

**EFICÀCIA I TOLERÀNCIA DEL METOTREXATE COM A  
TRACTAMENT A LLARG TERMINI A PACIENTS AMB  
ASMA CORTICODEPENENT.**

Tesi presentada per a optar al grau de Doctor en  
Medicina per: **Ricard Comet i Monte.**

**Sabadell, juny de 2001**

<b>INDEX:</b>	<b>Pàg.</b>
<b>1.-INTRODUCCIÓ</b> .....	13
<b>1.1.-ASMA BRONQUIAL</b> .....	13
1.1.1.-DEFINICIÓ.....	13
1.1.2.-EPIDEMIOLOGIA.....	15
1.1.3.-MORTALITAT DE L'ASMA.....	16
1.1.4.-FACTORS DE RISC.....	17
1.1.4.1.-Predisposants.....	17
1.1.4.1.1.-Atòpia.....	17
1.1.4.1.2.-Sexe.....	17
1.1.4.2.-Causants.....	17
1.1.4.3.-Contributius.....	18
1.1.5.-ANATOMIA PATOLÒGICA.....	18
1.1.5.1.-Infiltrat cel·lular.....	18
1.1.5.2.-Descamació de l'epiteli.....	18
1.1.5.3.-Engruiximent de la membrana basal.	
Remodelació.....	18
1.1.6.-FISIOPATOLOGIA.....	19
1.1.6.1.-Inflamació.....	19
1.1.6.1.1.-Cèl·lules.....	19
1.1.6.1.1.1.-Eosinòfils.....	19
1.1.6.1.1.2.-Limfòcits.....	19
1.1.6.1.1.3.-Altres tipus cel·lulars.....	19
1.1.6.1.2.-Mediadors químics.....	20
1.1.6.1.2.1.-Histamina.....	20
1.1.6.1.2.2.-Icosanoides i factor	
d'agregació plaquetar.....	20

1.1.6.1.3.-Neurotransmissors.....	21
1.1.6.2.-Hiperreactivitat bronquial.....	21
1.1.7.-CLÍNICA.....	21
1.1.7.1.-Manifestacions clíniques.....	21
1.1.7.1.1.-Síntomes.....	21
1.1.7.1.2.-Signes.....	22
1.1.7.2.-Formes clíniques.....	22
1.1.7.2.1.-Asma intermitent.....	22
1.1.7.2.2.-Asma persistent o crònica.....	22
1.1.7.2.3.-Asma atípica.....	23
1.1.7.3.-Asma corticoreistent i asma corticodepenent....	23
1.1.7.3.1.-Asma corticodepenent.....	23
1.1.7.3.2.-Asma corticoreistent.....	24
1.1.7.3.2.1.-Fisiopatologia.....	24
1.1.8.-DIAGNÒSTIC.....	25
1.1.8.1.-Proves de funció pulmonar.....	25
1.1.8.1.1.-Espirometria.....	25
1.1.8.1.2.-Gasometria arterial.....	26
1.1.8.2.-Radiografia simple.....	26
1.1.8.3.-Proves immunològiques.....	26
1.1.8.3.1.-Proves al·lèrgiques epicutànies.....	26
1.1.8.3.2.-Proves de provocació bronquial .....	26
1.1.8.3.3.-Determinació de la IgE sèrica total....	27
1.1.8.3.4.-Determinació de la IgE específica.....	27
1.1.8.3.5.-Determinació de la IgG.....	27
<b>1.2.-TRACTAMENT DE L'ASMA.....</b>	<b>27</b>
1.2.1.-BRONCODILATADORS.....	27
1.2.1.1.-Betamimètics.....	27
1.2.1.1.1.-Curta durada .....	28
1.2.1.1.2.-Llarga durada.....	28
1.2.1.2.-Anticolinèrgics.....	28
1.2.1.3.-Xantines.....	29



<b>1.4.-METOTREXATE .....</b>	<b>44</b>
1.4.1.-BIOQUÍMICA.....	44
1.4.2.-FARMACOCINÈTICA.....	45
1.4.3.-UTILITAT CLÍNICA DEL METOTREXATE.....	46
1.4.4.-EFECTES SECUNDARIS.....	46
1.4.4.1.-Toxicitat gastro-intestinal.....	47
1.4.4.2.-Toxicitat dermatològica.....	47
1.4.4.3.-Toxicitat renal.....	47
1.4.4.4.-Toxicitat hematològica.....	47
1.4.4.5.-Hepatotoxicitat.....	48
1.4.4.6.-Toxicitat reproductiva.....	48
1.4.4.6.1.-Masculina.....	48
1.4.4.6.2.-Femenina.....	48
1.4.4.7.-Teratogènesi.....	49
1.4.4.8.-Carcinogènesi.....	49
1.4.4.9.-Toxicitat pulmonar.....	49
1.4.4.10.-Miscel·lània.....	50
1.4.5.-INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES.....	50
1.4.6.-METOTREXATE I ÀCID FOLÍNIC.....	51
<b>1.5.-ASMA CORTICODEPENENT I METOTREXATE.....</b>	<b>51</b>
1.5.1.-EXPERIÈNCIA PRÈVIA A LA LITERATURA .....	52
1.5.1.1.-Originals.....	52
1.5.1.2.-Metaanàlisis i revisions.....	57
1.5.2.-EXPERIÈNCIA PRÈVIA DEL NOSTRE GRUP .....	59

<b>1.6.-OSTEOPOROSI</b> .....	61
1.6.1.-CONCEPTE.....	61
1.6.2.-INCIDÈNCIA I PREVALENCÇA.....	62
1.6.3.-FACTORS DE RISC.....	63
1.6.3.1.-Densitat mineral òssia.....	63
1.6.3.2.-Fractures prèvies.....	63
1.6.3.3.-Sexe, edat i tractament substitutiu amb estrògens..	63
1.6.3.4.-Dieta, tabac i alcohol.....	64
1.6.3.5.-Inactivitat física i immobilització.....	64
1.6.3.6.-Fàrmacs.....	64
1.6.3.7.-Herència i raça.....	65
1.6.3.8.-Patologia associada.....	65
1.6.3.9.-Caigudes.....	65
1.6.3.10.-Factors genètics.....	65
1.6.4.-DIAGNÒSTIC.....	66
1.6.4.1.-Determinacions analítiques.....	66
1.6.4.1.1.-A sang.....	66
1.6.4.1.2.-A orina.....	66
1.6.4.2.-Densitometria òssia.....	66
1.6.5.-TRACTAMENT.....	69
1.6.5.1.-Estrògens.....	69
1.6.5.2.-Calcitonina.....	69
1.6.5.3.-Bifosfonats.....	70
1.6.5.4.-Fluorit sòdic.....	70
1.6.5.5.-Calci i metabolits de la vitamina D.....	70
1.6.5.6.-Tiazides.....	71
1.6.6.-OSTEOPOROSI I CORTICOIDES.....	71
<b><u>2.-JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI</u></b> .....	72

<b><u>3.-OBJECTIUS</u></b> .....	73
<b><u>4.-HIPÒTESI DE TREBALL</u></b> .....	74
<b><u>5.-MATERIAL I MÈTODES</u></b> .....	75
<b>5.1.-DISSENY DE L'ESTUDI</b> .....	75
<b>5.2.-LLOC ON ES PORTA A TERME</b> .....	75
<b>5.3.-DURADA</b> .....	75
<b>5.4.-TEMPS DE MONITORITZACIÓ</b> .....	75
<b>5.5.-EMMASCARAMENT I ALEATORITZACIÓ</b> .....	76
5.5.1.-PREPARACIÓ DELS COMPRIMITS DE .....	76
METOTREXATE I PLACEBO	
5.5.2.-MÈTODE D'EMMASCARAMENT I ALEATORITZACIÓ....	76
<b>5.6.-POBLACIÓ</b> .....	77
5.6.1.-CÀLCUL DE LA MOSTRA.....	77
5.6.2.-POBLACIÓ D'ON S'OBTÉ LA MOSTRA.....	77
5.6.3.-CRITERIS D'INCLUSIÓ.....	78
5.6.4.-CRITERIS D'EXCLUSIÓ.....	78
<b>5.7.-RECLUTAMENT</b> .....	79
<b>5.8.-PERIODE D'ESTABILITZACIÓ I DE DISMINUCIÓ DE LA ...</b>	79
<b>DOSI DE CORTICOIDES ORALS</b>	

<b>5.9.-PROTOCOL D'ESTUDI .....</b>	<b>79</b>
5.9.1.-PERIODE DE <i>RUN IN</i> .....	79
5.9.2.-RANDOMITZACIÓ.....	80
5.9.3.-PERIODE DE TRACTAMENT.....	80
5.9.3.1.-Tractament de base.....	80
5.9.3.2.-Metotrexate <i>versus</i> placebo.....	81
5.9.4.-CONTROLS CLÍNICS PNEUMOLÒGICS.....	81
5.9.4.1.-Periodicitat.....	81
5.9.4.2.-Contingut.....	81
5.9.5.-CONTROLS CLÍNICS REUMATOLÒGICS.....	81
5.9.5.1.-Periodicitat.....	82
5.9.5.2.-Contingut.....	82
5.9.6.-MONITORITZACIÓ DE L'APARICIÓ D'EFECTES.....	83
SECUNDARIS	
5.9.7.-CRITERIS DE RETIRADA.....	83
5.9.8.-PROGRAMA D'INSTRUMENTALITZACIÓ.....	83
5.9.8.1.-Controls analítics.....	83
5.9.8.2.-Funcionalisme respiratori.....	85
5.9.8.3.-Controls radiològics.....	87
5.9.8.3.1.-Tomografia computada toràctica .....	87
5.9.8.3.2.-Densitometria òssia.....	87
5.9.8.3.3.-Ecografia abdominal .....	87
5.9.9.-INSTRUMENTALITZACIÓ. DESCRIPCIÓ.....	88
5.9.9.1.-Proves Funcionals Respiratòries.....	88
5.9.9.2.-Gasometria Arterial.....	88
5.9.9.3.-Tomografia Computada Toràctica.....	88
5.9.9.4.-Densitometria Òssia.....	88



<b>5.10.-ANÀLISI ESTADÍSTICA.....</b>	<b>89</b>
<b>5.11.-APROVACIÓ DE L'ESTUDI .....</b>	<b>89</b>
<b>5.12.-COL·LABORACIONS .....</b>	<b>89</b>
<b>5.13.-CONSENTIMENT INFORMAT.....</b>	<b>90</b>
<b>5.14.-PÒLISSA D'ASSEGURANÇA.....</b>	<b>90</b>
<b>6.-<u>RESULTATS</u>.....</b>	<b>91</b>
<b>6.1.-PACIENTS.....</b>	<b>91</b>
6.1.1.-CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.....	91
6.1.1.1.-Edat.....	91
6.1.1.2.-Dades antropomètriques.....	91
6.1.2.-FUNCIONALISME RESPIRATORI BASAL.....	93
6.1.2.1.-Proves Funcionals.....	93
6.1.2.2.-Gasometria Arterial.....	95
6.1.3.-ANÀLISIS BASALS.....	95
6.1.3.1.-Determinacions en sang.....	95
6.1.3.2.-Determinacions en orina.....	98
6.1.4.-TOMOGRÀFIA COMPUTADA TORÀCICA.....	99
6.1.5.-DENSITOMETRIA ÒSSIA.....	100
6.1.6.-PERIODE D'ESTABILITZACIÓ.....	101
6.1.6.1.-Temps .....	101
6.1.6.2.-Dosi de corticoides a l'inici del període d'estabilització.....	101
6.1.7.-DOSI DE CORTICOIDES AL MOMENT DE LA..... RANDOMITZACIÓ	102

6.1.8.-TRACTAMENT BASAL.....	103
6.1.9.-PACIENTS AVALUATS.....	103
<b>6.2.-EVOLUCIÓ DE LA DOSI DE CORTICOIDES.....</b>	<b>106</b>
<b>6.3.-EVOLUCIÓ DEL FUNCIONALISME RESPIRATORI.....</b>	<b>108</b>
6.3.1.-PROVES FUNCIONALS RESPIRATÒRIES.....	108
6.3.2.-GASOMETRIA ARTERIAL.....	109
<b>6.4.-REPERCUSSIÓ SOBRE EL METABOLISME OSSI.....</b>	<b>110</b>
6.4.1.-BIOQUÍMICA.....	111
6.4.1.1.-Sang.....	111
6.4.1.2.-Orina.....	111
6.4.2.-DENSITOMETRIA.....	112
<b>6.5.-EFECTES SOBRE LA IMMUNITAT.....</b>	<b>112</b>
<b>6.6.-EFECTES SOBRE FUNCIO RENAL, FUNCIO.....</b>	<b>113</b>
<b>    HEPÀTICA I HEMOGRAMA</b>	
6.6.1.-FUNCIO RENAL.....	113
6.6.2.-FUNCIO HEPÀTICA.....	114
6.6.3.-HEMOGRAMA.....	114
<b>6.7.-EFECTES ADVERSOS.....</b>	<b>115</b>
<b>7.-DISCUSSIÓ.....</b>	<b>116</b>
<b>7.1.-ASPECTES METODOLÒGICS.....</b>	<b>120</b>

<b>7.2.-RESULTATS.....</b>	122
7.2.1.-CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.....	122
7.2.2.-EVOLUCIÓ DE LA DOSI DE CORTICOIDES.....	123
7.2.3.-EVOLUCIÓ DEL FUNCIONALISME RESPIRATORI.....	124
7.2.4.-REPERCUSSIÓ SOBRE EL METABOLISME OSSI.....	124
7.2.5.-EFECTES SOBRE LA IMMUNITAT.....	125
7.2.6.-EFECTES ADVERSOS.....	125
<b>7.3.-RESUM DE LA DISCUSSIÓ.....</b>	127
<b>8.-CONCLUSIONS.....</b>	129
<b>9.-IMPLICACIONS CLÍNiques.....</b>	130
<b>10.-BIBLIOGRAFIA.....</b>	131
<b>11.-ABREVIATURES I UNITATS.....</b>	153
<b>12.-TAULES.....</b>	157
<b>13.-GRÀFICS.....</b>	159
<b>14.-ANNEXES.....</b>	160
14.1.-Informe del CEIC.....	160
14.2.-Informe de la Direcció General de Farmacia.....	161
14.3.- Beca de la Fundació Parc Taulí.....	162
14.4.-Pòlissa d'assegurança de Responsabilitat Civil.....	164
14.5.-Full d'informació al pacient.....	167

14.6.-Full de consentiment escrit.....	169
14.7.-Full de recollida d'efectes adversos.....	170

## **1.-INTRODUCCIÓ:**

### **1.1.-ASMA BRONQUIAL**

#### **1.1.1.-DEFINICIÓ.**

L'asma és una entitat clínica reconeguda des de fa segles, en la qual s'ha realitzat àmplia investigació des de fa molts anys. Malgrat això, no existeix encara un consens establert sobre la seva definició, ni uns criteris homogenis per a la seva identificació a estudis epidemiològics[1].

A continuació exposem algunes de les definicions proposades els darrers anys:

*American Thoracic Society (1987)[1]*

L'asma és un conjunt de signes i símptomes que es caracteritza per hiperreactivitat de les vies aèries davant diferents estímuls, essent el símptoma principal els episodis paroxístmics de dísnea, sibilàncies i tos. La manifestació fisiològica primària d'aquesta hiperresposta és una obstrucció variable de les vies aèries que es pot observar com una fluctuació espontània en la intensitat de l'obstrucció, com una milloria significativa en la intensitat de l'obstrucció després de l'administració de broncodilatadors o corticoides, o per un augment de l'obstrucció produïda per fàrmacs o altres estímuls. Des del punt de vista histològic, als pacients amb asma fatal es veu edema de la mucosa o de la submucosa, amb infiltrat inflamatori (de predomini eosinofílic), descamació de l'epiteli i obstrucció per moc a les vies perifèriques.

*Woolcock (1989)[2]*

L'asma és una forma d'inflamació de les vies aèries caracteritzada per edema, infiltració per cèl.lules inflamatòries (especialment eosinòfils), hipertròfia de les glàndules i del múscul llis i lesió epitelial. Aquesta inflamació resulta de l'alliberació anòmala de mediadors, però les causes i els mecanismes patogènics no es coneixen completament. Aquest procés inflamatori facilita el tancament de les vies aèries davant una àmplia varietat d'estímuls.

*National Heart, Lung, and Blood Institute (1991)[3]*

L'asma és una malaltia pulmonar caracteritzada per obstrucció, inflamació i hiperresposta de les vies aèries.

*National Heart, Lung, and Blood Institute (1992)[4]*

A aquest treball de consens defineixen l'asma com un procés inflamatori crònic de la via aèria on estan involucrades diverses cèl·lules, incloent mastòcits i eosinòfils. A individus susceptibles, aquesta inflamació causarà símptomes que normalment s'associaran a una obstrucció variable del fluxe aeri que sovint és reversible ja sigui espontàniament o bé amb tractament, i porta associat un increment a la hiperreactivitat de la via aèria davant una gran varietat d'estímuls.

*British Thoracic Society (1993) [5]*

L'asma és un procés inflamatori crònic de la via aèria freqüent, quina causa no està encara del tot definida. Aquesta inflamació condiona una hiperreactivitat de la via aèria, que respon estrenyent-se davant una àmplia gama d'estímuls. Això pot produir tos, dísnea i sibil·làncies, símptomes que solen empitjorar a la nit. Aquest estretament de la via aèria sol ser reversible, però a alguns pacients amb asma crònica la inflamació pot conduir a una obstrucció irreversible. Des del punt de vista histològic, es caracteritza per la presència a la via aèria de cèl·lules inflamatòries, exsudat plasmàtic, edema hipertròfia de múscul llis, impactacions mucoses i descamació de l'epiteli. Aquestes alteracions poden estar presents fins i tot a pacients amb asma moderada oligosimptomàtics.

