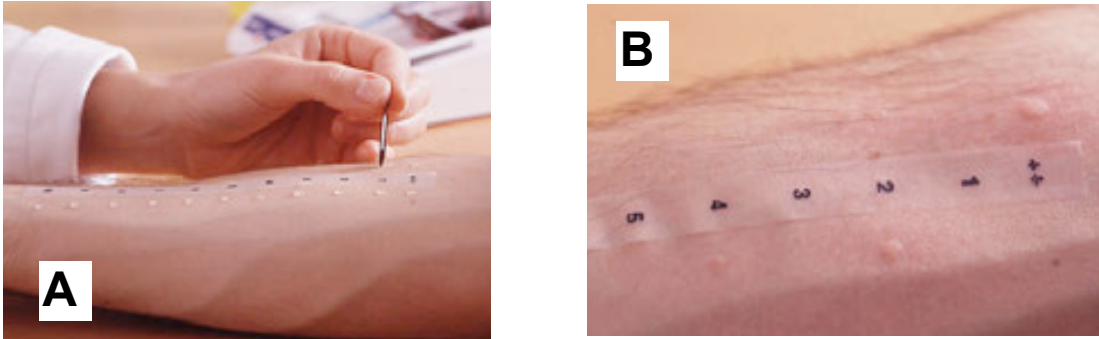


Figura 2. La figura A mostra com es col·loca una gota d'al·lergen sobre la pell de la cara anterior de l'avantbraç i com es procedeix a la punció epidèrmica amb una llanceta. La figura B mostra la reacció que es produeix.

1.5.2.4. Anàlisi de sang

La seva utilitat queda limitada habitualment a la pràctica d'un hemograma per veure la eosinofília del pacient i la determinació d'IgE totals. En aquells casos en què no disposem de prick-test o aquest sigui negatiu o ininterpretable, es poden investigar la presència d'IgE específiques davant diferents al·lergens (Rast). Es pot realitzar davant d'una bateria d'al·lergens presentats en forma de kit o bé investigar la presència d'un al·lergen en concret en funció de la disponibilitat del laboratori de referència.

1.5.2.5. Altres exploracions

Inclouen bàsicament el mesurament de la fracció exhalada d'òxid nítric (FENO) i la determinació del grau d'eosinofília d'esput. Solen quedar restringides a l'àmbit hospitalari. En el fons aquestes exploracions investiguen el fenomen inflamatori de base al·lèrgica. La concentració de FENO augmenta en els asmàtics descompensats al igual que la

eosinofília en esput induït. Ambdues proves serveixen per monitoritzar l'evolució dels pacients així com la seva resposta al tractament però no es realitzen de manera sistemàtica en tots els centres.

1.6. Evolució dels conceptes terapèutics

En aquest apartat, revisarem els diferents conceptes evolutius de la malaltia asmàtica per entendre la progressiva introducció dels diferents tractaments. És ben conegut, que a partir aproximadament dels 25 anys d'edat, es comença a produir en l'individu sa no fumador una pèrdua progressiva i irreversible de funció pulmonar, quantificable en forma de pèrdua de valor absolut de FEV₁. Fins l'estudi de Peter Lange (9) es desconeixia com es produïa aquest fenomen en els pacients amb asma. Lange et al (9) van observar que en una mostra de població general, aquells que es consideraven asmàtics van tenir, al llarg dels anys, un declinar del FEV₁ significativament major que els no asmàtics (veure figura 3).

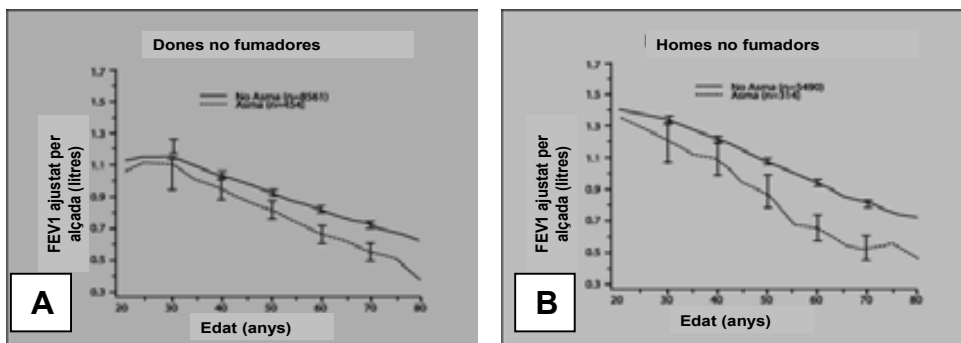


Figura 3. Les figures A i B mostren la major pèrdua de FEV₁ tant en dones com en homes no fumadors respectivament (modificat de Lange et al (9)).

Aquest aspecte que a primera vista pot ser poc rellevant, va tenir una influència determinant a l'hora d'indicar i mantenir el tractament d'aquesta malaltia més enllà de les

crisis pròpiament dites. Per què es produeix doncs aquesta major pèrdua de funció pulmonar? El 1985, Laitinen et al (10) van observar que hi havia una important destrucció epitelial en el tracte respiratori de malalts amb asma no només moderada i greu sinó també en l'asma lleu. Jeffery et al (11) van observar que l'engruiximent de la làmina reticular en l'asma començava aviat en l'evolució de la malaltia. Posteriorment, en un altre estudi, Laitinen et al (12) van observar que un tractament durant 3 mesos amb corticoides inhalats (CI), incrementava significativament el nombre de cèl·lules epitelials de la mucosa bronquial dels pacients amb asma. Respecte a la població general, Ulrike i Lange (13) van observar que la taxa anual de disminució del FEV₁ va ser més gran en els subjectes amb asma recent i no significativa en asmàtics de llarga evolució i Haathela T et al (14) van evidenciar que el grau de millora de la funció pulmonar resulta major en un grup d'asmàtics tractats precoçment amb CI que en altres grups en què es va retardar aquest tractament. Posteriorment es va observar també que el tractament prolongat amb dipropionat de beclometasona (DPB) reduïa el dipòsit de col·lagen subepitelial (15). Altres autors com Hoshino M et al (16) van mostrar que el tractament amb DBP podia reduir la làmina reticular i Oliveri D et al (17) van mostrar que un tractament curt amb propionat de fluticasona disminuïa el gruix de la membrana basal. Altres estudis, van mostrar que les biòpsies bronquials d'asmàtics lleus presentaven un major nombre de vasos (i més grans) que els controls sans (18). Òrsides et al (19) van observar al seu torn que aquest fenomen d'angiogènesi observat en asmàtics lleus podia reduir-se amb beclometasona inhalada.