*National Institutes of Health (1995)[6]*

L'asma és una malaltia crònica de la via aèria que produeix uns símptomes i una obstrucció de la via aèria que varien amb el temps. Hi participen diversos tipus de cèl·lules, especialment mastòcits, limfòcits T i eosinòfils. A individus susceptibles, aquesta inflamació produeix episodis recurrents de sibil·làncies, dísnea, opressió toràcica i tos, particularment a la nit o a la matinada. Aquests símptomes s'associen generalment amb un grau variable de limitació al fluxe aeri, parcialment reversible de manera espontània ó amb tractament. La inflamació també s'acompanya d'un increment de la resposta de les vies aèries davant una àmplia gama d'estímuls. El més

important d'aquesta definició és que dona un paper fonamental a la inflamació en la patogènia de la malaltia, el que tindrà implicacions terapèutiques importants, com veurem més endavant.[7, 8]

### 1.1.2.-EPIDEMIOLOGIA.

Tradicionalment, l'estudi de l'epidemiologia de l'asma s'ha basat en la utilització de qüestionaris respiratoris estandaritzats[9-11]. Amb aquesta orientació, l'asma pot ser definida en un estudi epidemiològic com la presència d'un o més símptomes respiratoris (per exemple, sibilàncies en absència de refredat) i una prova d'hiperreactivitat a la metacolina positiva. Atès que els símptomes poden presentar-se d'una manera variable, cal referir-los a un període de temps ben definit. Així, s'acostuma a parlar de símptomes al darrer any.[12]

La prevalença de l'asma és àmpliament variable segons els països, l'edat, el sexe i la metodologia utilitzada. L'asma és més prevalent a la infància i a la vellesa, i a aquestes edats és més freqüent al sexe masculí. A l'edat mitja de la vida, en canvi, aquesta relació s'inverteix a favor de les dones, com s'observà a dos importants estudis realitzats a EEUU[13, 14]. L'estudi longitudinal de Tucson (Arizona)[13] sobre 3.860 persones detectà una prevalença anual (és a dir, pacients que haguessin presentat símptomes asmàtics al darrer any previ a l'enquesta) d'asma del 6,2%, amb una incidència anual que variava segons els grups d'edat. L'altre estudi, realitzat a Techumseh (Michigan)[14] va trobar una prevalença anual del 4,2% a homes i 3,5% a dones, mentre que la prevalença acumulada (haver patit asma en algun moment) va ser del 7,2% i del 6% respectivament.

Si estudiem la prevalença d'asma als països llatinoamericans, observem una gran variabilitat en la mateixa, que va des del 0,4% a Perú fins al 4% a Brasil[15]. Pel que fa al continent oceànic, a Austràlia i Nova Guinea s'han descrit prevalences d'asma molt altes a adults, del 6,3 i 7,3% respectivament[16]

Finalment, si ens fixem en el continent europeu, hi ha diversos punts a destacar. Si bé s'havia atribuït als països escandinaus prevalences relativament baixes, sembla que en els darrers anys aquestes estan augmentant [17]. Com a exemples podem citar la prevalença anual del 5,1% de Suècia[18] o del 3,8% a Dinamarca[19].

A Espanya, recentment s'han publicat resultats sobre prevalença de símptomes asmàtics, derivats de l'estudi europeu de l'asma[20]. A aquest estudi, sobre 14.269

individus de 5 àrees espanyoles s'obtingueren prevalences que oscil·len del 14.9% a homes de Huelva fins al 4.9% a homes de Galdakao. A Barcelona la prevalença global anual va ser del 6.6% a dones i del 6.3% a homes. Recentment s'ha publicat un estudi l'objectiu del qual era determinar la prevalença de diferents malalties respiratòries (bronquitis crònica, asma i obstrucció al fluxe aeri) al Vallès Occidental[21]. A aquest exhaustiu i rigorós estudi s'observà una prevalença anual d'asma del 3.3%.

En els últims vint o trenta anys s'ha apreciat un augment de la prevalença de l'asma, sobretot a nens i adults joves, i un augment en el nombre d'ingressos hospitalaris. Aquest augment, que ha estat demostrat per diverses publicacions, pot ser per un augment real del nombre de casos i/o per una millor identificació dels mateixos[22] [23].

### 1.1.3.-MORTALITAT DE L'ASMA.

Diversos estudis han demostrat que la mortalitat per asma està augmentant als darrers anys a nombrosos països. Encara que s'ha avançat molt en el diagnòstic i el tractament de la malaltia, no s'ha aconseguit disminuir el nombre de morts per atacs greus d'asma. S'han formulat diverses hipòtesis per a intentar explicar aquest fet:

- Un augment global en la severitat de la malaltia, que incrementa el nombre de pacients en risc de mort.

- Maneig deficient de la malaltia, sobretot a pacients joves, especialment pel que fa a la utilització precoç de fàrmacs antiinflamatoris.

- Incapacitat dels pacients per reconèixer, en ocasions, els atacs greus d'asma. Això explica que la majoria de morts tinguin lloc fora dels hospitals.[6, 24]

- Un interès especial té el possible paper dels beta-2-agonistes inhalats en l'augment de la morbiditat i la mortalitat per asma observat a alguns països. S'han publicat dues epidèmies de mort que s'han relacionat amb l'ús de beta-2-agonistes: la primera, el 1960, a Anglaterra, Austràlia i Nova Zelanda, que es va relacionar amb l'ús d'isoproterenol inhalat com a tractament[25]; la segona, de manera aïllada a Nova Zelanda a finals del 1970, que es va relacionar amb l'ús de fenoterol[26] [27]. D'aquests estudis es podria concloure que aquests medicaments poden augmentar el risc de crisis greus o mortals d'asma[28] [29]. Una possible explicació és que aquests fàrmacs fossin utilitzats per pacients amb asma més greu o bé a dosis més altes de les recomanades, el que augmentaria el risc de mort. Malgrat això, a mesura que ha augmentat la



prevalença de l'asma ha augmentat molt l'ús de beta-2-agonistes, sense presentar-se noves epidèmies de morts atribuïbles al tractament. Tenint en compte aquest fet, i un cop s'ha descobert el paper fonamental de la inflamació a la patogènia de l'asma, és una actitud ampliament consensuada utilitzar els esteroides inhalats com a primera opció terapèutica a asmàtics lleus i moderats, i indicar els beta-2-agonistes de curta durada a demanda (no de manera regular).

#### 1.1.4.-FACTORS DE RISC.

Els factors de risc es poden classificar, segons la revisió publicada el 1995 per la GIA (Iniciativa Global sobre l'Asma)[6, 12], en predisposants, causants i contributius.

1.1.4.1.-Predisposants: Son els que confereixen una major susceptibilitat al desenvolupament de l'asma. Entre ells destaquen l'atòpia i el sexe.

1.1.4.1.1.-Atòpia: La propensió a produir quantitats anormalment elevades de IgE en resposta a l'exposició a al·lergens ambientals sembla ser el factor predisponent més important pel desenvolupament de l'asma. Els estudis poblacionals han mostrat que la majoria de nens i adults que es diagnostiquen d'asma son atòpics -definida l'*atòpia* per tests cutanis positius o augment de IgE total o específica-. Actualment sembla clar que existeix una susceptibilitat genètica al desenvolupament de l'asma, doncs hi ha estudis que demostren que l'hiperreactivitat bronquial és un factor de risc hereditari per a desenvolupar asma que, a la vegada, està associat amb un augment dels nivells sèrics d'IgE. A més, s'ha observat que els nivells sèrics elevats de IgE estan determinats genèticament i units a un gen del cromosoma 5[30, 31].

1.1.4.1.2.-Sexe: L'asma infantil, tot i ser més prevalent al sexe masculí, sembla estar -sobretot a menors de tres anys - més en relació amb el tamany de les vies aèries dels infants (els nens les tenen més estretes i amb el to muscular augmentat) que no amb el sexe *per se*[32, 33]. Aquesta hipòtesi ve reforçada pel fet que aquesta diferència desapareix a partir dels 10 anys, quan la ratio diàmetre/longitud s'igualava a ambdós sexes[6, 34, 35].

1.1.4.2.-Causants: Son aquells capaços de sensibilitzar les vies aèries i propiciar l'aparició d'asma. Aquí s'inclouen els al·lergògens domèstics (àcars, animals domèstics) i de l'ambient extern (pòl·lens, espores de fongs), els agents biològics i

químics causants de l'asma laboral (diisocianat de toluè, per exemple), o alguns medicaments com l'àcid acetilsalicílic.

1.1.4.3.-Contributius: Son aquells que augmenten la probabilitat de desenvolupar asma després de l'exposició a factors causals o que n'augmenten la susceptibilitat. Aquí s'inclou el tabac, la pol·lució ambiental, les infeccions víriques (virus respiratori sincitial, xarampió), el baix pes en nèixer, la dieta i les infeccions parasitàries.

#### 1.1.5.-ANATOMIA PATOLÒGICA.

En els darrers anys, i gràcies a l'obtenció de biòpsies bronquials mitjançant fibrobroncoscòpia, s'han pogut estudiar millor les lesions anatomopatològiques de l'asma[36]. Això ha permès comprovar que, fins i tot a l'asma lleu, es poden trobar alteracions inflamatòries de la mucosa bronquial semblants a les que es presenten a les formes greus[37]. Les alteracions més característiques son: infiltració per cèl·lules inflamatòries, edema, descamació epitelial i engruiximent de la membrana.

1.1.5.1.- Infiltrat cel·lular: Els eosinòfils activats, que alliberen els seus productes a les secrecions bronquials, son el tipus cel·lular predominant. El nombre de mastòcits està augmentat i la presència d'algunes alteracions als seus grànuls citoplàsmics suggereix que estan activats. En segon lloc, els limfòcits T *helper* activats també es detecten a la mucosa respiratòria.

1.1.5.2.- Descamació de l'epiteli: Es deu a l'existència d'una alteració en els sistemes d'anclatge a la membrana basal.

1.1.5.3.- Engruiximent de la membrana basal o Remodelació: És un augment de la làmina reticular deguda a un augment de la presència de col·lagen. S'ha demostrat que l'engruiximent es deu al dipòsit de col·lagen dels tipus II i V i de fibronectina, substàncies probablement formades per un tipus especial de fibroblast anomenat *miofibroblast*.

Als bronquis dels pacients asmàtics també es poden trobar taps de moc, hipertròfia de glàndules mucoses i del múscul llis.[6, 8, 37]

## 1.1.6.-FISIOPATOLOGIA.

### 1.1.6.1.-Inflamació[8, 37, 38].

Aquest és el fenomen fisiopatològic que actualment es considera fonamental en el desenvolupament de l'asma. Hi intervenen: cèl·lules, mediadors químics i neurotransmissors[39, 40].

#### 1.1.6.1.1.-Cèl·lules.

1.1.6.1.1.1-Eosinòfils: Una de les característiques fonamentals de l'asma és l'acumulació d'eosinòfils i els seus productes (proteïna bàsica major, proteïna catiònica, peroxidasa i neurotoxina), que seran els responsables de la lesió i la descamació de l'epiteli. El procés de trasllat dels eosinòfils de la sang a la mucosa bronquial es pot resumir en les següents etapes:

- 1<sup>a</sup>-estimulació de la formació d'eosinòfils al moll d'os per factors de creixement,
- 2<sup>a</sup>-atracció dels eosinòfils des dels vasos cap a la mucosa bronquial per citocines (interleucina III, interleucina V i factor estimulador de neutròfils fonamentalment), adhesines i factors quimiotàctics. El transvasament dels eosinòfils està probablement regulat per limfòcits T activats del tipus CD<sub>4</sub> presents a la mucosa respiratòria, els quals produeixen les interleucines que atreuen i activen els eosinòfils,
- 3<sup>a</sup>-activació *in situ* perquè alliberin els seus productes.

1.1.6.1.1.2.-Limfòcits: Darrerament es tendeix a classificar els limfòcits T en Th1 i Th2, essent aquests darrers els que participen en les reaccions immunològiques de l'asma, doncs a part de produir les interleucines ja esmentades, produeixen la interleucina IV que, a la seva vegada, activa els limfòcits B (responsables de la síntesi de IgE).

1.1.6.1.1.3.-Altres tipus cel·lulars -com cèl·lules epitelials, fibroblastes, macròfags i cèl·lules de Langerhans- possiblement també intervenen a la resposta inflamatòria de l'asma, ja sigui estimulants els eosinòfils, actuant com a presentadores d'antigen, etc.

#### 1.1.6.1.2.-Mediadors químics.

Les cèl·lules inflamatòries implicades a l'asma (eosinòfils i mastòcits fonamentalment) poden produir diferents substàncies que son capaces d'ocasionar edema i broncoconstricció a la mucosa respiratòria. Les més conegudes son:

1.1.6.1.2.1.-Histamina. A les reaccions al·lèrgiques, la histamina -que en la seva major part està produïda pels mastòcits- augmenta a les secrecions bronquials, produint broncoconstricció i edema per augment de la permeabilitat vascular. El fet que els antihistamínics siguin poc eficaços en el tractament de l'asma fa pensar que el paper d'aquesta substància no és determinant.

1.1.6.1.2.2.-Icosanoides (derivats de l'àcid araquidònic) i Factor d'Agregació Plaquetar (PAF): Es formen a partir dels fosfolípids de membrana per l'acció de l'enzim fosfolipasa  $A_2$ .

Els icosanics, per la via de la ciclooxygenasa, originen:

-Prostaglandines: la  $PGD_2$  (probablement la responsable de la broncoconstricció a les reaccions al·lèrgiques) i la  $PGF_{2a}$  actuen com a broncoconstrictors potents, mentre que la  $PGE_2$  té acció broncodilatadora lleu.

-Tromboxans: El tromboxà  $B_2$  és broncoconstrictor.

-Prostaciclins: No es coneix la seva implicació a la fisiopatologia de l'asma.

Per la via de la lipooxygenasa es fabriquen diferents productes, depenent dels enzims que intervinguin:

-5-lipooxygenasa: Es produeixen els leucotriens, dels quals alguns produeixen augment de la secreció glandular bronquial i altres broncoconstricció.

-15-lipooxygenasa: Predomina a les cèl·lules epitelials, i el seu metabolit més important, el 15-HETE, probablement actua com a regulador a la síntesi d'altres productes, com els leucotriens.

El PAF és un important broncoconstrictor i, a més, pot ser un agent quimiotàctic dels eosinòfils, reclutant-los cap a l'arbre bronquial.

#### 1.1.6.1.3.-Neurotransmissors.

El Sistema Nerviós Autònom (SNA), que actúa sobre la musculatura llisa bronquial i sobre les glàndules secretores, està format pel sistema adrenèrgic ó simpàtic (broncodilatador, i que té la noradrenalina com a neurotransmissor), el sistema colinèrgic ó parasimpàtic (broncoconstrictor, amb l'acetilcolina com a neurotransmissor) i el sistema no adrenèrgic no colinèrgic (NANC). El NANC es divideix en inhibidor (broncodilatador, amb el neuropètid anomenat pèptid intestinal vasoactiu principalment) i estimulador (broncoconstrictor, amb la substància P com a neuropèptid principal).

#### 1.1.6.2.-Hiperreactivitat bronquial.

S'anomena així a la predisposició de l'arbre bronquial a una resposta broncoconstrictora excessiva enfront a diferents estímuls. Els tests de laboratori que la evaluen utilitzen fonamentalment histamina i metacolina[41].

#### 1.1.7.-CLÍNICA.

##### 1.1.7.1.-Manifestacions clíniques.

L'asma es caracteritza per una gran variabilitat en la seva presentació clínica. Hi ha manifestacions clíniques comunes a tots els malalts, independents del tipus d'asma i la seva intensitat -com els sibilants i la dísipnea- i n'hi ha d'altres que son específiques per a cada malalt [42].

##### 1.1.7.1.1.-Símtomes.

Es poden agrupar en: inicials, locals i sistèmics.

.-Símtomes inicials o prodròmics. Manifestacions inespecífiques que poden revertir espontàniament o bé donar pas a la simptomatologia de l'asma. Els més freqüents son: pruija, lesions eritematoses al coll i part anterior del tòrax, sudoració, opressió toràcica,

disconfort respiratori que provoca la necessitat de fer inspiracions profundes, sensació de cos estrany a la gola i tos irritativa.

.-Síntomes locals. Es relacionen amb la obstrucció de la via aèria. Fonamentalment son: tos irritativa, sibilants i dísnea.

-Síntomes sistèmics. Fan referència a l'estat permanent d'angoixa en que estan els pacients afectes per la malaltia, sobretot als casos greus, en que acaba limitant la seva vida.

#### 1.1.7.1.2.-Signes.

Els signes que es poden observar a la exploració física es divideixen en locals i sistèmics.

.-Signes locals. A la inspecció física pot cridar l'atenció la utilització de musculatura accessòria. A l'auscultació respiratòria, podem detectar espiració allargada, sibilants i, en ocasions, roncs. En casos greus, podem trobar silenci auscultatori i espiració bufant.

-Signes sistèmics. Aquests signes tradueixen la reacció d'adaptació de l'organisme a la situació d'estrès derivada del broncospasme. A destacar la taquicàrdia sinusal, la taquipnea i, en casos greus, la presència de pols paradoxal[42].

#### 1.1.7.2.-Formes clíniques.

L'asma es pot classificar, atenent a les seves característiques clíniques, en: intermitent, persistent ó crònica i atípica. Aquesta classificació és important perquè dependent del tipus variarà l'estratègia terapèutica[8].

1.1.7.2.1.-Asma intermitent. Es caracteritza per períodes sense símptomes entre els episodis de dísnea i sibilàncies. Les crisis poden variar en intensitat - des de lleus fins a requerir corticoteràpia sistèmica- i en freqüència. Aquest tipus d'asma té bon pronòstic, doncs molts pacients presenten milloria dels símptomes amb els anys. Als nens amb asma intermitent, la malaltia pot arribar a desaparèixer a l'adolescència.

1.1.7.2.2.-Asma persistent o crònica. Es caracteritza per la presència contínua de símptomes, predominantment a la nit. Els pacients solen requerir medicació de manera continuada. Aquesta forma clínica sol observar-se als pacients que inicien la malaltia a la edat adulta. L'al·lèrgia com a desencadenant és detectada en una proporció baixa de pacients en comparació amb l'asma intermitent.

1.1.7.2.3.-Asma atípica. Les formes de presentació atípica de l'asma es coneixen com a *equivalents asmàtics*. El més freqüent, sens dubte, és la tos irritativa. El diagnòstic es basarà en obstrucció reversible amb broncodilatador a la espirometria.

1.1.7.3.-Asma corticoreistent i asma corticodepenent.

Hi ha un petit grup de pacients en que la malaltia és de molt difícil control malgrat haver descartat o controlat prèviament tots els factors que poden contribuir-hi (fàrmacs, factors psicològics, aspergil·losi, etc) i seguir tractament correcte; és l'asma greu. Dins de l'asma greu es pot distingir, segons la forma de presentació i la resposta al tractament: asma inestable (que a la vegada es pot classificar en asma nocturna i asma làbil) i asma persistent greu (que es pot classificar en asma corticodepenent, asma resistent als corticosteroides i asma amb obstrucció bronquial avançada)[43]. A continuació analitzarem de manera resumida l'asma corticodepenent i l'asma corticoreistent.

1.1.7.3.1.-Asma corticodepenent.

Amb aquest nom es coneix l'asma persistent greu que només es controla amb corticosteroides orals. Malgrat representar només l'1% dels malalts, aquests tenen símptomes invalidants que els condicionen una mala qualitat de vida. Abans de considerar un pacient com a corticodepenent, és necessari assegurar-se que la medicació inhalada s'administra de forma correcta i regular; en segon lloc, caldrà excloure qualsevol de les causes d'asma de maneig difícil[43]. Sempre caldrà plantejar-se una arribada insuficient del corticosteroide a la mucosa bronquial -per utilització incorrecta dels inhaladors, manca d'utilització regular o dosificació insuficient-. Donat que alguns pacients poden requerir fins a 6 mesos de tractament amb dosis de fins a 2 mg diaris de budesonida o beclometasona, és necessari un període de control perllongat i sota les millors condicions abans de considerar un pacient com a corticodepenent. Alguns autors han suggerit que si administrem dosis de 2 mg/dia o superiors de budesonida o beclometasona durant un període mínim de 6 mesos i el pacient no presenta cap efecte secundari atribuïble als esteroides, probablement s'està administrant una dosi insuficient o bé el pacient presenta una veritable resistència als corticoides[44].