Tots aquests coneixements van modificar notablement no només el concepte i la definició de la malaltia sinó també l'actitud terapèutica. A partir d'aquests coneixements, es va introduir l'ús dels CI de manera sistemàtica i duradora en el maneig de l'asma persistent.

El pas següent ens porta a preguntar per què es va introduir la teràpia combinada si els CI semblaven resoldre gairebé tots els problemes dels pacients asmàtics. Els CI es van utilitzar en alguns casos a dosis bastant elevades ja que s'esperava d'ells que

resolguessin la quasi totalitat dels problemes, però Busse et al (20) van demostrar que la corba dosi-resposta als CI era relativament plana, i que a partir de 800 µg/dia, l'increment de FEV₁ era mínim o nul. Al seu torn, Greening et al (21) van demostrar que afegir β-agonistes de llarga durada (LABA) als CI era més beneficiós que incrementar la dosi de CI. El dubte que es va generar, era saber si en el fons l'associació de LABA a CI, el que feia no era tractar correctament la inflamació bronquial, sinó emmascarar mitjançant l'ús d'un tractament essencialment simptomàtic com són els β-adrenèrgics. Kips et al (22) es van encarregar de descartar aquest aspecte en evidenciar que l'adició de formoterol a una dosi baixa de budesonida no comportava l'increment del nombre d'eosinòfils en esput com seria d'esperar si hi hagués un emmascarament de la inflamació de la mucosa bronquial . Una sèrie d'estudis posteriors van demostrar que dosis terapèutiques de corticoides tòpics doblen la densitat dels receptors β₂ en cèl·lules epitelials humanes o que els corticoides antagonitzen la disminució dels receptors β₂ (23). Finalment, es va aclarir que els CI, quan s'uneixen al seu receptor al citoplasma de la cèl·lula, penetren en el nucli i afavoreixen la transcripció de gens amb efecte antiinflamatori i també la d'un RNA missatger que codifica una proteïna que acabarà sent un receptor de membrana per fàrmacs β-adrenèrgics. Al seu torn, quan aquests receptors són estimulats, afavoriran via l'AMP cíclic el pas del complex CI-receptor del citosol al nucli (veure figura 4).

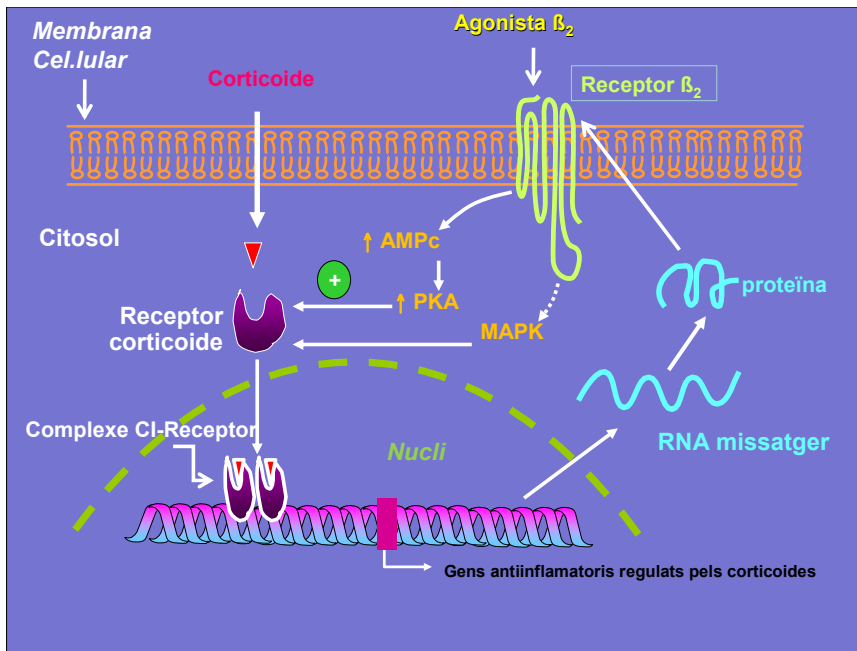


Figura 4. Aquesta figura mostra l'efecte dels CI i dels β -agonistes a nivell cel·lular, tant a la membrana com en el citosol i en el nucli. Observeu l'efecte sinèrgic de l'administració dels dos fàrmacs conjuntament.

Això ja explica els resultats de l'estudi FACET (24) que va comprovar que l'addició de formoterol a CI disminuïa més el nombre d'exacerbacions de la malaltia que l'increment de dosi de CI. Semblava doncs clara l'eficàcia de la associació de CI i LABA. Quin va ser el pas següent? Un dels aspectes bàsics del maneig de l'asma és el tractament de les exacerbacions. Tattersfield et al (25) van postular a partir de les dades de l'estudi FACET que existia un moment que van anomenar "finestra d'oportunitat" en el qual augmentant el tractament es podia disminuir o controlar l'exacerbació del pacient. Això es podia aconseguir mitjançant l'ús d'un broncodilatador d'efecte immediat com el formoterol associat a un CI. Quina acció tindria en el moment de la crisi l'ús d'un fàrmac l'efecte del qual es produïa mitjançant l'estimulació del DNA cel·lular (efecte genòmic) i per tant no fos d'immediata instauració, com l'efecte dels β -agonistes? Aquest punt es va aclarir a

l'observar que els corticoides tenen un efecte antiinflamatori més ràpid que no passa a través del nucli cel·lular, és el que entenem com a efecte "no genòmic". A partir d'aquí va néixer l'anomenada teràpia SMART acrònim de "Single Maintenance and Reliever Therapy" (en l'acrònim inicial la "S" corresponia a Symbicort), paraula que d'altra banda en anglès significa intel·ligent. Els pacients prenen una dosi regular de manteniment de formoterol-budesonida, més dosis addicionals si necessiten un ràpid alleujament de símptomes i una millora en el control. Els pacients per tant no necessiten un β -agonista com a medicació de rescat per separat. Palmqvist et al. (26) van evidenciar que l'associació formoterol-budesonida actuava més ràpidament en una crisi que l'associació salmeterol-fluticasona, Balanag et al (27) van demostrar que la teràpia SMART era tan eficaç i tan ben tolerada com el salbutamol per al tractament agut de l'asma i finalment Kuna et al (28) en l'estudi COMPASS, van demostrar que la teràpia SMART reduïa la taxa d'exacerbacions i perllongava el temps d'aparició de la primera exacerbació greu comparada amb dosis fixes de combinacions CI + β -agonistes de curta durada. Finalment, per si hi havia algun dubte, Rabe et al (29) a l'estudi SMILE van demostrar des del punt de vista clínic que en la teràpia SMART són bàsics els dos components de l'associació. Alguns d'aquests resultats no obstant això estan ara en revisió (30).

Mentre es desenvolupaven tots aquests estudis, es va dissenyar un altre grup de fàrmacs que inhibien l'acció broncoconstrictora derivada de la presència dels leucotriens que es van agrupar sota el nom de grup "antileucotriens" que inclou Montelukast i Zafirlukast. Finalment, en aquesta escalada terapèutica s'han utilitzat immunosupressors com el metotrexate que malgrat haver demostrat la seva efectivitat en diversos estudis (31, 32) no han estat acceptats en les guies internacionals i un anticòs monoclonal humanitzat d'origen murí que bloqueja les IgE, l'omalizumab (8, 33). La figura 5 mostra el moment d'actuació de cada grup farmacològic.

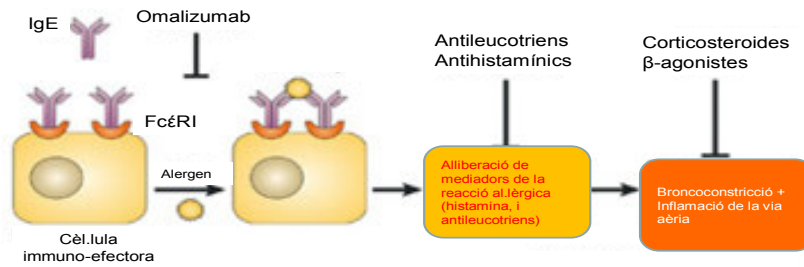


Figura 5. Observeu la patogènia de l'asma i l'efecte de cada grup farmacològic.

1.7. Tractament

Segons les guies internacionals per al maneig de l'asma en fase estable (2) els objectius del tractament haurien de ser: a) Prevenir les exacerbacions, b) Aconseguir i mantenir el control de símptomes; c) Mantenir la funció pulmonar tan a prop de la normalitat com sigui possible; d) Mantenir nivells d'activitat normals, incloent exercici; e) Prevenir la mortalitat; f) Evitar efectes adversos de la medicació. Per això es disposa de l'arsenal terapèutic que exposem a continuació.

1.7.1. Fàrmacs disponibles i formes d'administració

1.7.1.1. Broncodilatadors

β-adrenèrgics. Són els fàrmacs que actuen bàsicament revertint la contracció del múscul llis de la paret bronquial. Podem classificar-los en funció del temps que dura el seu efecte (β-agonistes de curta o llarga durada) o en funció del temps que triguen a actuar. Els β-agonistes de curta durada per excel·lència inclouen el salbutamol, la terbutalina, el procaterol (actualment en desús en el nostre medi) i la ja clàssica isoprenalina. Els de llarga durada (s'utilitza habitualment per referir-s'hi l'acrònim anglès LABA que correspon a "Long Acting β-agonist) inclouen el salmeterol i el formoterol. S'ha comercialitzat recentment un altre β-agonista de durada ultrallarga, el indacaterol però que en l'actualitat

només té indicació per la MPOC. En funció del temps d'inici de l'efecte farmacològic, es diferencien els d'efecte immediat que actuarien en minuts (salbutamol, terbutalina, procaterol, isoprenalina i formoterol) i els que tenen un efecte més diferit com el salmeterol que actua als trenta minuts de la seva administració i per tant no és útil en el maneig de les crisis. Es va especular temps enrere sobre els greus efectes secundaris causats pels LABA (34) però aquest aspecte es va deure més a l'error metodològic d'un meta-anàlisi que a la realitat (35).

Anticolinèrgics. Disposem de dos fàrmacs, un de curta durada (bromur d'ipratropi) i una altra de llarga durada (bromur de tiotropi). No són els fàrmacs d'elecció per al tractament de l'asma però poden tenir la seva indicació en el maneig de les crisis com a co-adjuvants en el cas d'ipratropi. El tiotropi s'ha usat també com a tractament de base de l'asma en una situació clínica particular. Hi ha casos d'asmàtics que refereixen empitjorament clínic quan reben tractament amb β -agonistes. En aquest subgrup de pacients s'ha observat que aquesta circumstància és deguda a una alteració genètica en la codificació dels receptors de membrana per als β -agonistes. S'ha observat que els pacients que presenten una mutació B16 Arg / Arg enfront de la normalitat B16 Gly / Gly presenten una mala resposta al salmeterol independentment de si reben de manera concomitant corticoides inhalats (36). Si bé avui dia no podem en la pràctica clínica realitzar estudis genètics per identificar aquests pacients, si podem sospitar aquesta possibilitat davant pacients asmàtics que refereixen deteriorament clínic amb l'administració de β -agonistes. En aquests casos s'aconsella l'ús de tiotropi quan es necessiti tractament broncodilatador de manteniment.

1.7.1.2. Anti-inflamatoris

Corticoides inhalats. Des que es va introduir el concepte d'inflamació de la mucosa bronquial que va permetre entendre la fisiopatologia de l'asma com a malaltia inflamatòria

crònica, s'han convertit en el tractament de base de l'asma persistent, independentment de la seva severitat. Antigament s'utilitzaven gairebé únicament durant el tractament de les exacerbacions, a dosis baixes i cada 6 hores. En el nostre medi el fàrmac més utilitzat era el DPB (50 µg/inhalació) que s'administrava a raó de dues inhalacions cada 6 hores, juntament amb el salbutamol. Posteriorment, es va introduir la budesonida que es va administrar d'entrada cada 12 hores a raó de 200, 400 o fins i tot 1.600 µg/dia. Posteriorment, es va començar a utilitzar la beclometasona a dosis més altes (250 µg/inhalació) i cada 12 hores. Més recentment s'han introduït la fluticasona (dosis habituals per a adults 250 o 500 µg/inhalació cada 12 hores) i la ciclesonida (160 µg/inhalació) cada 24 hores encara que es pot augmentar la dosi i freqüència d'administració. En altres països, es va comercialitzar la triamcinolona. La mometasona, s'ha comercialitzat recentment a Espanya per a administració inhalada a més de la intranasal prèviament existent.