#### 1.1.7.3.2.-Asma corticoreistent.

La majoria dels pacients asmàtics responen favorablement a un tractament d'una setmana amb esteroides orals, amb un increment del seu FEV<sub>1</sub> d'almenys un 15%. Aquests pacients s'anomenen *corticosenibles* [45]. Per contra, hi ha un petit percentatge d'asmàtics que no responen a aquests tractaments curts amb esteroides orals; son els anomenats *corticoreistents*. La corticoreistència pot definir-se de diferents maneres:

- impossibilitat per incrementar el FEV<sub>1</sub> matinal pre-broncodilatador en un 30% després d'un tractament amb prednisolona de 20 mg/dia durant set dies, seguit de 40 mg/dia durant 7 dies més[46],
- incapacitat d'incrementar el FEV<sub>1</sub> més d'un 15% després d'un tractament d'una setmana amb 40 mg/dia o més de prednisolona,
- incapacitat per incrementar el FEV<sub>1</sub> matinal pre-broncodilatador en un 15% després d'un tractament de 14 dies amb 40 mg/dia de prednisolona,
- FEV<sub>1</sub> matinal pre-broncodilatador inferior al 60% malgrat tractament amb 14 dies amb prednisolona a dosis de 40 mg/dia[45].

##### 1.1.7.3.2.1.-Fisiopatologia de l'asma corticoreistent.

L'asma corticoreistent primària és completament insensible als esteroides i no es deteriora en retirar-los. Aquesta forma de presentació és extraordinàriament infreqüent, doncs es dona a 1 de cada 10.000 pacients. Els pacients relativament resistents als esteroides requereixen dosis altes dels mateixos. Un altre fet a destacar és que alguns pacients poden no respondre a la prednisolona però sí a altres esteroides com triamcinolona o betametasona[47]. Per aquest motiu pot estar indicat un assaig amb algun d'aquests fàrmacs.

S'han proposat diferents alteracions a nivell cel·lular que podrien estar involucrades en el mecanisme de la corticoreistència:

- A nivell de monòcits de sang perifèrica: fallida en la reducció de l'expressió del receptor del complement després d'un tractament amb esteroides[48], manca de supressió per part dels esteroides de la producció d'algunes proteïnes derivades dels monòcits, descens de la supressió de la prova de la tuberculina induïda per esteroides (en comparació amb els pacients corticosenibles), manca d'inhibició de la producció de factor de necrosi tumoral després del tractament esteroïdal.



-A nivell dels limfòcits T: descens en la capacitat dels corticosteroides per a inhibir la proliferació induïda per la fitohemaglutinina, increment en l'expressió dels marcadors de superfície d'activació, com el receptor de l'IL-2 i l'HLA-DR, increment en l'expressió de l'RNA missatger de IL-2 i IL-4 als limfòcits obtinguts de la rentada broncoalveolar, fallida en la supressió de l'expressió de l'RNA missatger de la IL-4 i en l'increment de l'expressió de l'interferon gamma als limfòcits obtinguts de la rentada broncoalveolar després de tractament esteroïdal[45].

-A nivell de la unió al receptor dels glucocorticoides: descens en l'afinitat del receptor dels esteroides a limfòcits T de pacients asmàtics corticoresistents en relació amb els corticosensibles, descens en el nombre de receptors per cèl·lula.

### 1.1.8.-DIAGNÒSTIC.

El diagnòstic de l'asma es basa en la història clínica -ja analitzada a l'apartat anterior-, les proves de funció pulmonar i l'estudi de desencadenants al·lèrgics.

#### 1.1.8.1.-Proves de funció pulmonar.

1.1.8.1.1.- L' *espirometria* és la prova bàsica de funció pulmonar utilitzada per a estudiar l'asma, valorar la severitat i la resposta al tractament. De totes les mesures que es poden obtenir, el FEV<sub>1</sub> és la més útil, reproduïble i fiable per avaluar el grau d'obstrucció bronquial. L'espirometria serà útil tant a l'agudització asmàtica, on observarem un increment de la resistència al fluxe aeri espiratori, com als períodes intercrisis, en que els paràmetres de funció pulmonar es poden haver normalitzat[49]. La milloria dels paràmetres espiromètrics després de l'administració d'un broncodilatador inhalat és un element fonamental, doncs la reversibilitat de la obstrucció (concretament, un increment del 15% sobre el valor previ en el FEV<sub>1</sub>, o bé un augment que estigui al voltant d'uns 200 mL) és característica. La variabilitat en la resistència de les vies aèries és un fenomen constantment present als asmàtics, que es tradueix en canvis en la intensitat de la obstrucció de la via aèria seguint un ritme circadià, en el que destaca l'augment de les resistències a les primeres hores del matí[8]. La mesura del *flux espiratori màxim* (FEM, en anglès peak flow) es pot considerar més fàcil, senzilla i barata que el FEV<sub>1</sub>, però aquestes variables no són intercanviables i no convé emprar-les en el diagnòstic inicial de l'asma ja que poden conduir a errors[50]. La mesura seriada

del PEF serà útil, sobretot, per a la monitorització dels pacients asmàtics. Als casos amb sospita clínica d'asma en que l'espirometria sigui normal i la prova broncodilatadora negativa, estarà indicat realitzar una prova de provocació bronquial inespecífica (el test amb metacolina el més utilitzat) per a intentar evidenciar la hiperreactivitat bronquial.

1.1.8.1.2.- La *gasometria arterial* serà útil durant les crisis greus quan es vulgui monitoritzar l'intercanvi de gasos, no només la ventilació del malalt, però no és necessària quan el pacient està estable.

1.1.8.2.-Radiografia simple.

S'utilitza fonamentalment la radiografia simple de tòrax -útil per descartar complicacions de la malaltia- i la radiografia de sins paranassals- per descartar la presència de pòlips i sinusitis, fonamentalment-. [49]

1.1.8.3.-Proves immunològiques.

1.1.8.3.1.-Proves al·lèrgiques epicutànies: Les proves epicutànies d'hipersensibilitat immediata (prick-test) son l'instrument més senzill, sensible i específic per a detectar la presència de IgE i confirmar la sospita clínica d'un component al·lèrgic. Es realitzen col·locant sobre la pell (generalment de l'avantbraç), unes gotes de sol·lucions que contenen els al·lèrgens sospitosos que es volen estudiar. Es considera que la prova és positiva si es produeix una reacció en forma de pàpula, i es compara amb la histamina (control positiu) i amb sèrum fisiològic (control negatiu). La lectura de les proves immediates s'efectua als 15-20 minuts mesurant els diàmetres de la pàpula, mentre que les mesures retardades únicament s'utilitzen en investigació. Permeten una valoració qualitativa i semiquantitativa [49].

1.1.8.3.2.-Proves de provocació bronquial inespecífiques (amb metacolina o histamina) i específiques amb antigens: Poden ser útils per demostrar la presència d'hiperresposta bronquial a pacients amb sospita d'asma davant un desencadenant específic i exclusiu, situació que es presenta amb especial freqüència a l'asma ocupacional [51].

1.1.8.3.3.-Determinació de la IgE sèrica total: És una variable poc sensible i menys específica per a detectar asma bronquial extrínseca. Els valors d'IgE sèrica superiors a 100 UI/mL es consideren com a anormals. No obstant, aquest valor té escàs valor pràctic, doncs els valors poden variar amb l'edat i altres factors no immunològics (el tabaquisme, per exemple, pot incrementar els valors de IgE). A la pràctica, només els valors molt alts són suggestius d'al·lèrgia, i se solen trobar a pacients amb dermatitis atòpica, rinitis i asma sensibilitzats a múltiples al·lèrgens.

1.1.8.3.4.-Determinació de la IgE específica: Es pot quantificar la IgE específica mitjançant mètodes de radioimmunoassaig (RAST) i enzimoimmunoassaig. El seu ús s'ha de restringir als casos en que la prova epicutània no es pugui realitzar o produeixi reaccions inespecífiques[8].

1.1.8.3.5.-Determinació de IgG: Es pot determinar la IgG total i les subclasses de la IgG. La seva indicació principal és l'avaluació de canvis provocats per la immunoteràpia específica.

## **1.2.-TRACTAMENT DE L'ASMA.**

A mesura que es coneix millor l'etiopatogènia de l'asma, es va ampliant l'arsenal terapèutic enfront la malaltia. Encara que les mesures preventives (encaminades a evitar el contacte amb els possibles desencadenants) són fonamentals, a continuació ens centrarem en el tractament farmacològic de l'asma crònica. El tractament farmacològic està dirigit a disminuir la inflamació (*antiinflamatoris*) i disminuir la obstrucció (mitjançant *broncodilatadors*).

### **1.2.1.-BRONCODILATADORS.**

En aquest grup s'inclou: betamimètics, anticolinèrgics i xantines.

#### **1.2.1.1.-Betamimètics.**

Es distingeixen dos grups de betamimètics, segons siguin de curta ó llarga durada.

1.2.1.1.1.-Curta durada. Els betamimètics de curta durada més utilitzats són: salbutamol, terbutalina, procaterol i fenoterol. Quan s'administren, l'efecte comença als pocs minuts, és màxim als 15 minuts i dura 4-6 hores. Es poden administrar per diferents vies: aerosòlica (ja sigui mitjançant inhaladors que actuen a pressió o bé inhaladors de pols seca), oral, intravenosa, subcutània i intramuscular[8, 52]. Aquests fàrmacs són d'elecció al tractament de les exacerbacions agudes de l'asma i també a la prevenció de l'asma induïda per l'exercici. Els efectes secundaris més freqüents són: tremolors, hipotassèmia i els derivats de l'estimulació cardiovascular. Com ja s'ha mencionat prèviament, alguns estudis associen l'administració d'aquest fàrmac a un increment de la mortalitat per asma[53][29]. És possible que un ús excessiu de beta-2-agonistes estigui reflexant un difícil control de l'asma amb crisis de broncospasme severes i, per tant, més risc de mort (en concret, el fenoterol pot haver-se relacionat a les morts per asma degut a que s'ha utilitzat amb més freqüència a pacients amb asma inestable)[54]. Una altra possibilitat per a explicar l'augment de la mortalitat és que la utilització d'un fàrmac que es pot fer servir durant les crisis retardi l'inici del tractament antiinflamatori de base.

1.2.1.1.2.-Llarga durada. Aquest grup de fàrmacs (els més utilitzats són el formoterol i el salmeterol) tenen una acció broncodilatadora que dura unes 12 hores, i són especialment útils per a la supressió dels símptomes nocturns en els casos que no s'aconsegueix bon control clínic amb esteroides inhalats. El perfil de toxicitat és semblant al dels betamimètics de curta durada.

1.2.1.2.-Anticolinèrgics.

L'únic fàrmac comercialitzat al nostre país fins ara d'aquest grup, i que només es pot administrar per via inhalatòria, és el bromur d'ipratropi. El seu mecanisme d'acció és per bloqueig de les vies vagals eferents postganglionars. L'efecte broncodilatador del fàrmac és menys potent que el dels beta-2-agonistes, i té un inici més tardà (requereix 30-60 minuts per fer el seu efecte màxim). Alguns estudis mostren un efecte broncodilatador additiu en fer-los servir conjuntament amb els beta-2-agonistes de curta durada, sobretot a l'agudització greu.[55]

### 1.2.1.3.-Xantines.

El fàrmac més utilitzat d'aquest grup és la teofil·lina. Si bé és un fàrmac amb efecte principalment broncodilatador, alguns estudis recents han suggerit una certa acció antiinflamatòria[56]. La seva eficàcia està en relació amb els seus nivells plasmàtics, essent recomanables nivells entre 10 i 20 mg/L.

La teofil·lina es pot administrar per diferents vies:

-Oral: S'utilitzen preparats d'acció perllongada, fins a 12 hores.

-Intravenosa: És la via utilitzada a les aguditzacions greus.

-Intramuscular i rectal: Molt poc utilitzades i poc recomanables, per la seva absorció erràtica, que condicionarà els nivells plasmàtics.

Els efectes indesitjables més freqüents són els digestius (epigastràlgia, náusees, vòmits) i els de tipus cafeínic (nerviosisme, insomni). Les complicacions més greus (arítmies, etc) tenen lloc sobretot a les sobredosificacions.

### 1.2.2.-CROMONES.

Les cromones es caracteritzen per ser fàrmacs preventius, sense acció broncodilatadora, de mecanisme d'acció desconegut, i sense efectes secundaris. S'inclou en aquest grup el cromoglicat sòdic i el nedocromil sòdic.

#### 1.2.2.1.-Cromoglicat sòdic.

El cromoglicat és un antiinflamatori no esteroïdal que té un efecte inhibidor de l'alliberació de mediadors per part dels mastòcits, el que produeix un efecte supressor sobre altres cèl·lules inflamatòries (com ara macròfags, neutròfils i monòcits). Per tant, actua com a profilàctic inhibint la reducció del calibre de les vies respiratòries en resposta als al·lèrgens. Encara que no està clar l'efecte del cromoglicat a llarg termini sobre la inflamació, s'ha publicat un estudi que demostra que el tractament perllongat amb aquest fàrmac redueix el nombre d'eosinòfils a la rentada broncoalveolar[57]. El cromoglicat s'utilitza preferentment en el tractament de l'asma al·lèrgica lleu, sobretot a la infància. S'administra per via inhalatòria mitjançant càpsules que es perforen i permeten aspirar la pols que contenen.

### 1.2.2.2.-Nedocromil sòdic.

Encara que pertany a un grup farmacològic similar al cromoglicat, la seva potència en la prevenció de broncoconstricció és de 4 a 10 vegades superior. El nedocromil s'administra també per via inhalada, i s'utilitza com a teràpia de manteniment, havent-se suggerit que el seu ús conjuntament amb esteroides inhalats permet disminuir la dosi d'aquests últims.[58, 59]

### 1.2.3.-ANTIINFLAMATORIS.

#### 1.2.3.1.-Concepte.

Com ja ha quedat exposat de manera detallada prèviament, està acceptat que la inflamació és el procés fonamental en la patogènia de l'asma. Per tant, és lògic pensar que el tractament a llarg termini de l'asma haurà de basar-se en teràpia antiinflamatòria. Els antiinflamatoris interrompen el desenvolupament d'inflamació bronquial i tenen acció preventiva ó profilàctica. També poden actuar modulant processos inflamatoris actius a la mucosa bronquial. Els broncodilatadors, en canvi, actuen augmentant el diàmetre de les vies aèries mitjançant la relaxació de la musculatura llisa.

#### 1.2.3.2.-Fàrmacs.

##### 1.2.3.2.1.-Tòpics: Corticoides inhalats.

Actualment està fora de tota discussió que els corticoides inhalats son els fàrmacs més importants en el control de l'asma crònica. A més, estan desprovistos dels efectes secundaris sistèmics que ocasionen els corticoides administrats per via oral o endovenosa.

1.2.3.2.1.1.-Efectes a nivell molecular: Els glucocorticoides inhalats son fàrmacs altament lipofílics, el que fa que entrin ràpidament a les cèl·lules de la via aèria[60]. Els corticosteroides actuen mitjançant la fixació als *receptors glucocorticoides* (RG), ampliament distribuïts pel pulmó i que es localitzen al citoplasma de les cèl·lules diana[61]. Aquests receptors, en ser activats, interaccionen amb uns altres receptors

anomenats RG- que, a la seva vegada ( per interacció amb el DNA cel·lular), regulen directa o indirectament la transcripció de determinats gens[62].

Els esteroides podrien controlar la inflamació de les vies aèries a l'asma interferint a diferents punts del procés inflamatori[63-65]:

.-Augment de la transcripció de *gens antiinflamatoris* (que codificaran la síntesi de factors que inhibiran la inflamació), com ara: lipocortina 1, inhibidor de la proteasa del leucòcit secretor, proteïna inhibidora del factor kappa B nuclear, interleucina 10, antagonista del receptor de la interleucina 1, endopeptidasa neutra i adrenoreceptors 2 .

.-Reducció de la transcripció de *gens proinflamatoris* (que donen lloc a productes que afavoriran la inflamació), com ara: citocines (TNF-alfa, IL 1 , factor estimulator de colònies de granulòcits/macròfags, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, etc), sintasa induïble de l'òxid nítric, gen codificador de la ciclooxigenasa induïble, fosfolipasa A<sub>2</sub> induïble i endotelina-1, entre d'altres.

.-Escarçament de la supervivència de les cèl·lules inflamatòries (com els eosinòfils), la qual depen de determinades citocines que son bloquejades pels esteroides.

.-Disminució de la producció de citocines, donat que els esteroides inhibeixen la expressió de moltes molècules d'adhesió a les cèl·lules endotelials.

1.2.3.2.1.2.-Efectes sobre la funció cel·lular: A part de tots aquests efectes a nivell molecular, els esteroides també poden tenir accions inhibidores directes sobre moltes cèl·lules inflamatòries implicades a malalties pulmonars i de la via aèria (macròfags, eosinòfils, limfòcits T, mastòcits, cèl·lules dendrítiques, neutròfils, cèl·lules endotelials i epitelials)[61]. També poden inhibir la secreció mucosa a la via aèria per acció directa sobre cèl·lules glandulars de la submucosa. Aquests efectes dels esteroides inhalats a la inflamació de l'asma s'han pogut demostrat de diferents maneres:

.-Redueixen el nombre de cèl·lules inflamatòries i l'activació de les mateixes a les vies aèries. Aixó s'ha pogut demostrar tant a biòpsies bronquials com a rentades broncoalveolars[66-68].

.-Quan s'estudia l'espú induït de pacients asmàtics tractats amb esteroides inhalats, s'observa reducció d'eosinòfils i de la proteïna catiónica eosinofílica[69, 70].

.-L'òxid nítric (NO) exhalat es correlaciona amb el recompte d'eosinòfils a l'espú dels pacients amb asma, i podria ser també un marcador de la inflamació de les vies aèries. Els asmàtics tractats amb esteroides inhalats tenen nivells significativament més baixos de NO exhalat que els no tractats. A la vista de diversos estudis realitzats, es pot

suggerir que la medicació del NO exhalat podria ser útil per a la detecció precoç de la pèrdua de control antiinflamatori de la malaltia[71, 72].

.-El tractament crònic amb esteroides inhalats redueix la hiperresposta de les vies aèries davant diversos estímuls (histamina, agonistes colinèrgics, al·lèrgens, exercici, aire fred, etc)[73]. Poden ser necessaris fins a tres mesos de tractament perquè aquesta reducció assoleixi el seu punt màxim.