Antileucotriens. Hem comentat anteriorment que una de les molècules que intervé en la cascada al·lèrgica són els leucotriens. Són molècules que es produeixen i degraden amb gran rapidesa. Els leucotriens són mediadors de la inflamació continguts a l'interior de certes cèl·lules i han demostrat jugar un important paper en el desenvolupament de l'asma al·lèrgic, entre altres patologies. Els antileucotriens actuarien inhibint la unió d'aquests mediadors als seus receptors i impedit que desenvolupin la seva activitat inflamatòria. Els antileucotriens poden contribuir al control d'un subgrup d'asmàtics. Uns dels seus efectes terapèutics més beneficiosos és la seva tendència a disminuir la variabilitat de la funció respiratòria (menor variabilitat dels valors de FEM). Cal recordar que aquest és el fenomen que causa una part important de les molèsties clíniques dels pacients. També s'han mostrat útils en el maneig de la clínica de la rinitis/poliposi nasal. Els efectes adversos més freqüents inclouen cefalees, nàusees, diarrea i dolor abdominal.

Corticoides sistèmics. Poden administrar-se per via oral (la més freqüent en tractaments crònics) o parenteral (intramuscular o endovenosa). Els fàrmacs de què es disposa són la metil-prednisolona, prednisona, deflazacort i dexametasona. Les dosis equivalents són 4mg de metil-prednisolona, 5 mg de prednisona i 7.5 mg de deflazacort. La metil-prednisolona i la dexametasona poden administrar-se per via intramuscular i endovenosa mentre que deflazacort només està disponible per via oral. Per via intramuscular estan comercialitzats també la triamcinolona i la betametasona encara que el seu ús és considerablement menor.

Teofilina. Encara que el seu ús va decreïxer a causa dels seus nombrosos efectes adversos, sembla que tenen un efecte tant immunomodulador (efecte antiinflamatori a dosis baixes) com broncodilatador. Es pot administrar conjuntament amb els agonistes β_2 , ja que tenen una acció sinèrgica i no interfereixen amb ells. Altres efectes beneficiosos del fàrmac són la protecció enfront de l'asma per exercici, la inhibició de l'alliberament de mediadors broncoconstrictors, la millora de l'aclariment muco-ciliar i l'estimulació del centre respiratori.


1.7.2. Vacunes

Aquest tractament va ser utilitzat amb molta profusió en el passat i gairebé exclusivament per al·lèrgics. La manca de criteris estrictes en la seva indicació, la manca d'extractes purificats de qualitat així com l'erràtica preparació d'aquests, són factors que van contribuir a desprestigiar aquesta opció terapèutica. Durant els últims 15-20 anys, aquests factors s'han anat corregint progressivament i la pneumologia ha incorporat també la vacunació com una opció terapèutica vàlida per al maneig de l'asma. Abans d'indicar aquest tipus de tractament, s'ha de valorar: a) presència de prick test positiu a un al·lèrgen clarament identificat; b) correspondència entre l'al·lèrgen identificat i la clínica del pacient; c) l'edat del pacient, d) estabilitat de l'asma. Per tant, els asmàtics més greus, que es

desestabilitzen sovint difícilment seran bons candidats a la vacunació. Cal insistir a més que mai ha de vacunar-se a un pacient en situació d'exacerbació asmàtica ja que podria agreujar la seva situació clínica. El mecanisme d'acció bàsic de la immunoteràpia, consisteix a produir que les cèl·lules Th (limfòcits T helper) es diferenciïn en cèl·lules Th1 en lloc de Th2 la qual cosa comporta un increment de IFN- γ que afavoreix l'aparició d'anticossos derivats de la IgG, com la IgG4 (veure figura 1). Aquests anticossos es situen en els mateixos receptors que la IgE en mastòcits i basòfils. Però al contrari que les IgE, no tenen receptors per als al·lèrgens el que fa que no es puguin alliberar els mediadors preformats continguts en aquestes cèl·lules i que són responsables del desencadenament de la reacció al·lèrgica (teoria dels anticossos bloquejants).

1.7.3. GEMA, ALERTA i GINA

El resultat de l'evolució dels conceptes terapèutics i la introducció dels diferents fàrmacs i els seus respectius dispositius ha portat a les societats científiques de tot el món a proposar un tractament esglaonat de l'asma que es basa fonamentalment en la diferenciació entre asma intermitent i persistent. En el primer cas, els pacients reben tractament broncodilatador amb fàrmacs d'acció curta a demanda. En el segon, davant la presència d'un fenomen inflamatori de base, s'aconsella la introducció dels corticoides inhalats (CI). Si amb ells no es controla el quadre clínic, es proposa una escalada terapèutica basada en l'increment de dosi de CI i/o l'associació amb altres fàrmacs (LABA, antileucotriens, teofilina o corticoides orals). Exposem a continuació les guies d'ús més freqüent al nostre medi: GEMA (Guia Espanyola per al Maneig de l'Asma) (figura 6), ALERTA (37) (figura 7) i GINA (Global Initiative for Asthma) a la figura 8.

		Esglaó 1	Esglaó 2	Esglaó 3	Esglaó 4	Esglaó 5	Esglaó 6
	A demanda	β-ag. acció curta	β- ag. acció curta	β- ag. acció curta	β-ag. acció curta	β-ag. acció curta	β-ag. acció curta
Tractament de Manteniment	Elecció		CI dosi baixes	CI dosi baixes + LABA	CI dosi mitjes + LABA	CI dosi altes + LABA	CI dosi altes + LABA + GC orals
	Alternativa		ARLT	CI dosi mitjes o bé CI dosi baixes + ARLT	CI dosi mitjes + ARLT	Afegir ARLT i/o Teofilines i/o Omalizumab	Afegir ARLT i/o Teofilines i/o Omalizumab
							

β-ag: β-agonista; CI: corticoides inhalats; LABA: beta-agonista acció llarga, GC : glucocorticoide; ARLT: antileucotriè

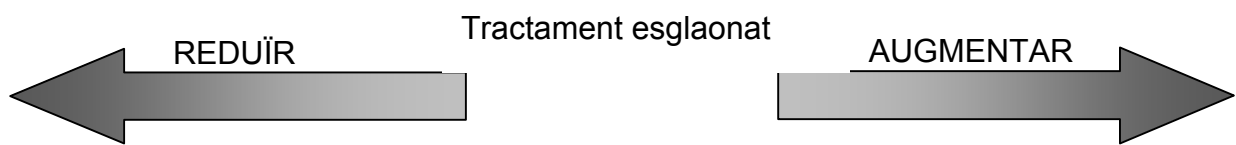
Figura 6. Modificat de GEMA (1)

Control	PRIMERA OPCIO	ALTERNATIVA
I	β ₂ -agonistes curta durada	
II	CI < 500µg/d	<ul style="list-style-type: none"> • Antileucotriens (ARLT) • CI a demanda
III	CI < 500µg/d + LABA	<ul style="list-style-type: none"> • CI < 500µg/d + ARLT • CI > 500µg/d
IV	CI > 500µg/d + LABA	<ul style="list-style-type: none"> • CI < 500µg/d + LABA + ARLT o Teofilines
V	CI > 500µg/d + LABA + ARLT o Teofilines	
VI (ADC)	CI > 500µg/d + LABA + ARLT o Teofilines + <ul style="list-style-type: none"> • GC orals • Omalizumab (asma al.lèrgica greu mal controlada) 	

ARLT: antileucotriens. CI: corticoides inhalats. LABA: β-agonistes de llarga durada.

Figura 7. Guia ALERTA (37)

NIVELL DE CONTROL	OBJETIU DEL TRACTAMENT
Controlat	Arribar i mantenir esglaó més baix de control
Parcialment controlat	Considerar escalar fins aconseguir control
Incontrolat	Augmentar els esglaons fins control
Exacerbació	Tractar com una exacerbació



ESGLAÓ 1	ESGLAÓ 2	ESGLAÓ 3	ESGLAÓ 4	ESGLAÓ 5
Control Ambiental + Educació sobre asma				
β-agonistes curta durada				
Opcions de control	Escollir 1	Escollir 1	Afegir 1 o més	Afegir 1 o ambdues
	Dosi baixes CI	Dosi baixes CI + LABA	Dosi mitjnes/altes CI + LABA	C orals (dosi baixes)
	ARLT	Dosi mitjnes/altes GCI	ARLT	Omalizumab
		Dosi altes GCI + ARLT	Teofilines	
		Dosi altes GCI + Teofilines		

ARLT: antileucotriens. CI: corticoides inhalats. LABA: β-agonistes de llarga durada.

Figura 8. Modificat de GINA (2)

2. JUSTIFICACIÓ GENÈRICA DEL PROJECTE

L'asma bronquial es un malaltia crònica amb una prevalència que oscil·la entre el 3 i el 5% de la població. La base fisiopatològica de la malaltia es el fenòmen inflamatori, el que justifica que els corticoides hagin esdevingut el tractament de base de la malaltia.

Des del 1992, el tractament de l'asma s'estableix en base a una escalada terapèutica en funció de la severitat de la malaltia. L'estadi més greu és aquell en el que els malalts precisen corticoides sistèmics pel control de la seva malaltia. Com és ben conegut, els corticoides son fàrmacs amb un excel·lent efecte anti-inflamatori però amb molts efectes secundaris, especialment quan s'administren de manera crònica. És per aquest motiu que al llarg dels darrers 50 anys s'han assajat molts fàrmacs pel tractament de l'asma còrticodepenent, la majoria de vegades amb poc èxit. El nostre projecte pretén avaluar l'efectivitat de dos fàrmacs immunomoduladors, el metotrexate i l'omalizumab en el maneig de l'asma còrticodepenent.

3. OBJECTIUS

3. 1. Estudiar en una població d'asmàtics en estadi V de la Gina, tractats amb metotrexate per via oral a llarg plaç:

3.1.1. La tolerància a llarg termini del fàrmac.

3.1.2. La capacitat estalviadora de corticoides orals que permet una dosi setmanal de 10 mg de metotrexate sense deteriorament de la funció ventilatòria.

3.1.3. Quantificar el nombre de pacients en què el tractament amb metotrexate facilita la retirada dels corticoides orals

3.2. Estudiar en una població d'asmàtics al·lèrgics en estadi V de la Gina, tractats amb omalizumab a llarg plaç:

3.2.1. La tolerància a llarg termini del fàrmac.

3.2.2. Capacitat estalviadora de corticoides orals que permet el tractament amb omalizumab sense deteriorament de la funció ventilatòria.

3.2.3. Quantificar el nombre de pacients en què el tractament amb omalizumab facilita la retirada dels corticoides orals

3.3. Revisar la literatura dels darrers 50 anys per determinar:

3.3.1. Els fàrmacs que han demostrat ser realment eficaços i/o efectius pel maneig de l'asma còrticodepenent.

3.3.2. Establir la tolerància a llarg plaç dels fàrmacs seleccionats.

4. HIPÒTESI DE TREBALL

4.1 Primer Estudi: Seguiment a llarg plaç de pacients asmàtics en estadi V de GINA tractats amb metotrexate.

Hipòtesi: el metotrexate és un fàrmac útil i ben tolerat en el maneig dels asmàtics greus que permet disminuir la dosi de corticoides orals.

4.2 Segon estudi: Seguiment a llarg plaç de pacients asmàtics al.lèrgics en estadi V de GINA tractats amb omalizumab.

Hipòtesi: l'omalizumab és un fàrmac útil i ben tolerat en el maneig dels asmàtics al.lèrgics greus que permet disminuir la dosi de corticoides orals.

4.3 Tercer estudi: Revisió de la literatura dels últims 60 anys per avaluar l'eficàcia, eficiència i tolerància dels diferents fàrmacs utilitzats així com la metodologia dels estudis publicats.

Hipòtesi: entre els molts fàrmacs immunosupressors i immunomoduladors comercialitzats, metotrexate i omalizumab són els únics fàrmacs útils i ben tolerats pel maneig dels asmàtics greus i amb notable capacitat estalviadora de corticoides orals.

5. MATERIAL I MÈTODE

5.1. Disseny

Els dos primers estudis son estudis unicèntrics, prospectius observacionals i naturalístics.

El tercer és una revisió de la literatura.

5.2. Lloc on es porta a terme

L'estudi es porta a terme en la seva totalitat a la Corporació Parc Taulí, Hospital Universitari (unitat docent de la UAB), amb una població de referència de 420.000 habitants i amb una infraestructura de 500 llits de patologia aguda i 300 llits per malalts crònics i de tipus sòcio-sanitari.