1.2.3.2.1.3.-Eficàcia clínica dels esteroides inhalats: S'han realitzat nombrosos estudis de dosi-resposta amb l'objectiu d'avaluar l'efecte clínic de diferents dosis de corticoides inhalats. Si bé s'han detectat a tots ells diferències notables i estadísticament significatives entre els efectes de qualsevol de les dosis i el placebo, pràcticament tots han estat incapaços de demostrar diferències estadísticament significatives en els efectes clínics de dosis adjacents a la corva de dosi-resposta. Normalment, ha estat necessària una diferència de 4 vegades o més en la dosi per detectar una diferència significativa sobre els paràmetres d'evolució habitualment mesurats (síntomes, PEF, us d'agonistes beta-2 de rescat i funcions pulmonars). Per tant, seran necessaris més estudis per valorar si altres mesures d'evolució (com la hiperresposta de les vies aèries o l'efecte estalviador d'esteroides) podrien ser més sensibles[61, 74]. Els múltiples estudis comparatius que s'han realitzat per comparar l'eficàcia dels diferents esteroides inhalats són de disseny molt diferent, el que fa difícil extreure conclusions fermes. Per tant, i a l'igual que per comparar les diferents dosis d'esteroides, serien necessaris més estudis, amb millor disseny i en els que s'analitzessin diferents paràmetres d'evolució.

Els esteroides inhalats més utilitzats són la budesonida i la beclometasona. La dosi mínima habitualment recomanada és de 400 µg diaris de budesonida o 500 de beclometasona. En general, s'accepta que amb dosis de 400 a 800 µg/dia de budesonida (o 500-1000 de beclometasona) els efectes supressors sobre la secreció endògena de corticosteroides són inexistents o lleus. En canvi, amb dosis que superin els 1600 µg/dia, es detecta alteració en la síntesi endògena d'hormones suprarenals a la majoria dels casos. Els sistemes en forma de pols seca són molt útils, per ser de fàcil administració i permetre reduir les dosis terapèutiques eficaces[8]. Quan es van començar a utilitzar, els esteroides inhalats s'administraven quatre cops al dia. Actualment s'accepta que un règim de dues administracions diàries és igualment efectiu, reservant-se les pautes de 4 dosis diàries per als casos més severes. Als pacients amb asma lleu, només una dosi diària pot ser suficient.[75, 76].



1.2.3.2.1.4.-Farmacocinètica: La farmacocinètica dels glucocorticoides inhalats determina la proporció de fàrmac inhalat que arriba a les cèl·lules “diana” de la via aèria, així com la fracció de la dosi administrada que assoleix la circulació sistèmica i produeix els efectes secundaris[77]. Idealment, l’esteroides inhalat hauria de tenir una alta potència tòpica, baixa biodisponibilitat i ràpida metabolització de la part del fàrmac inhalat que passa a la circulació sistèmica. Després de la inhalació, fins al 80-90% de la dosi inhalada es diposita a l’orofaringe i és deglutida. Només el 10-20% de la dosi inhalada assoleix la via respiratòria, on es diposita i pot ser absorbida a la circulació sistèmica. Existeixen diferències importants en el metabolisme dels diferents glucocorticoides. Així, el dipropionat de beclometasona és metabolitzat a una forma més activa (monopropionat) a diferents teixits, inclòs el pulmonar[78]. La budesonida, per exemple, té un important metabolisme de primer pas hepàtic, el que fa que passi a la circulació una proporció menor del fàrmac[79]. Per últim, la fluticasona té una baixa biodisponibilitat oral, el que redueix els seus efectes sistèmics.

1.2.3.2.1.5.-Activitat sistèmica i seguretat. L’activitat sistèmica d’un corticoide inhalat depèn de diversos factors: dosi administrada, potència, farmacocinètica (sobretot de l’amplitud del metabolisme hepàtic de primer pas), lloc de dipòsit (tracte gastro-intestinal i pulmons) i, finalment, de les diferències individuals en la resposta als esteroides. Els efectes adversos dels esteroides inhalats tenen lloc a diferents nivells:

.-Eix hipotàlem-hipofisi-suprarenal: L’administració de glucocorticoides produeix inhibició d’aquest eix, que si és perllongada, pot produir una reducció en la resposta suprarenal a l’estrès. No s’ha demostrat que els esteroides inhalats, fins i tot a altes dosis, redueixin els nivells de cortisol plasmàtic en resposta a una agudització de l’asma o a una hipoglicèmia induïda per insulina. Els múltiples estudis realitzats, molts no controlats, tenen resultats contradictoris entre ells. Una exhaustiva revisió publicada per Barnes el 1995 a *The New England Journal of Medicine* conclou que, en absència de tractament previ o concomitant amb esteroides orals, els glucocorticoides inhalats administrats a dosis de 1500 µg diaris o inferiors no tenen (o si el tenen és mínim) cap efecte sobre l’eix hipotàlem-hipofisari-suprarenal[60].

.-Metabolisme ossi: L’efecte dels esteroides exògens sobre l’os pot avaluar-se mesurant marcadors bioquímics de formació i degradació òssia, la densitat mineral òssia o la incidència de fractures -probablement l’objectiu més important a valorar-. Mentre que els marcadors de formació òssia més importants són la fosfatasa alcalina i la

osteocalcina, la hidroxiprolinèmia i l'excreció urinària de calci en relació a la creatinina son els marcadors de resorció òssia més sovint monitoritzats. No s'han comunicat efectes adversos sobre els marcadors de formació i degradació òssia a població pediàtrica tractada amb dosis estàndard d'esteroides inhalats. Les dosis altes, en canvi, redueixen la taxa de renovació òssia (és a dir, tant la formació com la resorció), però la transcendència clínica d'aquest efecte no queda clara. Pel que fa a la població adulta, alguns estudis han trobat un efecte inversament proporcional entre la dosi d'esteroides i els nivells d'osteocalcina[80, 81]. La valoració dels efectes dels esteroides inhalats sobre l'os és sovint complicada, pel fet que molts pacients han rebut prèviament tractament amb esteroides orals (afectant, probablement, la renovació òssia). A més, l'asma greu per si mateixa pot afectar la densitat mineral òssia (degut al sedentarisme que presenten els pacients i a canvis en els hàbits dietètics). Dels estudis publicats darrerament, alguns d'ells molt complexes, destaca el de Toogood i cols[82]. Aquest estudi detectà una mínima relació inversa entre la densitat mineral òssia i la dosi diària actual de l'esteroides inhalat. No obstant, aquesta diferència tendia a quedar compensada a mesura que s'incrementava la dosi acumulada d'esteroides inhalat durant la vida. A més, s'observà una relació inversament proporcional entre la taxa de fractures vertebrals i la dosi acumulada d'esteroides inhalat, però directament proporcional a la dosi d'esteroides oral. Probablement, aixó tradueix la reparació òssia que segueix a la interrupció del tractament amb esteroides orals. Un estudi publicat recentment a *Thorax* [83] no detecta diferències estadísticament significatives en les determinacions densitomètriques entre un grup de pacients amb asma moderada tractat amb esteroides inhalats (i que mai han rebut esteroides prèviament, ni inhalats ni sistèmics) i un grup que no en rep.

.-Cataractes i glaucoma: Dos estudis recents han permès concloure que el tractament continuat amb esteroides inhalats no s'associa amb un augment de la incidència de cataractes a nens[84, 85]

.-Efectes secundaris a nivell cutani: La relació entre els esteroides inhalats i l'aprimament de la pell així com la fàcil aparició d'equimosis és dosi-depenent, sobretot a dones d'edat avançada [86, 87]. Aquests efectes probablement es deuen a una reducció de la substància basal extracel·lular de la dermis, secundària a una activitat fibroblàstica dèrmica reduïda. No obstant, és rar observar aquests efectes amb dosis diàries inferiors als 1000 µg.

.-Efectes secundaris locals: La freqüència d'aquests efectes secundaris depen de la dosi, la freqüència d'administració i el mecanisme utilitzat. La *candidiasi oral* apareix fins al 5% de pacients tractats amb esteroides inhalats, i la seva incidència baixa notablement si el fàrmac s'administra mitjançant inhalador presuritzat de dosis mitjanes amb dispositiu espaiador i si es fan col·lucions amb aigua després de les inhalacions. Segons alguns autors, la *disfonia* es pot presentar fins al 58% dels pacients tractats [61, 88], i la seva incidència no disminueix encara que s'utilitzin espaiadors. Aquest efecte probablement està causat per una miopatia de les cordes vocals, i és reversible en retirar el tractament[8][89]. No obstant, aquest efecte secundari podria disminuir amb l'administració del fàrmac mitjançant inhaladors Turbuhaler. En ocasions, l'administració de l'esteroides inhalat pot produir tos irritativa i broncospasme. No està demostrat que augmenti la freqüència d'infeccions ni d'atròfia de l'epiteli respiratori, encara que s'administrin altes dosis i durant períodes perllongats.

.-Efectes metabòlics: No hi ha evidència que els glucocorticoides inhalats produeixin efectes metabòlics clínicament rellevants.

.-Seguretat a l'embaràs: Tampoc s'ha demostrat que els glucocorticoides inhalats tinguin cap efecte advers sobre la dona gestant o el fetus. El que sí pot produir un retard de creixement uterí i augmentar la mortalitat perinatal és l'asma mal controlada. Per tant, és aconsellable fins i tot afegir aquest fàrmac amb la finalitat de millorar el control de la malaltia[90].

En resum, i tal com conclou el treball de Barnes publicat a *The New England Journal of Medicine* de 1995[60], es pot dir que els extensos estudis realitzats tant amb pacients sans com amb asmàtics de diferent severitat han demostrat que els esteroides inhalats tenen mínims efectes secundaris sistèmics, sobretot si s'utilitzen a dosis que no superin els 800 µg diaris. A dosis superiors, i sobretot si s'utilitza beclometasona, hi ha evidència que pot presentar-se algun efecte secundari[90].

#### 1.2.3.2.2.-Sistèmics.

1.2.3.2.2.1. Corticoides: Els preparats més utilitzats i recomanables per via oral són la prednisona i la prednisolona, perquè presenten un efecte mineralcorticoide menor i produeixen efectes menys importants sobre la musculatura estriada. Per via intravenosa o intramuscular s'utilitza, fonamentalment, 6-metilprednisolona i hidrocortisona. Els corticoides sistèmics són l'últim recurs en el tractament de l'asma, i estan indicats en

dues circumstàncies fonamentalment: en pautes curtes quan el pacient presenta aguditzacions que no responen a broncodilatadors inhalats, o bé tractaments perllongats quan el pacient presenta mal control de la malaltia malgrat rebre esteroides inhalats a dosis altes. Pel tractament amb corticoides orals de manera regular i perllongada, caldrà seguir una sèrie de normes generals: els pacients han d'estar rebent tractament continuat amb corticoides inhalats a dosis diàries mínimes de 1500 µg, s'ha d'intentar administrar la mínima dosi possible i, donat que la dosi mínima pot variar amb el temps, s'han de fer petits ajustos cap amunt o cap avall d'acord amb l'evolució de la malaltia.[8]

1.2.3.2.2.2.-Inhibidors dels leucotriens: El 1980 aproximadament es va descobrir la composició química de l'anomenada fins aleshores substància de reacció lenta de l'anafilàxia (important sobretot per la seva capacitat de produir broncoconstricció per mecanisme no histaminèrgic) passant a conèixer-se com a *Leucotriens* (LT)[91] El terme LT té relació amb que la molècula va ser estudiada inicialment a leucòcits, i amb la presència de 3 dobles enllaços en sèrie en un dels extrems, constituint un triè. Els LT poden produir edema tissular, migració dels eosinòfils i augment de la secreció a la via aèria, així com estimular la proliferació de cèl·lules musculars i hematopoiètiques. L'àcid araquidònic es transforma en LT A<sub>4</sub> a través de la via de la lipooxigenasa[92]. El fàrmac anomenat Zileuton inhibeix aquest pas. El LT A<sub>4</sub> es transforma ràpidament en LT C<sub>4</sub> (per la LT C<sub>4</sub> sintetasa) i LT B<sub>4</sub> (per la epòxid hidrolasa)[93]. El LT C<sub>4</sub> és transportat a l'espai extracel·lular, on és transformat en part en LT D<sub>4</sub> i LT E<sub>4</sub> (molt menys potent que el C<sub>4</sub> i el D<sub>4</sub>). Aquests tres LT (C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> i E<sub>4</sub>) es coneixen com a cisteinil-leucotriens, per contenir l'aminoàcid cisteïna. El LT A<sub>4</sub> es converteix als neutròfils en LT B<sub>4</sub> (hidroxil-leucotriè) per acció de la epòxid hidrolasa[94]. Els LT realitzen les seves accions biològiques unint-se a receptors específics i activant-los. S'han identificat 2 tipus de receptors dels cisteinil-leucotriens: *CysLT<sub>1</sub>* i *CysLT<sub>2</sub>*. El receptor del LT B<sub>4</sub> s'anomena *receptor del LT B* [95]. La majoria de les accions dels cisteinil-leucotriens estan mediades pels receptors *CysLT<sub>1</sub>*, i inclouen: contracció de la musculatura llisa, quimiotaxi i augment de la permeabilitat vascular[94]. S'han desenvolupat antagonistes selectius que bloquegen la unió dels LT als receptors *CysLT<sub>1</sub>*, i que genèricament s'anomenen amb el suffix -lukast; les més emprades en el tractament de l'asma han estat montelukast, pranlukast i zafirlukast. A humans, el receptor *CysLT<sub>2</sub>* intervé a la contracció de la musculatura llisa de la circulació pulmonar[93]. Els receptors *LT B* intervenen sobretot en la quimiotaxi[96].

L'administració oral de qualsevol dels inhibidors dels LT (pranlukast, zafirlukast, montelukast o zileuton) a pacients amb asma crònica persistent millora la funció de la via aèria, disminueix la necessitat d'utilitzar agonistes  $\beta_2$ -adrenèrgics de rescat, millora els símptomes de l'asma, disminueix el nombre de descompensacions que requereixen esteroides orals i, finalment, poden disminuir la dosi de corticoides inhalats necessàries per a mantenir un acceptable control de la malaltia[93]. Quan s'administra inhibidors dels LT per via oral, hi ha una milloria en la funció de la via aèria en 1-3 hores com a màxim. Aquest efecte broncodilatador pot ser parcialment additiu amb el dels  $\beta_2$ -agonistes, el que fa pensar que ambdós tipus de fàrmacs tenen un mecanisme de broncodilatació diferent[97, 98]. A més, estudis de 4 o més setmanes de durada demostren que la milloria de la funció de la via aèria que s'observa a pacients amb asma crònica persistent tractats amb inhibidors de LT es manté. Hi ha dues situacions en que els inhibidors dels LT poden aportar un benefici particular: l'asma induïda per l'exercici[99] i l'asma induïda per aspirina, on els cisteinil leucotriens juguen un paper fonamental[100].

Pel que fa als efectes secundaris, només s'han comunicats casos aïllats d'hipertransaminasèmia a pacients tractats a dosis altes, així com alguns casos amb una clínica semblant a la síndrome de Churg-Strauss[101]

Alguns estudis de revisió [93] han proposat els inhibidors dels leucotriens com a alternativa als esteroides inhalats als pacients amb asma crònica persistent lleu, mentre que a asma moderada greu podria ser un fàrmac addicional que podria permetre reduir les dosis d'altres fàrmacs.

#### 1.2.4.-IMMUNOSUPRESSORS.

Els fàrmacs immunosupressors que han estat més utilitzats en el tractament de l'asma són: sals d'or, ciclosporina, troleandomicina i metotrexate. Al present capítol analitzarem breument els treballs més importants publicats amb els tres primers, mentre que el metotrexate serà objecte d'anàlisi detallada més endavant.

##### 1.2.4.1.-Sals d'or.

Les propietats antiinflamatòries de l'or venen donades per la seva capacitat[102]d'inhibir l'alliberació d'histamina mediada per la IgE de mastòcits i basòfils[103]. A més, estudis experimentals han demostrat que fibres de múscul llis de tràquea de porc incubades amb or presenten menor resposta a la histamina[104]. El 1995 es va publicar a *Thorax* una revisió que analitzava 5 estudis sobre tractament amb sals d'or a l'asma (dos amb or intramuscular i tres amb or oral)[102]. El primer estudi amb or intramuscular controlat amb placebo incloé 79 pacients asmàtics[105] que rebien entre 12 i 100 mg d'or intramuscular cada 4 setmanes, i al moment d'entrar a l'estudi no rebien esteroides orals. Després de 30 setmanes de tractament, el grup que rebia or tenia menys símptomes i requeria menys medicació (la funció pulmonar no es va analitzar). Set dels pacients que rebien or van abandonar l'estudi per efectes secundaris, com dermatitis, estomatitis i proteinúria. Els mateixos autors van presentar més tard 14 pacients seguits durant 5 anys, dels quals cinc havien pogut deixar tota la medicació per a l'asma i 6 havien sortit de l'estudi per efectes secundaris[106]. Klaustermeyer i cols van publicar el 1987 el primer estudi específicament dirigit a analitzar l'efectivitat de les sals d'or com a agent estalviador d'esteroides[107]. Deu pacients asmàtics cortico-depenents eren tractats durant 22 setmanes amb placebo ó sals d'or (50 mg setmanals per via intramuscular). A 5 dels pacients es va poder reduir la dosi d'esteroides sense deteriorament de la funció pulmonar, mentre que es va haver de retirar el tractament a dos pacients per proteinúria severa. Al primer estudi amb or per via oral, 20 pacients asmàtics cortico-depenents van ser tractats durant 20 setmanes a dosis de 3 mg/12h[108]. Els pacients tractats van presentar milloria dels símptomes, disminució de la freqüència dels atacs, reducció de la reactivitat bronquial amb metacolina i descens de la dosi d'esteroides fins al 34%. El fet que l'estudi no inclogui grup control fa que s'hagi d'interpretar els resultats amb cura. Un estudi publicat posteriorment, amb 32 pacients asmàtics corticodepenents que rebien or per via oral (3 mg/12h) o placebo durant 26 setmanes va detectar també algun benefici; concretament, no hi havia diferències en el fluxe espiratori màxim ni en el nombre d'exacerbacions, però el grup tractat presentà major reducció en la dosi d'esteroides, en el nombre de descompensacions que requereixen augmentar la dosi d'esteroides i en el FEV<sub>1</sub>, així com milloria simptomàtica[102, 109]. Honma i cols. van publicar el 1994 un estudi a doble cec en que es randomitzava 19 pacients asmàtics no corticodepenents a rebre or oral (3 mg/12h) o placebo durant 12 setmanes, observant-se una major reducció de la resposta a la metacolina als pacients tractats[110].