5.3 Població

Pacients reclutats des de la consulta externa d'asma de difícil control.

5.4 Criteris d'inclusió i exclusió

- Primer estudi:
 - Criteris d'inclusió: 1) Pacients ≥ 18 anys, 2) Alteració ventilatòria obstructiva i amb reversibilitat del $FEV_1 \geq 12\%$ i 200ml, 3) Criteris de corticodependència (definit com una dosi mínima de 7,5 mg/dia de metilprednisolona o 6 mg/dia de prednisona per mantenir un $FEV_1 \geq 70\%$ durant un mínim de 1 any). 4) Fracàs al intentar reduir la dosi de corticoides orals durant almenys 3 mesos.
 - Criteris d'exclusió: Són els acceptats internacionalment i es poden trobar en les cites de Comet i Mularkey (9 i 10) del primer article.

- *Segon estudi:*
 - *Criteris d'inclusió:* 1) Pacients ≥ 18 anys, 2) Alteració ventilatòria obstructiva i amb reversibilitat del FEV₁ $\geq 12\%$ i 200 ml, 3) Criteris de corticodependència (definit com una dosi mínima de 7,5 mg/dia de metilprednisolona o 6 mg/dia de prednisona per mantenir un FEV₁ $\geq 70\%$ durant un mínim de 1 any), 4) Pacients que hagin rebut tandes repetides de corticoides per exacerbació de la malaltia asmàtica (més de 6 tandes a l'any de duració igual o superior a 2 setmanes), 5) Prick-test o RAST (reacció in Vitro) com a mínim a un aeroal.lergen perenne, 6) Nivells basals de IgE entre 30-700 UI/ml, 7) Pes del pacient entre 25-150 kg.
 - *Criteris d'exclusió:* 1) Rebuig del tractament per part del pacient, 2) Hipersensibilitat a l'omalizumab, 3) Pacient incapaç de poder assistir de forma regular a les visites per control i administració del tractament, 4) Tractament previ amb anti-IgE.

5.5 Protocol d'estudi i seguiment

Veure secció metodologia d'ambdós articles.

5.6 Anàlisi estadístic

Va ser molt semblant pels dos primers estudis i es mostren en l'apartat d'avaluació estadística de cada treball. De manera general podem dir que els resultats de l'estadística descriptiva es donen en forma mitja \pm desviació estàndar per les variables contínues i en forma de freqüències i percentatges per les variables categòriques. Per les comparacions per tota la cohort de malalts i per l'anàlisi dels canvis intragrups es va utilitzar la t de Student per dades aparellades. Per la comparació intergrups es va utilitzar la t de Student

per dades no aparellades. Les variables categòriques varen ser comparades mitjançant la prova de Chi quadrat. En el primer estudi es varen comparar les dosis inicial i finals de corticoides orals, i els valors inicials i finals de l'espirometria i les dades analítiques. En el segon, es varen comparar també els valors de FENO inicial i final.

En el segon estudi estudi es va fer un anàlisi post-hoc i es varen classificar els malalts en tres grups en funció de la dosi de corticoides orals que prenien en el moment d'iniciar-se el tractament amb omalizumab. Per la comparació d'aquests subgrups es va utilitzar un anàlisi de varianza (ANOVA). Es va considerar significatiu un valor de $p < 0,05$.

6.- RESULTATS

Es mostren en els apartats corresponents de cada article. Les bases de dades individuals es troven en l'apèndix (pàgina 50).

6.2 Primer estudi: els resultats presentats de forma crua estan en l'apèndix I (pàg. 50).

6.3 Segon estudi: els resultats presentats de forma crua estan en l'apèndix II (pàg.58).

7. ARTICLES PUBLICATS

7.1 Primer article

Domingo Ch, **Moreno A**, Amengual M.J, Comet R, Luján M. Twelve years' experience with methotrexate for GINA treatment step 5 asthma patients. Curr Med Res Opin 2009; 25: 367-394.

Categoria: Medicine, General and Internal.

Factor d'impacte: 2,88

Factor d'impacte acumulat de 5 anys: 2,563

Primer quartil de l'especialitat

7.2 Segon article

Domingo Ch, **Moreno A**, Amengual M.J, Montón C, Suárez D, Pomares J. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent ige-mediated asthma patients. Curr Med Res Opin 2011; 27: 45–53.

Categoria : Medicine, General and Internal

Factor d'impacte: 2,88

Factor d'impacte acumulat de 5 anys: 2,563

Primer quartil de l'especialitat

7.3 Tercer article

Domingo Ch, **Moreno A**, Mirapeix RM. The rationale for the use of immunomodulatory therapies in GINA step V asthma other than oral glucocorticosteroids. Inter Med J 2011; 41: 525-536.

Categoria : Medicine, General and Internal

Factor d'impacte: 1,79

Factor d'impacte acumulat de 5 anys : 1,944

Segon quartil de l'especialitat

8. DISCUSSIÓ

L'asma és una malaltia inflamatòria crònica que produeix una hiperresposta bronquial i una obstrucció variable al fluxe aeri, total o parcialment reversible, i que sense tractament produeix a la llarga un fenomen de remodelat de la paret bronquial que conduirà a una pèrdua progressiva i accelerada de funció pulmonar (1).

El tractament farmacològic de l'asma es basa sobretot en el tractament antiinflamatori sent el tractament de base els corticoides inhalats acompanyats dels broncodilatadors, majoritàriament els β -adrenèrgics. En base als tractaments farmacològics existents es va crear al 1992 el primer Consensus Report (38) que recomanava la utilització d'una escalada terapèutica pel tractament de l'asma, consistent en l'addició de diferents tractaments en funció de la gravetat de la patologia, estant acceptats en el darrer esglaió de la taula, és a dir, en aquells pacients amb asma més greu, únicament els CO (corticoides orals).

Són ben coneguts els efectes indesitjables dels CO a dosi elevades i també a dosi baixes quan es fan servir durant llargs períodes de temps i és per això que la comunitat científica ha buscat durant les darreres dècades alternatives terapèutiques de cara a reduir la dosi o retirar, els CO en aquells pacients amb asma greu.

Degut a que els CO a dosi baixes tenen primordialment efectes antiinflamatoris però a dosi elevades tenen també efectes sobre la immunitat es va pensar que, de la mateixa manera, els fàrmacs immunosupressors a dosi baixes podien tenir bàsicament efectes antiinflamatoris i per tant podrien ser útils a l'hora d'estalviar corticoides i disminuir per tant els efectes adversos dels mateixos.