#### 1.2.4.2.-Ciclosporina A.

La Ciclosporina A, polipèptid cíclic produït pel fong *Tolypocladium inflatum*, és un potent immunosupressor utilitzat després de transplantaments d'òrgans per a prevenir el rebuig. També té propietats antiinflamatòries, que poden reduir la inflamació de la via aèria; concretament, actua inhibint l'activació dels limfòcits T, la producció i alliberació de limfocines (com TNF, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5), l'alliberació d'histamina i LTC<sub>4</sub> de mastòcits i basòfils, així com la quimiotaxi dels neutròfils[45, 111, 112]. Un estudi publicat el 1992 a *Lancet*, creuat i a doble cec, estudià l'efecte d'afegir ciclosporina A durant 12 setmanes (a dosis de 5 mg/Kg/dia per via oral) a 33 pacients asmàtics cortico-depenents. Als pacients tractats amb ciclosporina s'observà milloria en el FEV<sub>1</sub> i en el FEM, així com disminució del nombre de descompensacions que requereixen augment de la dosi d'esteroides. No hi va haver diferències en els símptomes ni en els requeriments de broncodilatadors inhalats. Una tercera part dels pacients presentaren hipertricosi i, alguns, hipertensió arterial, sense deteriorament significatiu de la funció renal[113]. Lock i cols. van publicar posteriorment un estudi paral·lel, controlat amb placebo i utilitzant les mateixes dosis de ciclosporina oral que el previ, en que 39 pacients asmàtics cortico-depenents foren tractats durant 36 setmanes. Als pacients tractats es va aconseguir una major reducció en la dosi d'esteroides i un increment més gran del FEM matinal[114].

#### 1.2.4.3.-Troleandomicina.

Encara que l'efecte beneficiós d'aquest antibiòtic macròlid es va atribuir a la seva activitat antimicrobiana, posteriorment s'ha vist que actua allargant (doblant) la vida mitjana de la metil-prednisolona, efecte que no s'aprecia amb la prednisolona[102, 115, 116]. Aquest efecte probablement és degut a reducció en la funció dels enzims microsomals hepàtics. A més, s'ha suggerit que pot tenir activitat antiinflamatòria per inhibició de la proliferació de les cèl·lules mononuclears perifèriques i de la seva acumulació al pulmó[117]. A la majoria dels estudis publicats en que la troleandomicina s'ha mostrat útil com a estalviador d'esteroides a l'asma, els pacients estan rebent a més metilprednisolona; per tant, no queda clar si aquest benefici pot ser només degut a la inhibició del metabolisme de l'esteroides per la troleandomicina[118, 119]. El tractament

amb troleandomicina comporta una toxicitat associada gens despreciable, sobretot alteració de la biologia hepàtica, náusees, vòmits, diarrees, erupció cutània i urticària[45].

#### 1.2.4.4.-Metotrexate.

Com ja s'ha mencionat previament, s'analitzarà amb més profunditat aquest fàrmac a l'apartat 1.4.

### **1.3.-ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES.**

#### 1.3.1.-ESTRATEGIES TERAPÈUTIQUES INTERNACIONALS.

En els darrers anys, els experts en el tractament de l'asma de totes les societats pneumològiques han elaborat una sèrie de recomanacions dirigides a unificar i racionalitzar el tractament de la malaltia. La primera guia terapèutica en que es contemplava un tractament esglaonat va ser el *International Consensus Report* de 1992[4]. Aquesta guia de consens és molt important al treball que presentem, doncs un dels criteris bàsics d'inclusió és que els pacients s'estiguessin tractant seguint estrictament el *Consensus*. Aquest grup de treball va publicar una actualització de la seva guia terapèutica el 1997. Aquesta actualització fa especial èmfasi en el tractament esglaonat de la malaltia per a aconseguir un bon control el més aviat possible i després disminuir gradualment les dosis fins a la mínima necessària per a aconseguir mantenir la malaltia estable[120]. La British Thoracic Society va realitzar la seva primera guia el 1990, de la qual se n'han publicat successives actualitzacions, el 1993 i el 1997[5, 121]. Les darreres recomanacions de consens realitzades son les de la Global Initiative for Asthma, recolzada per la Organització Mundial de la Salut (OMS). Aquesta guia es va realitzar el març de 1993 i va ser publicada el gener de 1995[6].

A part d'aquestes recomanacions internacionals, les societats nacionals i fins i tot les autonòmiques han realitzat les seves pròpies recomanacions que, obviament, no difereixen de manera significativa de les mencionades prèviament. Així, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) va publicar el 1993 les primeres recomanacions per al tractament del pacient asmàtic[122]. El 1993, i en col·laboració



amb la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria s'ha realitzat una revisió d'aquestes recomanacions[123].

L'objectiu d'aquests programes és ajudar els metges a adoptar mesures pràctiques pel tractament de l'asma amb la finalitat de: disminuir la morbiditat i suprimir les morts causades per la malaltia, procurar la milloria dels símptomes i assolir una qualitat de vida el millor possible pel pacient asmàtic[8].

En general, una terapèutica adequada de l'asma es basarà en: 1) diagnòstic adequat de la malaltia, 2) correcta avaluació de la gravetat, mitjançant criteris subjectius -síntomatologia referida pel pacient i signes recollits pel metge- i objectius- fonamentalment mitjançant espirometria o medidors de FEM-, 3) establir una estratègia terapèutica que inclogui un tractament habitual d'acord amb la severitat de la malaltia i un pla d'actuació a les aguditzacions, 4) educació del pacient i la família sobre l'etiologia de la malaltia, els fàrmacs i els seus potencials efectes secundaris, així com l'actuació davant les aguditzacions[8].

### 1.3.2.-TRACTAMENT ESGLAONAT DE L'ASMA.

Totes les estratègies terapèutiques es basen en la classificació de la malaltia centrada en el curs i la gravetat de la mateixa. Aquesta classificació permet distingir, segons paràmetres clínics i de funció pulmonar, entre asma lleu, moderada o severa.

#### 1.3.2.1.- Asma lleu.

Els pacients presenten símptomes lleus menys de dues vegades a la setmana i símptomes nocturns menys de dues vegades al mes, estant asimptomàtics entre les crisis. Pel que fa a la funció pulmonar, aquesta és normal en condicions basals, i el FEV<sub>1</sub> o FEM superior al 80% del teòric (amb una variabilitat inferior al 20%). El tractament es basarà en la utilització de beta-2-agonistes a demanda.

#### 1.3.2.2.- Asma moderada.

Els pacients presenten símptomes més de 1-2 vegades a la setmana o bé símptomes nocturns més de dues vegades al mes. El FEV<sub>1</sub> o FEM estarà entre el 60 i el 80% del valor teòric, amb una variabilitat del 20-30%. En aquests casos, als beta-2-

agonistes d'acció curta a demanda s'afegeixen els corticosteroides inhalats, amb dosis inicials de 200-250 µg/12h de budesonida o beclometasona respectivament. Als casos que requereixin dosis d'esteroides inhalats superiors a 1000µg/dia o bé que presentin simptomatologia nocturna persistent, es pot afegir un broncodilatador d'acció perllongada (habitualment salmeterol a dosis de 50 µg/12h). Un cop aconseguida l'estabilització, s'anirà disminuint la dosi d'esteroides inhalats de forma progressiva.

### 1.3.2.3.- Asma greu.

Aquests pacients es caracteritzen clínicament per presentar símptomes diàriament, exacerbacions i símptomes nocturns freqüents, limitació de la seva capacitat física i hospitalitzacions per agudització l'any previ. L'estudi funcional mostrarà un FEV<sub>1</sub> o FEM inferior al 50% del teòric, amb una variabilitat superior al 30%. Pel que fa al tractament, aquest s'estratificarà en tres nivells:

1<sup>er</sup> ) S'iniciarà tractament amb corticoides inhalats junt amb el betamimètic inhalat a demanda. La dosi de corticoide inhalat es pot anar augmentant, si bé cal tenir en compte que a dosis superiors a 1 mg/dia poden presentar-se efectes secundaris a alguns pacients.

2<sup>er</sup> ) Si així no s'aconsegueix estabilitat de la malaltia, s'associarà un beta-mimètic de llarga durada al corticoide inhalat. També es pot associar teofil·lina oral.

3<sup>er</sup> ) Si persisteix simptomatologia que fins i tot pot arribar a limitar la vida del pacient, s'haurà d'afegir corticoteràpia oral. Els esteroides orals s'iniciaran a dosis de 32-60 mg/dia, mantenint-los preferentment en tandes de 8 dies. Si en intentar retirar-los es produeix deteriorament clínic, s'hauran de mantenir de manera perllongada, a les dosis mínimes possibles[8, 59].

Al següent quadre queda resumit de manera esquemàtica el tractament de l'asma segons el grau de severitat.

GRÀFIC 1.-Tractament de l'asma segons la severitat..

Tractament de l'asma segons la severitat			
Severitat de l'asma	Clinica prèvia al tractament	Funció pulmonar	Modificació recomanada
Asma lleu	Síntomes lleus < 2 vegades/setmana	FEV <sub>1</sub> o FEM > 80% del teòric	Beta-2-agonistes d'acció curta a demanda
	Síntomes nocturns < 2 vegades/mes	Variabilitat del FEM < 20%	
	Asimptomàtic entre les exacerbacions	Funció pulmonar basal normal	
Asma moderada	Síntomes > 1-2 vegades/setmana	FEV <sub>1</sub> o FEM 60-80% del teòric	Corticosteroides inhalats diaris (mometasona)
	Síntomes nocturns > 2 vegades/mes	Variabilitat del FEM 20-30%	
	Necessitat d'ús de beta-2-agonista d'acció curta quasi diària	Beta-2-agonista d'acció curta a demanda	Possibilitat d'ús de broncodilatadors d'acció perllongada (especialment en presència de símptomes nocturns)
Asma greu	Síntomes diaris	FEV <sub>1</sub> o FEM < 50% del teòric	Corticosteroides inhalats diaris a altes dosis
	Exacerbacions freqüents	Variabilitat del FEM > 30%	Broncodilatadors inhalats d'acció perllongada
	Síntomes nocturns freqüents		Teofil·lina o bromur d'ipratropi
	Capacitat física limitada		Tardes de corticosteroides sistèmics
	Hospitalitzacions per exacerbacions en l'any previ		
	Exacerbacions greus		

FIG. 1. Valor espèrit en el V-segona FEM Plus respiratori solució

## 1.4.-METOTREXATE.

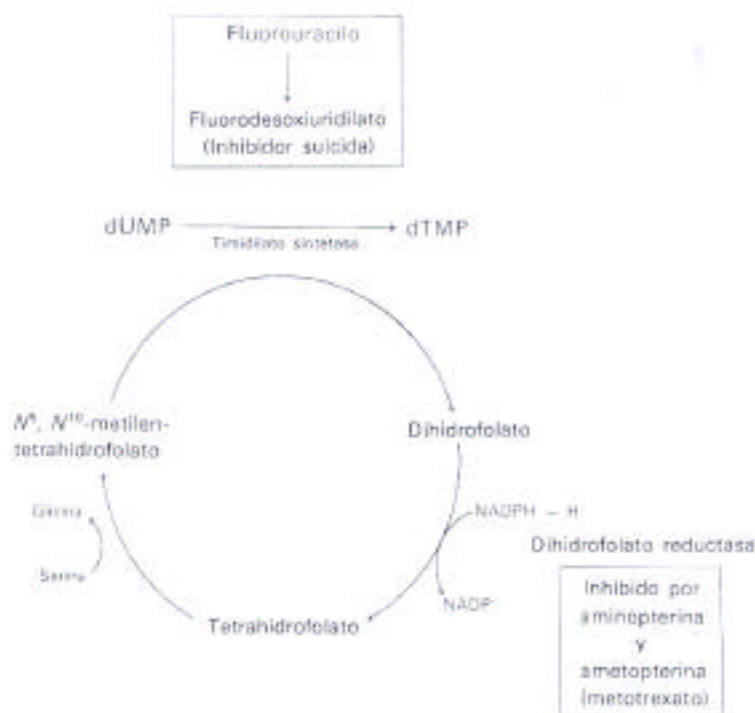
El metotrexate (àcid 4-amino-N<sup>10</sup>-metilpteròilglutàmic) és un anàleg de l'àcid fòlic i de l'aminopterina, l'antagonista de l'àcid fòlic utilitzat a partir de 1948 al tractament de la leucèmia aguda[124]. Ja al 1946, Angier i cols. van descriure la molècula de l'àcid pteròilglutàmic. L'aminopterina difereix de l'àcid fòlic per la substitució d'un grup hidroxil a la posició 4 de la porció pteridínica de la molècula per un grup amino. El metotrexate (MTX), a més, té un grup metil a la posició 10 de la porció acid 4-amino-benzoic de la molècula d'aminopterina. El descobriment de l'àcid fòlic i la seva importància en la hematopoesi va fer que es fessin diferents assaigs clínics en el tractament de tumors sòlids i processos mieloproliferatius.

### 1.4.1.-BIOQUÍMICA.

El DNA no conté uracil, sino timina, el seu anàleg metilat. Concretament, el desoxiuridilat es metila a desoxitimidilat mitjançant la *timidilat sintetasa*. El “donant” de metils d'aquesta reacció és un derivat del tetrahidrofolat que es forma a partir del dihidrofolat a través de la *dihidrofolat reductasa*. Dels diferents fàrmacs que interfereixen en aquesta cadena enzimàtica, els més importants són el fluorouracil i el MTX[124]. El fluorouracil, fàrmac utilitzat en teràpia anticancerosa, es converteix en fluorodesoxiuridilat, que inhibeix irreversiblement la *timidilat sintetasa*. Un segon punt d'intervenció és en la regeneració del tetrahidrofolat: l'aminopterina i l'ametopterina (sinònim del MTX) són anàlegs del dihidrofolat que produeixen una potent inhibició competitiva de la *dihidrofolat reductasa*[125]. La limitació de la síntesi de timidilat pel MTX altera la síntesi de DNA i és, probablement, el mecanisme decisiu pel qual produeix la mort cel·lular. L'àcid folínic (leucovorin) és capaç de restaurar la síntesi de timidina, purina i metionina en presència de MTX[124].

Al següent gràfic podem veure esquematitzada la biosíntesi de les purines i el punt d'actuació del MTX:

GRÀFIC 2.-Acció del MTX en el metabolisme del desoxitimidilat.



#### 1.4.2.-FARMACOCINÈTICA.

Els nivells plasmàtics de MTX tenen una clara correlació amb la toxicitat del fàrmac, però no amb la resposta clínica, el que ha impedit poder establir un marge terapèutic òptim. La biodisponibilitat del MTX després d'administrar-lo per via oral o intramuscular és alta, en comparació amb la intravenosa (entre el 70 i el 100%)[124]. Concretament, el pic de nivell sèric s'assoleix 1-2 hores després de l'administració oral i 30-60 minuts després de l'administració parenteral. Quan el fàrmac s'administra a dosis baixes, la major part s'excreta inalterada per la orina, i només quan s'administra a dosis altes serà valorable la seva metabolització hepàtica ( mitjançant els enzims aldehid oxidasa i poliglutam sintetasa) o a la flora intestinal (per acció de carboxipeptidases). Per tant, l'excreció renal és la principal via d'eliminació del MTX, per filtració glomerular i per secreció tubular. La secreció tubular és saturable, de tal manera que altres àcids orgànics (com els antiinflamatoris no esteroïdals) poden competir-hi. A més, quan s'administra a altes dosis, el propi fàrmac pot inhibir la seva secreció tubular, augmentant la vida mitjana plasmàtica (que, després de dosis baixes, és inferior a les 10 hores)[126].

S'han realitzat diversos estudis que analitzen la farmacocinètica del MTX a baixes dosis, fonamentalment a psoriasi, artritis reumatoide i polimiositis, mentre que n'hi ha pocs que ho analitzin a l'asma. A l'artritis reumatoide, per exemple, l'efecte clínic s'inicia a les 3-6 setmanes d'iniciar el tractament oral. El grup d'Erzurum i Szefer van publicar el 1992 un treball[127] quin objectiu era estudiar la farmacocinètica del MTX utilitzat a baixes dosis en el tractament de l'asma. Aquest estudi, que incloé un petit nombre de pacients (nou) apunta a les seves conclusions que hi ha una competició entre l'aclariment renal del MTX i el de la teofil·lina. Per tant, els pacients tractats amb MTX tindran més risc de presentar toxicitat per la teofil·lina, sobretot si els seus nivells plasmàtics estan a la banda alta del marge terapèutic.

#### 1.4.3.-UTILITAT CLÍNICA DEL METOTREXATE.

La relativament baixa toxicitat del MTX i el fet de disposar de l'àcid folínic (Leucovorin ) com a antídote han fet que s'hagi utilitzat abastament al tractament de diferents malalties: psoriasi, pemfigoide ampul·lar, artritis reumatoide, dermatomiositis, vasculitis cerebral, malaltia inflamàtoria intestinal, lupus eritematós sistèmic, hepatitis granulomatosa idiopàtica, esclerosi múltiple, cirrosi biliar primària, colangitis esclerosant, Malaltia de Reiter, sarcoidosi i panarteritis nodosa, fonamentalment. Ja al 1951 es va publicar el primer treball que suggeria la utilitat dels antagonistes de l'àcid fòlic a malalties no neoplàsiques com la psoriasi i l'artritis reumatoide[128]. L'experiència obtinguda amb els anys amb la utilització del MTX a les patologies citades ha permés utilitzar-lo a l'asma amb més seguretat –tant pel millor coneixement de la seva farmacocinètica com del seu perfil d'efectes secundaris- [129].

#### 1.4.4.-EFECTES SECUNDARIS.

Gairebé tota la informació de que disposem fent referència al perfil d'efectes secundaris del MTX a dosis baixes setmanals s'ha extret a partir d'estudis amb pacients amb artritis reumatoide i psoriasi. Molts d'aquests estudis inclouen un nombre elevat de pacients i un temps de seguiment llarg[130, 131].

Degut al seu ràpid recanvi cel·lular, son particularment susceptibles el sistema reticuloendotelial, la membrana basal de la pell, l'epiteli germinal i la mucosa gastrointestinal[124]. Les dosis de MTX utilitzades a malalties reumàtiques son relativament

petites en comparació amb les utilitzades per a malalties neoplàsiques. Conseqüentment, els efectes secundaris aguts solen ser lleus i reversibles, incloent: toxicitat medul·lar, estomatitis, malestar general, manifestacions gastrointestinals i alopecia. La presència d'alteració de la funció renal retarda l'excreció del MTX, el que pot afavorir l'aparició d'efectes indesitjables[132]. Per tant, caldrà avaluar estretament la funció renal tant abans com durant el tractament.

#### 1.4.4.1.-Toxicitat gastro-intestinal.

Els efectes indesitjables gastrointestinals que apareixen amb més freqüència associats al tractament amb MTX a dosis baixes administrades setmanalment són: anorèxia, vòmits, náusees i diarrea. Aquesta toxicitat es presenta fins al 10% dels tractats i apareix precoçment després de l'administració del fàrmac. Malgrat sol ser lleu, obliga a retirar el tractament fins a un 2,5 % dels pacients. Pel que fa a l'estomatitis, aquesta apareix a un 6% dels pacients, sovint entre el 1<sup>er</sup> i el 5<sup>e</sup> dia de tractament[130].

#### 1.4.4.2.-Toxicitat dermatològica.

Fonamentalment es presenta en forma d'hiperpigmentació, urticària, dermatitis exfoliativa (fins i tot s'ha descrit algun cas de necrolisi epidèrmica tòxica), fotosensibilitat i alopecia[130].

#### 1.4.4.3.-Toxicitat renal.

De la mateixa manera que la resta d'efectes secundaris, és rara a dosis baixes. A les dosis altes utilitzades en oncologia, pot produir lesió tubular per precipitació del fàrmac i els seus metabolits als túbuls. Això pot disminuir l'eliminació del fàrmac i, per tant, augmentar-ne els nivells plasmàtics i la toxicitat.

#### 1.4.4.4.-Toxicitat hematològica.

Es presenta al 3% dels pacients, sobretot en forma de leucopènia, essent l'anèmia i la trombopènia més rares. El MTX actua fonamentalment a la fase S de les cèl·lules en divisió, motiu pel qual la *stem cell* del moll d'os no s'afecta. No obstant, si

aquesta *stem cell* està activada (en cas d'infecció, per exemple), sí pot haver-hi toxicitat medul·lar. Altres factors que poden afavorir la toxicitat medul·lar, a part de les infeccions agudes, són: insuficiència renal, dèficit d'àcid fòlic i tractament concomitant amb fàrmacs inhibidors de l'excreció, com la probenecida.

#### 1.4.4.5.-Hepatotoxicitat.

La hipertransaminasèmia transitòria (que en ocasions es pot fer persistent) és probablement l'efecte secundari més freqüent. Alguns autors han suggerit que es podria prevenir amb leucovorin[132]. Es reconeix com a factors predisposants d'hepatotoxicitat per MTX: l'alcoholisme, l'obesitat, els HLA A8 i B8 i el tractament diari enlloc de setmanal[133]. La incidència de la cirrosi és molt variable segons les sèries, entre un 6% i un 20% dels pacients amb psoriasi tractats [134]. A una revisió publicada el 1985 de les biòpsies hepàtiques practicades a 210 pacients amb artritis reumatoide que havien rebut una dosi acumulada de MTX 1.5 g, es va veure que fins a un 77% dels pacients hi havia esteatosi i a un 35% fibrosi de baix grau, sense detectar-se cap cas de cirrosi[134, 135]. Encara que inicialment alguns autors van suggerir la realització de biòpsies hepàtiques seriades, actualment està discutida la seva pràctica si no hi ha cap dels factors de risc citats prèviament, i es recomana realitzar només anàlisis sanguínies seriades[136]. En conclusió, es recomana: evitar el consum d'alcohol, practicar biòpsia hepàtica basal als pacients que presentin factors de risc, monitoritzar les transaminases cada 4-8 setmanes, reduir la dosi de MTX si s'eleva les transaminases o baixa l'albumina sèrica, i realitzar biòpsia hepàtica si hi han alteracions de laboratori mantingudes durant un any.

#### 1.4.4.6.-Toxicitat reproductiva.

1.4.4.6.1.-Masculina: El MTX sembla tenir escassa influència a l'espermatogènesi, produint només en ocasions oligospermia reversible. Els nivells d'hormona luteinizant (LH) i hormona foliculestimulant (FSH) solen ser normals[137].

1.4.4.6.2.-Femenina: El MTX sembla tenir poca repercussió sobre la funció ovàrica. No s'ha observat major incidència de malformacions congènites a fills de dones tractades



prèviament amb MTX[130], sempre i quan s'hagi abandonat el tractament un mínim de 4 mesos abans de l'embaràs.

#### 1.4.4.7.-Teratogènesi.

El MTX pot produir malformacions fetals, fonamentalment si s'administra entre les 4 i les 12 setmanes de gestació -els antagonistes de l'àcid fòlic s'havien utilitzat per provocar avortaments-. Les alteracions que amb més freqüència es presenten son: malformacions esquelètiques, hidrocefàlia, fanadura palatina, mielomeningocele i anencefàlia[138]. Per tant, no s'haurà d'administrar MTX a dones fèrtils, a no ser que s'asseguri una contracepció segura. La literatura recomana retardar l'embaràs a dones sota tractament amb MTX fins a 4 mesos després d'acabar-lo. A més, els embarassos a pacients en tractament s'hauran de seguir estretament amb amniocentesis per a detectar precoçment malformacions i, si s'escau, interrompre la gestació[139].

#### 1.4.4.8.-Carcinogènesi.

Hi ha poca experiència sobre el possible augment d'incidència de malalties tumorals a pacients tractats amb MTX. Un estudi retrospectiu publicat el 1975 no mostrà diferències significatives pel que fa a la incidència de neoplàsies a 205 pacients amb psoriasi tractats amb MTX i seguits durant un promig de 2,7 anys[140], comparat amb una població de control ajustada per la edat.

#### 1.4.4.9.-Toxicitat pulmonar.

S'ha descrit toxicitat pulmonar, tant aguda com crònica, a pacients tractats amb MTX. Els primers casos es van descriure a nens afectes de leucèmies, que havien rebut altes dosis del fàrmac. Posteriorment es va descriure a pacients afectes de psoriasi i polimiositis[130, 141]. La pneumonitis per MTX pot aparèixer fins i tot setmanes abans que les manifestacions radiològiques. Els símptomes més freqüents son: dísnea, tos seca i febre. Analíticament, sol cursar amb hipoxèmia i eosinofília perifèrica (fins a un 50% dels casos). La radiografia de tòrax pot ser normal, però la presentació més freqüent és en forma d'infiltrats intersticials bilaterals i difusos. Més rarament, pot manifestar-se com a infiltrats alveolars, nòduls pulmonars, adenopaties hilars o

embassament pleural. La biòpsia pulmonar és compatible amb una reacció d'hipersensibilitat, i la rentada broncoalveolar sol mostrar augment del nombre total de limfòcits i augment de la ratio helper/supressors[142, 143]. Encara que no és un efecte clarament dosidepenent, és molt rar a dosis setmanals inferiors a 20 mg. El més freqüent és que el quadre remeti ràpidament en retirar el fàrmac, i els corticoides sembla que poden accelerar aquesta milloria. No obstant, les alteracions radiològiques i de les proves de funció pulmonar poden persistir crònicament.

Jones i cols, el 1991, van publicar el cas d'una pacient de 56 anys afecta d'artritis reumatoide severa que, després de 7 anys de tractament amb MTX va iniciar clínica d'asma. Aquest cas aïllat, i el fet que la rentada broncoalveolar mostri augment dels limfòcits recolzen la hipòtesi del mecanisme immunològic com a desencadenant[143, 144].

També hi ha descrit a la literatura un cas de pneumònia per *Pneumocystis carinii* a un pacient asmàtic corticodepenent tractat amb MTX[145].

#### 1.4.4.10.-Miscel·lània.

Altres efectes secundaris molt menys freqüents son: cefalea, acúfens, febre, ginecomàstia, dolors ossis, crisis de gota (a pacients amb hiperuricèmia), pericarditis i fenòmens trombòtics. A dosis altes, el MTX pot produir clínica neurològica, incloent: focalitats neurològiques, crisis comicials i encefalopatia.

Molt més rar és el cas d'un pacient amb asma corticodepenent que rebia tractament amb MTX a dosis baixes setmanals i que va presentar una infecció fatal per virus de la varicel·la[146].

#### 1.4.5.-INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES.

S'han descrit interaccions del MTX amb molts altres fàrmacs, sobretot antibiòtics i antiinflamatoris no esteroïdals. El cotrimoxazol pot augmentar la toxicitat del MTX perquè el trimetoprim també inhibeix la dihidrofolat reductasa. Els salicilats i el sulfafurazol augmenten els nivells de MTX lliure plasmàtic per desplaçament de la seva unió a proteïnes. A més, els salicilats, altres àcids orgànics i la penicil·lina disminueixen la secreció tubular de MTX. No obstant, a baixes dosis setmanals, aquestes interaccions semblen ser poc importants i només caldrà tenir especial cura si hi

ha alteració de la funció renal[124, 132]. La probenecida pot bloquejar la secreció tubular i, per tant, caldrà evitar la seva administració concomitantment al tractament amb MTX.

#### 1.4.6.-METOTREXATE I ÀCID FOLÍNIC.

S'han realitzat diversos estudis amb l'objectiu de determinar si l'administració d'àcid fòlic o folínic pot ser beneficiosa per disminuir la incidència d'efectes indesitjables (sobretot gastrointestinals i hematològics), amb el mínim decrement possible del benefici terapèutic[147]. Alguns autors han suggerit utilitzar Leucovorin de rescat quan s'administren altes dosis de MTX (superiors a 50 mg/ m<sup>2</sup>), no considerant-se necessària la seva administració quan s'utilitzen dosis baixes (inferiors a 50 mg/m<sup>2</sup>) o setmanalment (com és el cas de les malalties inflamàtores i l'asma)[148, 149]. Recentment s'ha publicat una exhaustiva revisió de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* quin objectiu és avaluar la utilitat de l'àcid fòlic o folínic per reduir els efectes secundaris a pacients amb artritis reumatoide tractats amb MTX. Aquesta revisió suggereix que l'àcid fòlic a dosis baixes (5 mg setmanals) redueix significativament (fins a un 80%) la toxicitat digestiva. No detecten, en canvi, avantatges amb dosis més altes d'àcid fòlic, i no troben justificat utilitzar àcid folínic en lloc del fòlic, pel major cost econòmic que representa[150].

#### 1.5.-ASMA CORTICODPENENT I METOTREXATE.

Tal com ha quedat exposat als capítols previs, des de fa molts anys s'han anat provant diversos antiinflamatoris sistèmics (sals d'or, ciclosporina, troleandomicina i metotrexate) a múltiples malalties inflamàtores cròniques -com l'artritis reumatoide ó la psoriasi, de la fisiopatologia de les quals tenim un millor coneixement que en el cas de l'asma-, sempre amb la intenció de reduir la dosi d'esteroides que rep el pacient. Per analogia, aquests fàrmacs també s'han intentat utilitzar a l'asma, essent el MTX el darrer en haver-se assajat.

A continuació es revisen els treballs més rellevants publicats fins a l'actualitat, originals i de revisió, sobre la utilitat del MTX com a agent estalviador d'esteroides a l'asma corticodepenent. En segon lloc, presentarem els resultats obtinguts pel nostre

grup de treball a diferents estudis no randomitzats utilitzant aquest fàrmac a l'asma corticodepenent.

### 1.5.1.-EXPERIÈNCIA PRÈVIA A LA LITERATURA.

#### 1.5.1.1.-Originals.

Mullarkey i cols. [151] van publicar, ja al 1986, un dels primers estudis en que es va poder observar el possible efecte beneficiós del MTX al tractament de l'asma. Concretament, van aconseguir disminuir la dosi de corticoides orals administrats pel tractament d'artritis psoriàsica a una pacient que a més era asmàtica corticodepenent, en administrar concomitantment dosis baixes de MTX, sense perdre el control de la malaltia respiratòria. A continuació, van afegir MTX a 5 pacients asmàtics corticodepenents que presentaven simptomatologia cushingoide, aconseguint a tots ells reduir de manera significativa la dosi d'esteroides que prenien, sense efectes indesitjables importants. Els autors van concloure que el MTX semblava útil com a estalviador d'esteroides a asmàtics corticodepenents, però que caldria demostrar-ho a estudis randomitzats i més perllongats.

Aquest mateix grup [152], dos anys després, va publicar el primer assaig clínic controlat utilitzant MTX a dosis baixes com a agent estalviador d'esteroides a l'asma bronquial corticodepenent. Es tracta d'un estudi randomitzat, a doble cec, controlat amb placebo, creuat, de 24 setmanes de durada (2 períodes de 12 setmanes de tractament cadascun), en que van incloure 22 pacients que requerien almenys 10 mg diaris de prednisona per mantenir un FEV<sub>1</sub> com a mínim del 70% del seu valor teòric. Els pacients es randomitzaven a l'inici de l'estudi a rebre MTX (15 mg setmanals, en 3 dosis de 5 mg cada 12 hores un cop a la setmana) o placebo. A les 12 setmanes es feia el creuament. Dels 24 pacients inclosos, 14 van acabar l'estudi i són els que es van analitzar. L'anàlisi es realitzava a les 8 últimes setmanes de cada període de tractament. El resultat més significatiu va ser que la dosi mitjana de prednisona durant el període de tractament amb placebo (183 mg setmanals) es va reduir a 116 mg setmanals durant el període de tractament amb metotrexate (el que representa una reducció del 36%, estadísticament significativa, amb  $p=0,01$ ), sense deteriorament en el funcionalisme respiratori. Pel que fa als efectes indesitjables, 3 pacients van presentar nàusees, un rash pruriginós i un altre hipertransaminasèmia. No obstant, és un estudi a curt termini, que

inclou un nombre petit de pacients, i que no té un període previ d'intent de disminució de la dosi d'esteroides.

Novament Mullarkey i cols.[153], el 1990, van publicar un estudi prospectiu, obert, dissenyat per a avaluar la seguretat i l'eficàcia a llarg termini del MTX a baixes dosis com a estalviador de corticoides a asmàtics corticodepenents. Es van incloure inicialment 31 pacients, dels quals 6 van abandonar. S'administrava a cada pacient 7,5 mg setmanals a la primera dosi i, si la tolerància era bona, s'administrava 15 mg/setmana. Un cop va ser possible determinar nivells plasmàtics del fàrmac -i en un intent d'evitar la intolerància digestiva- es va passar a via intramuscular, rebent els pacients una dosi que oscil·lava entre 15 i 50 mg/setmana. Dels 25 pacients que van completar el protocol, 15 van poder abandonar els esteroides totalment i 9 van baixar la dosi a menys de la meitat de la inicial. Es va aconseguir reduir la dosi mitjana de corticoides de 26,9 mg/dia de prednisona a 6,3 mg/dia. Els pacients van presentar una milloria estadísticament significativa en relació als símptomes (tos, sibilants i despertar a la nit). Pel que fa als efectes secundaris, 11 pacients van presentar hipertransaminasèmia lleu (en cap cas superior a tres vegades el valor normal), que a 9 va ser transitòria i a 2 permanent; 5 pacients van presentar nàusees, 2 rash, 1 estomatitis i 3 caiguda de cabell. Pel que fa al funcionalisme respiratori, es va apreciar una tendència a augmentar el FEV<sub>1</sub>. Malgrat el disseny d'aquest estudi fa difícil extreure conclusions (per tractar-se d'un estudi obert), les dades suggereixen que el tractament amb MTX, a més de disminuir la dosi de corticoides, també permet millorar el control de l'asma. En segon lloc, conclouen que el MTX és efectiu i segur utilitzat a llarg termini com a estabilitzadors de la malaltia a pacients amb asma severa.

El mateix any 1990, Shiner i cols.[154] van publicar a *The Lancet* un estudi randomitzat, a doble cec, controlat amb placebo i paral·lel. A aquest estudi, que comprenia 4 setmanes de *run in*, 24 setmanes de tractament i 10 setmanes de *run out*, 69 pacients es randomitzaven a rebre tractament amb MTX (a dosis de 15 mg/setmana) o placebo durant 24 setmanes. Analitzant els 60 pacients que van concloure el protocol, s'observa que a les 12 setmanes de tractament s'aconseguia disminuir la dosi de corticoides en un 16% (sense diferències entre els dos grups). Per contra, a les 24 setmanes de tractament, els pacients que rebien tractament havien disminuït la dosi de corticoides en un 50% de la basal, per un 14% al grup placebo (P<0.005). Finalment, examinant novament els pacients 10 setmanes després d'aturar el tractament, es veia que havien tornat a una dosi de corticoides que corresponia aproximadament al 90% de

la inicial. Els efectes secundaris foren lleus, fonamentalment en forma d'alteració de la biologia hepàtica (a 12 dels 38 pacients, però només en 3 casos es va haver de retirar la medicació) i simptomatologia gastrointestinal. Aquest efectes indesitjables es presentaren sobretot a pacients amb insuficiència renal, enolisme actiu o obesitat associada a diabetis mellitus. Els autors conclouen que el MTX és efectiu com a estalviador de corticoides, però aquest efecte no és significatiu fins a la dotzena setmana de tractament. Els resultats d'aquest estudi venen a reforçar la potencial eficàcia del MTX en el tractament de l'asma però mantenen la incògnita de quant de temps s'ha de perllongar el tractament. En segon lloc, l'estudi mostra que el MTX té una potencial hepatotoxicitat gens despreciable.

Dyer i cols.[155] van publicar el 1991 els resultats d'un nou estudi randomitzat, a doble cec, controlat amb placebo, creuat. Durant el protocol d'estudi, de 31 setmanes de durada, i després de 3 setmanes de disminució dels esteroides, els 12 pacients inclosos feien 12 setmanes de tractament amb MTX (15 mg/setmana) o placebo, seguidament 4 setmanes de *wash out* i, finalment, 12 setmanes de tractament a l'altra branca del protocol. Analitzant els 10 pacients que van acabar l'estudi, van veure que als pacients tractats amb MTX s'aconseguia disminuir la dosi d'esteroides en un 30% (per un 8.8% al grup placebo), sense deteriorament simptomàtic ni espiromètric i sense efectes indesitjables destacables. Encara que els resultats d'aquest estudi també apunten cap a un efecte beneficiós del MTX, s'han d'interpretar amb cura pel baix nombre de pacients inclosos.

Erzurum i cols.[156] van publicar el 1991 un estudi que, a diferència dels realitzats prèviament, no va trobar benefici amb el tractament amb MTX. Es tracta d'un estudi de disseny complexe, paral·lel, a doble cec, controlat amb placebo, de 13 setmanes de durada, estructurades en tres etapes: una setmana de *run in*, 12 setmanes de tractament i les últimes 6 setmanes de descens de la dosi d'esteroides). Els 19 pacients inclosos (17 dels quals van concloure l'estudi) rebien placebo intramuscular o bé MTX (a dosis de 5 mg la primera setmana, 10 mg la segona setmana i 15 mg setmanals fins al final). Es va observar un descens dels requeriments d'esteroides d'un 40% als dos grups, sense diferències significatives entre ambdòs. Posteriorment, els pacients que havien rebut MTX i els que no havien aconseguit disminuir la dosi d'esteroides del grup placebo, eren inclosos a un estudi obert amb MTX. Malgrat seguiment d'un any i dosis altes de MTX (fins a 30 mg setmanals), no es va trobar benefici significatiu del MTX al control de l'asma. Els resultats suggereixen una molt menor toxicitat, sobretot

gastrointestinal, amb el tractament amb MTX intramuscular. Aquest estudi, si bé és metodològicament correcte, té un tamany mostral petit, el que relativitza la importància dels resultats obtinguts.

Trigg i cols.[157] van publicar el 1993 un nou estudi randomitzat, a doble cec, controlat amb placebo, creuat, de 24 setmanes de durada. A l'estudi es van incloure 18 pacients (dels quals van acabar el protocol 12), que rebien MTX a dosis de 7,5 mg la primera setmana, 15 mg la segona setmana i, si ho toleraven, 30 mg setmanals fins al final. No van detectar diferències significatives en la dosi de corticoides que rebien els pacients al final del tractament entre els dos grups. La incidència d'efectes indesitjables va ser alta, probablement per les altes dosis administrades.