És per això que en els darrers 60 anys s'han assajat diferents fàrmacs immunosupressors amb l'objectiu primordial de reduir o retirar els CO en els pacients amb asma greu corticodepenent. S'han realitzat estudis amb fàrmacs com l'azatioprina, les sals d'or o la

ciclosporina A entre d'altres amb resultats modestos en quant als descens de la dosi de CO (corticoides orals) i la milloria de la funció pulmonar però la no despreciable toxicitat va fer que no s'extengués el seu us.

Des de fa més de 20 anys s'han realitzat estudis amb metotrexate (MTX) per avaluar el seu paper estalviador de CO en pacients amb asma greu corticodepenent; malgrat els estudis mostraven efectes beneficiosos en quant a funció pulmonar i reducció de la dosi de corticoides, el fet que les mostres fossin petites i el seguiment curt no permetia afirmar la seguretat i tolerància del fàrmac. Fa més de 15 anys que es van publicar els meta-anàlisi de Aaron i Marin (39, 40) que demostraven que el MTX era un bon estalviador de CO en l'asma greu estadi V de la GINA sense pràcticament efectes adversos. Posteriorment, al 2006, el nostre grup va publicar un estudi doble cec (31) on es va observar una reducció del 54% de la dosi mitja de CO amb l'addició de MTX a dosi baixes (10 mg/setmana) amb molt poca incidència d'efectes adversos durant el seguiment a 1 any.

Un cop demostrada l'eficàcia del MTX com estalviador de CO en pacients asmàtics el nostre estudi (32) pretenia avaluar l'efectivitat i la tolerància al fàrmac a llarg plaç, sent l'únic estudi amb un seguiment tan llarg (12 anys). Els resultats van demostrar una reducció significativa de la dosi de CO inclús una retirada d'aquests en el 56% dels pacients. La incidència d'efectes adversos va ser baixa i la toxicitat hepàtica que va ser el més freqüent es va resoldre sense complicacions, podent-se reintroduir el fàrmac al cap de pocs mesos de normalitzada la funció hepàtica. A més no es va evidenciar un augment de les infeccions malgrat tractar-se d'un immunosupressor pel que podem afirmar que el fàrmac té un bon perfil de seguretat. Per tant, podem concloure que en la nostra experiència el MTX a dosi baixes té una excel.lent tolerància i és una bona alternativa als corticoides orals en pacient amb asma greu corticodepenents.

Al 2006 la GINA va introduir per primer cop un fàrmac alternatiu als CO en els pacients amb asma greu al·lèrgica, l'omalizumab. Aquest nou fàrmac és un anticòs monoclonal humanitzat d'origen murí que bloqueja les IgE i que des del 2006 s'utilitza pel maneig de l'asma al·lèrgica moderada-severa amb IgE elevada amb efectes molt beneficiosos en asmàtics moderats-severs, com a tractament complementari a la teràpia inhalada (corticoides inhalats i β -adrenèrgics). Malgrat els beneficis observats en els diferents treballs publicats, no hi ha estudis que mostrin l'efecte de l'omalizumab sobre els asmàtics al·lèrgics greus corticodepenents, referint-se la majoria dels articles publicats a asmàtics que reben corticoides inhalats a altes dosis però no als que reben CO (41, 42).

Per això, i en la mateixa línia que el treball previ amb el MTX, es va dissenyar un estudi observacional de cara a comprovar la tolerància i l'efectivitat de l'omalizumab en una població d'asmàtics greus corticodepenents. Posteriorment a la publicació del nostre estudi, han aparegut a la literatura diversos treballs similars al nostre tot i que amb un menor nombre de malalts o bé un temps de seguiment inferior (43, 44, 45, 46).

També s'ha evidenciat recentment que l'omalizumab disminueix el nombre d'exacerbacions així com el consum de corticoides orals en malalts amb asma greu (43, 47).

Tot això fa que s'inclouï els tractament biològics ja com un dels nous grans avenços en el tractament de la malaltia (48). A part de l'omalizumab, s'està desenvolupant la recerca en dos altres anticòs monoclonals com el mepolizumab (49) i el reslizumab (50).

En resum doncs, d'acord amb la nostra experiència, creiem que avui en dia els malalts amb asma al·lèrgica còrticodepenents, han de rebre tractament amb omalizumab d'entrada i que si la resposta no és del tot satisfactòria, es aconsellable afegir el MTX. En el cas dels asmàtics no al·lèrgics, recomanem la possibilitat d'afegir en les guies clíniques la introducció del MTX com a últim esglaió en l'asma greu estadi V de la GINA no al·lèrgica com a alternativa o en combinació amb els CO. Això no és un criteri internacional

acceptat, entre altres motius per que la literatura insisteix de manera continuada en la toxicitat del fàrmac (50) per que en la majoria de casos el que fan els autors es repetir el que ja està escrit. La nostra experiència però, mostra que a dosi més baixes de les recomenades fins fa pocs anys, el fàrmac es tolera perfectament sense perdre efectivitat clínica (31, 32).

9. CONCLUSIONS

9.1. En una població d'asmàtics en estadi V de la Gina, tractats amb metotrexate per via oral a llarg plaç:

9.1.1. La tolerància a llarg termini del fàrmac ha estat excel·lent.

9.1.2. El fàrmac ha mostrat una notable capacitat estalviadora de corticoides orals sense observar-se deteriorament de la funció ventilatòria.

9.1.3. En 25 de 44 malalts (57%) es va poder retirar el tractament amb corticoides orals.

9.2. En una població d'asmàtics al·lèrgics en estadi V de la Gina, tractats amb omalizumab a llarg plaç:

9.2.1. La tolerància a llarg termini del fàrmac ha estat excel·lent.

9.2.2. El fàrmac ha mostrat una notable capacitat estalviadora de corticoides orals sense observar-se deteriorament de la funció ventilatòria.

9.2.3. En 23 de 31 malalts (74%) es va poder retirar el tractament amb corticoides orals.

9.3. Revisar la literatura dels darrers 50 anys per determinar:

9.3.1. Els únics fàrmacs que han demostrat ser realment eficaços i efectius pel maneig de l'asma corticodepenent han estat el metotrexate i l'omalizumab.