Taylor i cols van publicar, també el 1993[158], un estudi randomitzat, controlat amb placebo, creuat, amb dos períodes de tractament de 24 setmanes cadascun. El treball inclou 11 pacients –dos no van acabar l'estudi-, que havien rebut esteroides orals entre 2 i 28 anys, amb una dosi mitjana inicial de 16,1 mg/d. Els pacients eren randomitzats a rebre 15 mg setmanals de MTX o bé placebo. Al final de l'estudi, s'aconseguia baixar la dosi d'esteroides a ambdós grups, sense diferències significatives entre ells. Si bé és un estudi llarg, inclou un nombre de pacients petit, el que fa que s'hagi d'interpretar amb prudència el fracàs del MTX com a estalviador d'esteroides observat[159].

Coffey i cols. van publicar a *Chest* el 1994[160] un altre assaig randomitzat, a doble cec, creuat i controlat amb placebo, en que es van incloure 11 pacients. L'estudi constava de 4-10 setmanes de període de *run in* i després dues fases de tractament de 12 setmanes cadascuna, en que els pacients rebien 15 mg setmanals de MTX o placebo. A aquest estudi van veure una disminució significativa de la dosi d'esteroides al final del protocol, però sense diferències significatives entre els dos grups. Per tant, conclouen que el MTX a dosis baixes no és útil com a estalviador d'esteroides a asmàtics corticodepenents i que, en tot cas, només un petit grup de pacients es podria beneficiar d'aquest tractament.

Stewart i cols.[161], van publicar el 1994 un estudi randomitzat, a doble cec, controlat amb placebo i creuat, en que 24 pacients eren randomitzats a rebre MTX (15 mg setmanals) o placebo. La durada de l'estudi fou de 33 setmanes. Analitzant els 21 pacients que van acabar l'estudi, veien que s'aconseguia reduir la dosi d'esteroides en un 14,2% durant el període de tractament amb MTX ( $p=0,04$ ), així com una milloria significativa pel que fa als símptomes; tot això sense empitjorament de la funció

respiratòria (fins i tot detectaven un augment no significatiu del FEV<sub>1</sub>) ni efectes indesitjables importants.

També l'any 1994, Shiner[162] i el seu grup van publicar un estudi prospectiu que, si bé no és randomitzat, és el que té el temps de seguiment més llarg dels publicats fins ara. Es tracta d'un estudi prospectiu no controlat en que 21 pacients asmàtics corticodepenents van ser tractats amb 15 mg setmanals de MTX durant 14,7 mesos de mitjana. Al final de l'estudi van veure que 13 pacients van poder abandonar la corticoteràpia sistèmica, 4 pacients van reduir la dosi d'esteroides que prenen més d'un 50% i 4 pacients la van reduir en menys d'un 50%. Pel que fa als efectes secundaris, hi van haver alguns casos de toxicitat gastrointestinal que es van resoldre en passar a via intramuscular, així com hipertransaminasèmia lleu a alguns pacients que no va obligar a retirar el fàrmac. Els autors conclouen que el MTX és un fàrmac segur i eficaç com a estalviador d'esteroides a pacients asmàtics corticodepenents quan es pren en períodes llargs de temps. Llògicament, el fet que no sigui randomitzat amb placebo fa que els resultats d'aquest estudi s'hagin d'interpretar amb cura.

Un estudi posterior, publicat per Kanzow i cols. el 1995 [163] va demostrar només un efecte beneficiós marginal del MTX al tractament de pacients asmàtics corticodepenents, doncs aconseguen una mínima reducció en la dosi d'esteroides. Concretament, 24 pacients van ser randomitzats a rebre placebo o bé 15 mg setmanals de MTX (després d'un període de *run in* de 3 setmanes), tractament que seguirien durant 16 setmanes. Entre les setmanes 9 i 16 de tractament aconseguen disminuir la dosi d'esteroides en un 24% al grup tractat amb MTX, per un 5% al grup placebo. No obstant, als 2 mesos de *run out*, els pacients tractats amb placebo requerien dosis significativament més baixes d'esteroides orals en relació a les que rebien al període de *run in*. Al grup tractat amb MTX, en canvi, no s'observà aquest efecte. Els autors conclouen que aquestes dades no recolzen l'ús de MTX en tractaments curts com a estalviador d'esteroides. Els resultats d'aquest estudi s'han d'interpretar amb cura, donat el curt temps de seguiment.

L'assaig més recentment publicat el van dur a terme Hedman i cols. el 1996[164]. Aquest estudi, també randomitzat, a doble cec, controlat amb placebo i creuat, comprenia 2 setmanes de període de *run in* i dos períodes de 12 setmanes de tractament cadascun, en que els pacients rebien 15 mg setmanals de MTX o placebo. Dels 13 pacients inclosos inicialment, 12 van completar l'estudi. A l'estudi s'obté una reducció de la dosi d'esteroides d'un 38% amb el tractament amb MTX, mentre que al



grup placebo hi ha fins i tot un increment en els requeriments d'esteroides (d'un 17% aproximadament). Per tant, els autors conclouen que el MTX ajuda a reduir significativament la dosi d'esteroides ( $P < 0,05$ ).

#### 1.5.1.2.- Metaanàlisi i revisions.

Marin i cols.[165] van publicar a *Chest* el 1997 un metaanàlisi quins objectiu eren: determinar si el tractament amb MTX a dosis baixes permet disminuir la dosi de corticoides sistèmics que reben els pacients, valorar si amb el MTX augmenten o disminueixen els efectes secundaris en comparació amb els esteroides sols, i valorar l'evolució del funcionalisme respiratori. Les característiques principals dels estudis inclosos (11 en total) son: tots menys un inclouen un nombre de pacients petit (inferior ó igual a 21), les pautes de tractament són curtes (a la majoria no superen els 4 mesos), les dosis de MTX utilitzades són de 15 mg/setmana com a mínim i, per últim, 6 dels 11 estudis considerats conclouen que el MTX no té efecte estalviador de corticoides. Les conclusions més importants d'aquest metaanàlisi son: 1) el MTX té un efecte estalviador de corticoides estadísticament significatiu quan s'utilitza al tractament de pacients amb asma corticodepenent. El descens global en la dosi de corticoides que s'obté és del 23,7% -la dosi basal mitjana de 18,4 mg/dia de prednisona o prednisolona baixava 4.37 mg/dia-, 2) malauradament, al grup de pacients que rebien dosis d'esteroides més altes (en qui el descens en la dosi tindria una potencial rellevància més gran) és on s'obté un menor efecte amb el tractament amb metotrexate, 3) només els estudis el disseny dels quals no contemplava període de *run in* son els que no aconseguen demostrar un efecte significatiu del MTX com a estalviador d'esteroides.

Aaron i cols. [168] van publicar el 1998 un altre metaanàlisi dels estudis randomitzats, doble cec i controlats amb placebo publicats fins aleshores amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia del MTX com a estalviador d'esteroides a pacients asmàtics corticodepenents i estimar la magnitud d'aquest efecte. L'anàlisi es fa sobre 12 estudis, amb un total de 250 pacients. Els resultats més significatius de l'estudi van ser: 1) van sortir dels diferents estudis 15 pacients del grup placebo i 14 del grup tractat amb MTX, 2) onze dels 14 pacients del grup tractat que van deixar l'estudi ho van fer per efectes secundaris -5 per intolerància digestiva, 4 per alteració de la biologia hepàtica i 2 per pneumònia, 3) a 11 dels 12 estudis es recollien efectes secundaris; tant els símptomes digestius menors (nàusees, vòmits, diarrea o dolor abdominal) com l'alteració de la

biologia hepàtica eren significativament més freqüents al grup que rebia MTX que al que rebia placebo, 4) pel que fa als efectes secundaris greus, hi va haver 2 casos de pneumònia i un de toxicitat hepàtica greus al grup tractat amb MTX, 5) comparat amb el placebo, l'ús de MTX s'associa amb un increment mitjà en el FEV<sub>1</sub> del 6%, 6) comparat amb el placebo, el MTX permet reduir de manera significativa la dosi de corticoides orals que reben els pacients un promig de 3,3 mg/dia, el que representa un 18% (concretament, de 17,9 mg/dia a 14,6 mg/dia). Els autors conclouen que el MTX permet una mínim descens en la dosi d'esteroides; per tant, caldrà sospesar acuradament aquest petit benefici amb els potencials efectes indesitjables que poden aparèixer en relació al tractament. Els autors es qüestionen també quina traducció clínica pot tenir baixar la dosi de corticoides de 17,9 a 14,6 mg/dia. Comparat amb el metaanàlisi publicat per Marin i cols. [165], l'estalvi d'esteroides obtingut és una mica inferior (uns 4,3 mg/dia al previ per 3,3 mg/dia al d'Aaron i cols).

Recentment, la *Cochrane Library* [159] ha publicat una revisió sistemàtica sobre el paper del MTX com a estalviador d'esteroides a l'asma corticodepenent. Aquesta revisió inclou 10 assaigs clínics controlats, amb un total de 186 pacients que havien acabat els estudis. Donat que es consideraven estudis paral·lels i estudis creuats, els analitzaven per separat. Després d'una anàlisi acurada, els autors conclouen que: 1) sembla haver-hi un petit estalvi de corticoides amb MTX (concretament, descens d'uns 4,1 mg/dia als estudis en paral·lel i 2,9 mg/dia als creuats), però amb una incidència d'efectes secundaris gens despreciable, sobretot gastrointestinals, hepàtics i hematològics, 2) no sembla haver-hi milloria significativa en la funció pulmonar ni disminució en la hiperreactivitat, 3) de moment, no és possible identificar quins pacients es beneficiarien més del tractament amb MTX, 4) el màxim benefici del MTX s'obté a partir dels 3 mesos de tractament, 5) no queda clar si la disminució en la dosi d'esteroides obtinguda és clínicament rellevant, és a dir, si disminuirà els efectes secundaris derivats de la corticoteràpia, ni quant temps pot trigar aquest "benefici" en posar-se de manifest, 6) el benefici obtingut pot desaparèixer en retirar el MTX, 7) caldrà un seguiment acurat dels pacients tractats amb MTX per detectar els possible efectes secundaris. A partir d'aquests resultats, els autors afirmen que no es pot concloure que el MTX sigui beneficiós a tots els asmàtics corticodepenents, i que caldrà més assaigs clínics controlats, amb major nombre de pacients, amb període d'estabilització previ, període de *run in* i període de seguiment que duri anys. Els

resultats d'aquest estudi difereixen lleugerament dels previs pel fet que separa els estudis segons estiguin dissenyats en paral·lel o bé siguin creuats.

#### 1.5.2.-EXPERIÈNCIA PRÈVIA DEL NOSTRE GRUP.

Al 1992, sensibilitzats tant per l'alta prevalença d'asma detectada[21] a la nostra àrea de referència com per l'alta morbiditat i mortalitat dels asmàtics corticodepenents vam iniciar un estudi observacional els primers resultats del qual van ser publicats el 1994 en forma d'abstract a *Chest* [166]. Aquest estudi preliminar, en que a 5 pacients asmàtics corticodepenents s'administrava 10 mg de MTX setmanalment, va permetre extreure dues conclusions importants:

- en primer lloc, que només pel fet de seguir de manera molt acurada els pacients ja s'aconsegueix disminuir la dosi d'esteroides;
- en segon lloc, que dosis de MTX inferiors a les utilitzades a la majoria dels estudis publicats a la literatura permetrien, al menys en el grup estudiat, disminuir la dosi d'esteroides fins a un 50%, fet que de ben segur influeix en la incidència d'efectes secundaris.

Posteriorment, el 1999 vàrem publicar un segon estudi observacional i prospectiu[167]. A aquest estudi, 7 pacients adults i un pediàtric, previ període d'estabilització de 3 mesos, rebien MTX durant 6 mesos (10 mg/setmana els pacients adults i 15 mg/setmana el pacient pediàtric), aconseguint-se una reducció del 50% en la dosi de corticoides.

Aquests resultats, juntament amb els resultats que han estat publicats a la literatura, ens van motivar a dur a terme un estudi ampli i randomitzat amb placebo.

A la següent taula queden recollits, de manera esquemàtica, els diferents estudis citats i les seves característiques (metodològiques i de resultats) principals.

TAULA 1.-Resum dels estudis clínics amb MTX a pacients asmàtics corticodepenents.

ESTUDI	DISSENY	NºPACIENTS	TEMPS	DOSI SETMANAL MTX (mg/setmana)	RESULTATS
[151]	O	6	11,7 m (6-19 m)	12,5 (7,5-15) vo	Disminució de la dosi de PDN a 5 dels 6 p
[152]	R,DC,CP,C	14	24 s	15 vo	Disminució mitjana de la dosi de PDN en un 36% al grup tractat amb MTX
[153]	O	25	22,8 m (18-28)	15 mg vo/s i després 15-50 im	A 24 p. Es va baixar la dosi de PDN > 50%, 15 p van poder deixar els esteroides
[154]	R,DC,CP	60	24 s	15 vo	Disminució del 50% en la dosi de PDN als tractats amb MTX
[155]	R,DC,CP,C	10	24 s	15 vo	Disminució del 30% en la dosi de PDN als tractats amb MTX
[156]	R,DC,CP	17	13 s	1s 5 mg im, 1s 10 mg im, seguir amb 15 mg im fins al final	Es redueix esteroides en un 40% al grup MTX i al placebo, sense diferències significatives entre els dos
[157]	R,DC,CP,C	12	24 s	1s 7.5 mg vo, 1s 15 mg vo, seguir 30 mg vo	No diferències entre MTX i placebo. Alta incidència d'efectes indesitjables.
[160]	R,DC,CP,C	11	12 s	15 mg vo	No diferències significatives entre MTX i placebo.
[161]	R,DC,CP,C	21	33 s	15 mg vo	Disminució de la dosi d'esteroides en un 14,2% (p<0,05)
[163]	R,DC,CP	21	16 s	15 mg vo	No diferències entre els dos grups
[164]	R,DC,CP,C	12	12 s	15 mg vo	Disminució del 38% en la dosi d'esteroides amb MTX (p<0,05)
[165]	M 11 estudis	194	≤ 3-6 m	15 mg (un p 30)	Disminució global d'esteroides del 23,7% (4,37 mg/d)
[168]	M 12 estudis	250	12-26 s	15 mg (un p 30)	Disminució global d'esteroides del 18,2% (3,3mg/dia)
[159]	M 10 estudis	186	Majoria ≤ 16 s	15 mg (un p 30)	Disminució 14,1 mg/d a estudis paral·lels i 2,9 mg/d a creuats, amb toxicitat no despreciable
[167]	Obs, P	7 adults, 1 pediàtric	7,3 ± 3,4m	10 mg als adults 15 mg al p pediàtric	Disminució de la dosi de corticoides en un 50%
[158]	R,DC,CP,C	11	2 períodes de 24s	15 mg vo	Descens global PDN, sense diferències entre els dos grups

O: obert; R: randomitzat; DC: doble cec; CP: controlat amb placebo; C: creuat; M: metaanàlisi; m: mesos; s: setmanes; im: via intramuscular; vo: via oral; PDN: prednisona; p: pacients; d:dia; Obs:observacional, P: prospectiu.

## 1.6.-OSTEOPOROSI.

### 1.6.1.-CONCEPTE.

L'osteoporosi (OP) es caracteritza per disminució de la massa òssia i deteriorament de la microarquitectura del teixit ossi, el que condueix a un augment de la fragilitat òssia i, per tant, del risc de fractura[169, 170]. S'han elaborat diferents definicions, algunes fent referència exclusivament a paràmetres densitomètrics i altres incloent només pacients que han presentat ja fractures òssies. Malgrat les fractures sovint son el resultat de l'OP, aixó no vol dir que la presència de fractures hagi de ser necessària pel diagnòstic. La raó d'utilitzar la densitat mineral òssia (DMO) per definir l'OP és que els pacients amb antecedent de fractura son només una petita proporció dels que en tenen risc. Segons els criteris diagnòstics proposats per la OMS d'osteoporosi a dones adultes basant-se en criteris densitomètrics, es poden establir una sèrie de definicions[171]: 1) Es considerarà *normal* un valor de DMO no més d'una desviació estàndard per sota del valor promig dels adults joves. 2) *Osteopènia* es defineix com una DMO a anca, columna vertebral o avantbraç distal entre 1 i 2,5 desviacions estàndard per sota de la mitjana a adults joves (de 30-40 anys). 3) L'*osteoporosi* és defineix per una DMO més de 2,5 desviacions estàndard per sota de la mitjana d'adults joves. 4) Es defineix com a *osteoporosi severa* un valor de DMO més de dues desviacions estàndard per sota del promig d'adults joves en presència d'una o més fractures. De moment, no hi ha dades suficients per a aplicar aquests criteris a homes i a adults joves que encara no hagin acabat el període de creixement[172].

El fet de definir l'OP en termes densitomètrics té diferents avantatges: és un mètode fàcil i no invasiu; una baixa DMO tradueix específicament una resistència disminuïda de l'os (la presència de fractures no ho indica necessàriament); els tractaments per a l'OP estan dissenyats per a intervenir en la DMO; la mesura de la DMO es pot utilitzar per a identificar els pacients amb risc abans que les fractures apareguin, i pot ser útil per monitoritzar l'efectivitat del tractament[170].

Malgrat l'OP és freqüent a la gent gran i que les conseqüències de les fractures sovint son greus, només un 15-20% de dones en risc reben tractament preventiu. Per tant, si bé és important tractar l'OP establerta (després que s'hagin produït ja fractures) per prevenir l'aparició de noves fractures, és molt més efectiu realitzar una intervenció precoç.

### 1.6.2-INCIDÈNCIA I PREVALENÇA.

Hi ha una gran variabilitat en els dos paràmetres segons si ens fixem en la DMO o en l'aparició de fractures. Si ens centrem en la DMO, podem dir que aproximadament un 15% d'adults joves tenen, per definició, osteopènia (entre 1 i 2,5 desviacions estàndard per sota de la mitjana), i només al voltant d'un 6% tenen osteoporosi. Amb el pas dels anys hi ha una progressiva pèrdua de DMO, de manera que només 1 de cada 9 dones nord-americanes amb edat compresa entre els 60 i els 70 anys té DMO normal, i un terç tenen osteoporosi (més de 2,5 DMO per sota de la mitjana dels adults joves, amb o sense fractures). Finalment, si estudiem les dones de més de 80 anys, gairebé el 70% tenen OP[170]. Basant-nos en aquests estudis, prop del 54% de dones postmenopàusiques blanques nord-americanes (uns 16,8 milions) tindran osteopènia, i un altre 30% tindran OP (9,4 milions). Pel que fa a les fractures, es pot dir que la majoria de fractures a gent gran són degudes a traumatismes moderats, encara que la resistència de l'os sigui normal. Si a això s'hi afageix una DMO disminuïda, el risc de fractura davant mínims traumatismes es fa encara més gran. La incidència de fractures d'anca augmenta exponencialment amb l'edat a partir dels 50 anys. Als Estats Units, la incidència de fractura d'anca a dones augmenta de 2 per 1.000 pacients-any als 65 anys fins a 30 per 1.000 pacients-any als 85 anys. Pel que fa a la columna vertebral, és el lloc més freqüent de fractures atribuïdes a OP. Només una tercera part de les fractures vertebrals es diagnostiquen clínicament. De la mateixa manera que amb les fractures d'anca, la incidència de les fractures vertebrals és gairebé nul·la per sota dels 50 anys, i augmenta exponencialment amb l'edat. Així, la incidència oscil·la entre l'1% per any entre els 50 i els 60 anys, fins al 3,8% per any per sobre dels 85 anys[173].