9.3.2. La tolerància a llarg plaç d'ambdós fàrmacs ha estat excel·lent.

10. IMPLICACIONS CLÍNiques

Els resultats dels nostres estudis comporten les següents implicacions i aplicacions clíniques:

- Els asmàtics corticodepenents al·lèrgics han de rebre tractament amb omalizumab.
- Els asmàtics corticodepenents no al·lèrgics han de rebre tractament amb metotrexate.
- Es possible combinar ambdós fàrmacs quan sigui necessari.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009. <http://www.gemasma.com>.
- 2.- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH publication number 95-3659. <http://www.ginasthma.com>
- 3.- Asher I. ISAAC International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42:100-110.
- 4.- Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo español del estudio europeo del asma. *Med Clin. (Barc).* 1996; 106: 761-7.
- 5.- Martínez Moratalla J, Alma E, Sunyer J et al. Grupo Español de Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Arch. Bronconeumol.* 1999; 35: 223-8.
- 6.- Jaen A, Ferrer A, Ormaza I, Rue M, Domingo C, Marin A. Prevalence of chronic bronchitis, asthma and airflow limitation in an urban-industrial area of Catalonia. *Arch. Bronconeumol.* 1999; 35: 122-128.
- 7.- Picado C, Luengo M. Asma bronquial. En: *Manual de neumología y cirugía torácica*. Ed: Editores médicos S.A., Madrid 1998. Volumen II: 1171-1196.
- 8.- Domingo Ch, Pacheco A, Hinojosa M, Bosque M. The Relevance of IgE in the Pathogenesis of Allergy: The Effect of an Anti-IgE Drug in Asthma and Other Diseases. *Recent Patents Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2007; 1: 151-164.
- 9.- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194-200.

- 10.- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 599-606.
- 11.- Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1745-53.
- 12.- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta 2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 32-42.
- 13.- Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;150:629-34.
- 14.- Haahtela T, Järvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 700-5.
- 15.- Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 17-22.
- 16.- Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ et al. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 1998; 28: 568-77.
- 17.- Olivieri D, Chetta A, Del Donno M et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1864-71.
- 18.- Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 229-33.

- 19.- Orsida BE, Li X, Hickey B, Thien F, Wilson JW, Walters EH. Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax* 1999; 54: 289-95.
- 20.- Busse W, Chervinsky P, Condemia J et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 457-463.
- 21.- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219-24.
- 22.- Kips J, O'connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
- 23.- Baraniuk JN, Ali M, Brody D et al. Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 704-10.
- 24.- Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405-11. (Erratum in: *N Engl J Med* 1998 Jan 8;338(2):139.
- 25.- Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 16: 594-599.
- 26.- Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lötvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 29-34.
- 27.- Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 139-147.

- 28.- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 725-36.
- 29.- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-53.
- 30.- Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax* 2010; 65: 747- 752. doi:10.1136/thx.2009.128504.
- 31.- Comet R, Domingo Ch, Larrosa M, Morón A, Rué M, Amengual M.J., Marín A. Benefits of low weekly doses of methotrexate in steroid-dependent asthmatic patients. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Respir. Med.* 2006; 100: 411-419.
- 32.- Domingo Ch, Moreno A, Amengual M.J, Comet R, Luján M. Twelve years' experience with methotrexate for GINA treatment step 5 asthma patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 367-374.
- 33.- Domingo Ch, Moreno A, Amengual M.J, Montón C, Suárez D, Pomares J. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent ige-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2011, 45–53. doi:10.1185/03007995.2010.536208
- 34.- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma related deaths. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144:904-912.
- 35.- Domingo Christian. Mortalidad por β -agonistas o el riesgo de la inferencia. *Arch. Bronconeumol.* 2007; 43: 355-357.
- 36.- Wechsler ME, Lehman, E. Lazarus, S.C et al. β -Adrenergic Receptor Polymorphisms and Response to salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 519–526.

- 37.- http://www.separ.es/doc/publicaciones/consensos/ALERTA_GUIA.pdf
- 38.- International Consensus Report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication number 92-3091, March 1992. Eur. Respir. J. 1992; 5: 601-41.
- 39.- Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent chronic asthmatic patients: a meta-analysis. Chest. 1997; 112: 29-33.
- 40.- Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis and randomised clinical trials. Respir. Med. 1998; 92: 1059-65.
- 41.- Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. Pulm. Pharmacol. Ther. 2012; 25: 77-82.
- 42.- Vennera MC, Pérez De Llano L, Bardagí S et al. Omalizumab Therapy in Severe Asthma: Experience from the Spanish Registry—Some New Approaches. J.Asthma. 2012; 49: 416-422.
- 43.- Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. Curr. Med. Res. Opin. 2011; 27: 2223-8.
- 44.- Karpel J, Massanari M, Geba GB. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 465-70.
- 45.- Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. J Asthma. 2012; 49: 78-82.
- 46.- Grossman HL, Schlender A, Alperin P. Modeling the effects of omalizumab over 5 years among patients with moderate-to-severe persistent allergic asthma. Current Medical Research & Opinion. 2010; 26; 2779–2793.

47.- Pelaia G, Gallelli L, Renda T et al. Omalizumab decreases exacerbation frequency, oral intake of corticosteroids and peripheral blood eosinophils in atopic patients with uncontrolled asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49: 713-21.

48.- Thomson NC, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Med*; 2011; 9: 102. doi:10.1186/1741-7015-9-102.

49.- Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases. *Discov. Med.* 2012; 13: 305-12.

50.- Banh HL. Unconventional treatment options in severe asthma: an overview. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2011; 14: 387-99.

12. ABREVIATURES

FVC: Capacital Vital Forçada.

FEV₁: Volum Espiratori Forçat en el primer segon.

FEM: Fluxe espiratori màxim.

FENO: Fracció exhalada òxid nítric.

IgE: Immunoglobulina E.

CI: Corticoides inhalats.

CO: Corticoides orals.

MTX: metotrexate.

ARLT: antileucotriens.

LABA: β -adrenèrgics de llarga durada.

GINA: Global Initiative for Asthma.

GEMA: Guia Española para el Manejo del Asma.

13.- APÈNDIX

13.1.- Apèndix I. Base de dades del primer treball (format Excel).

13.2.- Apèndix II. Base de dades del segon treball.

Es mostra a continuació les dades de tots els malalts (format Excel) incloent la dosi inicial i final de corticoides.

A continuació es mostren les taules en format Excel de l'evolució de la FVC, FEV1 i quocient FEV1/FVC mensual al llarg de tot el seguiment.