### 1.6.3.-FACTORS DE RISC.

S'han descrit diferents factors de risc:

#### 1.6.3.1.-Densitat Mineral Ossia (DMO).

És, probablement, el més útil per a estratificar la població segons el risc de fractura. És una mesura segura, no invasiva i amb prou reproductibilitat com per ser utilitzada per a monitoritzar els canvis amb el temps[174].

#### 1.6.3.2.-Fractures prèvies.

L'antecedent de fractures prèvies és un potent indicador de risc augmentat de futures fractures. Així, entre les dones de més de 80 anys que han patit fractura de canell, el 30% patiran posteriorment fractura d'anca[175].

#### 1.6.3.3-Sexe, edat i tractament substitutiu amb estrògens.

Nombrosos estudis han demostrat que el dèficit d'estrògens degut a la menopausa (natural o quirúrgica), la retirada del tractament hormonal substitutiu, o trastorns ovulatoris entre dones premenopàusiques es tradueix en una pèrdua accelerada de DMO[170, 176].

A la pèrdua òssia induïda pel dèficit d'estrògens s'hi afegeix la pèrdua progressiva relacionada amb la edat. Així, la DMO de les dones durant els primers cinc anys després de la menopausa disminueix un 1-2% per any, el doble que en els homes de la mateixa edat. Alguns estudis han vist que la pèrdua òssia es manté o fins i tot s'accelera a partir dels 70 anys tant a homes com a dones, possiblement degut a un deteriorament de l'estat de salut i a una reducció de l'activitat física, entre altres factors[170]. Sembla que el tractament substitutiu amb estrògens durant 6 o més anys comporta valors de DMO un 10% més alt en dones tractades que en dones no tractades, i redueix la incidència de fractures d'anca fins a un 50%[177].

#### 1.6.3.4-Dieta, tabac i alcohol.

La majoria d'estudis demostren que una ingesta adequada de calci i vitamina D s'associa a menors taxes de pèrdua òssia i menor incidència de fractures. Un estudi prospectiu realitzat al nord-est d'Estats Units amb dones postmenopàusiques observà un descens de la DMO durant els mesos compresos entre desembre i juny. Aquest descens estacional es va eliminar quan es donaven suplementes de vitamina D, el que suggereix que la baixa exposició solar durant l'hivern pot portar a dèficit d'aquesta vitamina[178]. L'efecte de calci, vitamina D i altres nutrients pot ser més important durant el creixement i el desenvolupament, però s'ha de considerar a totes les edats. Alguns treballs han demostrat que el consum de cafeïna està associat amb baixa DMO i augment del risc de fractures, probablement degut a un augment de la calciúria[179]. Una dieta amb excés de sodi també pot contribuir a perdre os per l'obligada pèrdua renal de calci quan s'excreta el sodi[180]. Un consum d'alcohol excessiu és un potent factor de risc tant per a pèrdua óssia com per a presentar fractures. No obstant, els estudis amb consum moderat d'alcohol han estat inconsistents. Part de l'efecte de l'alcohol en el risc de fractures pot ser degut a un increment de les caigudes en alguns pacients i/o malalties hepàtiques. Si bé alguns estudis han vist que el tabac està associat amb augment de la taxa de pèrdua óssia, pitjor funció física i augment de les fractures, d'altres no han trobat aquesta associació estadísticament significativa.

#### 1.6.3.5.-Inactivitat física i immobilització.

La immobilització és un potent factor de risc per a la pèrdua òssia, havent-se observat descensos de la DMO de més del 40% després de períodes d'immobilització perllongada. Tanmateix, l'activitat física durant la infància és un determinant important del pic de DMO. Als adults, l'activitat física ajuda a incrementar o, si més no, mantenir la DMO als punts de l'esquelet més sobrecarregats, el que sembla reduir el risc de fractures[170].

#### 1.6.3.6.-Fàrmacs.

A part dels corticosteroides, que seran considerats amb més detall més endavant, diferents fàrmacs poden afavorir l'aparició d'OP o bé protegir-ne. La majoria



d'estudis han observat que un ús perllongat de diurètics tiazídics s'associa a reducció de la taxa de pèrdua òssia i a un descens de fins al 40-50% en el risc de diferents fractures[181]. Entre els fàrmacs que contribueixen a perdre massa òssia podem destacar: heparina, anticonvulsivants, hormones tiroïdals en excés, antiàcids que continguin alumini, etc[170].

#### 1.6.3.7.-Herència i raça.

S'han observat diferències en la DMO entre races, però també se n'han observat entre poblacions de races semblants en diferents localitzacions geogràfiques. Tot aixó suggereix que els factors ambientals poden tenir un efecte modulador sobre l'expressió dels factors genètics predisposants[170].

#### 1.6.3.8.-Patologia associada.

Hi ha múltiples malalties que poden augmentar la pèrdua òssia i, subseqüentment, el risc de fractures. Entre elles podem destacar: gastrectomia prèvia, cirrosi hepàtica, hiperparatiroidisme, malaltia de Paget, osteomalàcia, hipertiroidisme, neoplàsies, hipercortisolisme, insuficiència renal[182].

#### 1.6.3.9.-Caigudes.

Es pensa que la majoria de fractures vertebrals son atribuïbles a baixa DMO, mentre que els factors que afavoreixin patir caigudes (com ara el deteriorament cognitiu o el baix pes) juguen un paper important en la producció de fractures d'anca i canell, entre d'altres[183].

#### 1.6.3.10.- Factors genètics.

Alguns treballs recents han suggerit la importància de determinats factors genètics en la patogènesi de l'OP. Per exemple, el polimorfisme en el gen que codifica la síntesi del col·lagen tipus I s'ha vist que s'associa, en dones britàniques, a baixa DMO i, per tant, a major risc de fractures osteoporòtiques[184, 185].

Malgrat tot això, cal dir que els factors de risc per a OP son un pobre predictor de la massa òssia en un moment donat, i serà necessària la mesura directa de la DMO per a una avaluació acurada de l'estat de l'esquelet[186]. No obstant, aquesta prova es realitza únicament en estudis d'investigació i no en la pràctica clínica habitual. A part d'això, caldrà identificar factors de risc (com fractures vertebrals que hagin passats desapercebudes i els antecedents familiars) per quantificar el risc individual de cada pacient de presentar fractures[170].

#### 1.6.4.-DIAGNÒSTIC.

##### 1.6.4.1.-Determinacions analítiques.

Les determinacions que habitualment es realitzen son:

1.6.4.1.1.- A sang: calci, fòsfor, fosfatasa alcalina, osteocalcina, parathormona, 25-hidroxi-vitamina D<sub>3</sub>.

L'osteocalcina és una proteïna sintetitzada pels osteoblastes i, per tant, els seus nivells plasmàtics traduiran l'activitat osteoblàstica[61]. La fosfatasa alcalina és també un indicador de l'activitat osteoblàstica.

La fosfatasa alcalina s'allibera de les vesícules de la membrana dels osteoblasts durant la mineralització. Per tant, és un marcador de formació òssia.

1.6.4.1.2.- A orina:

-de 24 hores: calciúria;

-de 2 hores: calci/creatinina i hidroxiprolina /creatinina (quocients que son indicadors de la reabsorció òssia).

La hidroxiprolina, marcador tradicional de resorció òssia, és l'aminoàcid específic del col·lagen que s'allibera durant la degradació d'aquest.

##### 1.6.4.2.-Densitometria òssia.

La millor tècnica per mesurar la densitat òssia és, com ja s'ha mencionat prèviament, l'absorciometria de raigs-X de doble energia (DEXA). Aquesta tècnica és innòcua -la dosi de radiació rebuda a la pell és d'uns 5-15 mrem-, té alta

reproductibilitat (98-99%) i permet mesurar la DMO a llocs on predomina l'os trabecular (com la columna lumbar i el coll femoral), que son llocs importants de fractura[187]. La utilització de la densitat òssia com a prova de cribatge està controvertida. Molts autors recomanen fer-la de manera rutinària a dones menopàusiques, basant-se en diverses premises: a) l'osteopènia és freqüent, doncs es diu que més del 70% de la població tindrà una massa òssia 2,5 desviacions estàndard per sota de la massa òssia màxima als 80 anys; b) l'OP és també molt freqüent; c) la mesura de la densitat òssia per DEXA és un mètode acurat i precís; d) depenent dels resultats, es pot instaurar tractament; e) la mesura de la densitat òssia és cost-efectiva per determinar la necessitat de tractament substitutiu amb estrògens.

Com ja hem dit prèviament, el valor de la DMO és un indicador clau per a conèixer l'estat de l'esquelet d'un pacient i es determina en grams d'hidroxiapatita per unitat de superfície ( $\text{gr}/\text{cm}^2$ ). S'aconseja utilitzar aquest paràmetre per la seva millor reproductibilitat.

La comparació dels resultats del pacient amb els valors assolits a subjectes sans, del mateix sexe, en el moment que l'esquelet presenta la seva màxima maduresa (dels 20 als 40 anys) i quan s'aconsegueix el pic màxim de massa òssia, és considerat com el principal element de referència per conèixer el grau d'osteopènia i el risc potencial de fractura. Els valors de referència utilitzats al nostre país s'han obtingut d'una sèrie de 875 pacients (547 dones i 328 homes) sans, sense alteracions degeneratives severes i que no prenen fàrmacs que poguessin influir en l'estat de l'esquelet[188]. Aquests valors de referència son semblants als obtinguts a sèries de població de raça blanca d'altres països (com ara Estats Units, Regne Unit, Austràlia, Argentina, Brasil, França). Les fòrmules més emprades per a expressar el grau d'osteopènia son[189] el T-score i el Z-score. El *T-score* expressa la DMO com el nombre de desviacions estàndard en que un determinat valor difereix del pic màxim de massa òssia d'una població de referència jove i ajustada pel sexe. Aquest score pot ser un indicador del risc de desenvolupar fractures patològiques, risc que s'incrementa de manera exponencial a mesura que disminueix el T. El *Z-score*, per contra, expressa la DMO com el nombre de desviacions estàndard en que un valor donat difereix de la DMO d'una població de referència ajustada per la edat i el sexe; situa el pacient en relació a la població normal de la mateixa edat i sexe.

Una DMO inferior a  $0,94 \text{ g}/\text{cm}^2$  als estudis de columna o inferior a  $0,65 \text{ g}/\text{cm}^2$  als estudis de coll de fèmur indica que ja hi ha risc que es produeixin fractures. Aquest

valors es coneixen com a *llindars de fractura*. El 90% de les fractures osteoporòtiques es donen sempre per sota d'aquests valors. Així, s'ha establert una relació entre la DMO a columna lumbar i el risc de fractures, estimant-se que amb una DMO entre 1-0,8 g/cm<sup>2</sup> la prevalença de fractura és d'un 24,7% (risc lleu-moderat), entre 0,79-0,60 g/cm<sup>2</sup> és del 47,3% (risc marcat) i quan és inferior a 0,60 g/cm<sup>2</sup> és del 100% (risc extrem).

Les determinacions densitomètriques es poden realitzar a anca (fèmur proximal), columna, radi, calcani o be a tot l'esquelet. Rutinàriament, a les densitometries realitzades al nostre medi es mesura la DMO a coll de fèmur, triangle de Ward i L<sub>2</sub> – L<sub>4</sub>, expressant-se els resultats en valor absolut, Z-score i T-score. Al fèmur proximal, es sol mesurar a diferents regions: coll, trocantèria i intertrocantèria.

Les mesures realitzades a l'anca seran les que tindran més capacitat de predir no només fractures a aquest nivell, sino també a nivell vertebral. A més, les determinacions a nivell de vèrtebres poden ser imprecises degut a patologies concomitants (problemes osteoartrítics i calcificació aòrtica entre altres). Amb molts dels tractaments antiresortius hi ha un major canvi a nivell vertebral (amb major proporció d'os trabecular, que és metabòlicament més actiu) que de l'anca. No obstant, tant els bifosfonats com els estrògens augmentaran la densitat òssia tant a columna com a anca. Per tant, només estarà indicat determinar la densitat òssia als dos llocs a determinades situacions, com l'hiperparatiroidisme. Un cop un pacient és diagnosticat d'OP i s'inicia tractament, s'haurà de realitzar una segona densitometria. Aquesta segona exploració de control es recomana fer-la un any després com a mínim, per poder detectar canvis significatius en la densitat òssia[172]. Als pacients en tractament amb hormones sexuals es recomana repetir la densitometria cada 2-4 anys, per valorar la resposta al tractament. Als pacients en tractament amb bifosfonats, en canvi, i donada la limitada experiència de que disposem, es recomana repetir l'exploració cada 1-2 anys. La pèrdua òssia als pacients que reben tractament amb glucocorticoides és més ràpida a l'inici del tractament, pel que estaria justificat realitzar un estudi densitomètric als 6 mesos d'iniciat el tractament[172].

Basant-se en els estudis epidemiològics publicats, s'han establert una sèrie d'indicacions per a la realització de densitometria[172]. Les situacions en que serà recomanable la realització d'estudi densitomètric seran aquelles que predisposen a perdre os i, per tant, a augmentar el risc de fractures osteoporòtiques. Aquestes situacions seran, fonamentalment: menopausa, amenorrea a dones joves (sigui quina

sigui la causa), tractament perllongat (més de 3 mesos) amb dosis suprafisiològiques d'esteroides, hiperparatiroidisme primari, història familiar significativa d'OP, estudi de raigs-X simple amb signes d'osteopènia i per valorar l'eficàcia del tractament a pacients amb OP ja diagnosticada prèviament.

#### 1.6.5.-TRACTAMENT.

A més de mantenir una activitat física adequada i una correcta ingesta de calci (es recomana una ingesta diària mínima d'1 gram de calci, sense superar els 2,5 grams/dia) i vitamina D, disposem de molts fàrmacs que poden ser útils en l'OP: tractament estrogènic substitutiu, calcitonina, bifosfonats (com l'alendronat sòdic) entre altres. Una altra forma d'intervenció seria prevenint les caigudes als pacients amb alt risc de patir-les, el que disminuiria la incidència de fractures.

Tots els estudis sobre el tractament de l'OP s'han realitzat a dones. No hi ha estudis que demostrin l'eficàcia del tractament a homes amb OP o bé a osteoporosi secundària a tractament amb corticosteroides a homes, dones o nens[190].

##### 1.6.5.1.-Estrògens.

La teràpia estrogènica substitutiva és efectiva per a prevenir l'OP i la pèrdua òssia almenys fins als 70 anys, i redueix el risc relatiu de fractura d'anca de 1 a 0,5 (un 50%). Sembla que el màxim efecte protector dels estrògens es produeix quan es comencen a administrar als primers 5 anys després de la menopausa. De totes maneres, caldrà considerar altres variables, com la història familiar de cardiopatia isquèmica (en aquests casos el tractament substitutiu amb estrògens pot tenir un efecte protector) o neoplàsies de mama i endometri (en que el tractament amb estrògens pot augmentar-ne el risc)[186].

##### 1.6.5.2.-Calcitonina.

La calcitonina és un potent inhibidor de la resorció òssia osteoclàstica, i s'ha mostrat efectiva en reduir la pèrdua òssia a dones amb OP postmenopàusica establerta. Aquesta hormona pot produir també petits increments en la massa òssia, particularment

als primers anys posteriors a la menopausa. La calcitonina es pot administrar injectada o bé per via intranasal[186].

#### 1.6.5.3.-Bifosfonats.

Els bifosfonants també inhibeixen la resorció òssia osteoclàstica, però per diferent mecanisme que la calcitonina. Concretament, son adsorbits als cristalls de l'os, fent-los menys solubles i, segurament, menys susceptibles a l'acció dels osteoclasts. Els més coneguts son (ordenat de menor a major potència antiresortiva): etidronat, pamidronat, alendronat i risedronat. Estudis realitzats amb alendronat han mostrat que és capaç d'incrementar la massa òssia a columna lumbar en un 8,8% i a anca en un 5,9% als 36 mesos de tractament comparat amb placebo. D'aquests estudis es desprén que l'alendronat pot reduir el risc de fractura d'anca en un 48% als 3 anys, un 51% de la fractura vertebral i un 44% la fractura de radi[191, 192]. L'alendronat és 1000 vegades més potent com a inhibidor dels osteoclastes que els bifosfonats de primera generació (com l'etidronat). A més, i a diferència de l'etidronat, no produeix osteomalàcia ni inhibeix la mineralització de l'os[186].

#### 1.6.5.4.-Fluorur sòdic.

Aquest és un tractament encara controvertit. A un estudi controlat amb placebo en que s'administrava 75 mg/dia del fàrmac a dones postmenopàusiques, es va observar un increment del 35% als 4 anys de la densitat òssia vertebral. No obstant, es va observar una pèrdua substancial d'os a nivell de la diàfisi radial (format fonamentalment per os cortical). La suposada capacitat que té el fluorit de transferir calci de l'os cortical al vertebral no s'ha vist a estudis en que s'administra el fluorit en forma d'alliberament retardat i es donen suplementes de calci[193, 194]. Si bé és un dels pocs fàrmacs que poden estimular l'activitat osteoblàstica, no es recomana encara la seva utilització rutinària.

#### 1.6.5.5.-Calci i metabolits de la vitamina D.

Està demostrat que el tractament amb suplementes de calci pot reduir tant la taxa de pèrdua òssia com la de fractures[190]. En canvi, l'administració de vitamina D i calci

només s'ha vist que disminueix la taxa de fractures quan s'ha administrat a dones que viuen a residències[195].

#### 1.6.5.6.-Tiazides.

Actuen augmentant la reabsorció de calci a nivell de la nefrona distal i, probablement, reduint l'activitat osteoclàstica.

#### 1.6.6.-OSTEOPOROSI I CORTICOIDES.

L'OP comença aviat en iniciar el tractament amb esteroides, per supressió osteoblàstica i augment de la resorció òssia[196]. La pèrdua d'os trabecular és la més ràpida i marcada, el que fa que les fractures siguin més freqüents als ossos rics en aquest tipus de teixit (vèrtebres i costelles). Diversos estudis han suggerit que hi ha una fase inicial de pèrdua òssia molt ràpida, seguida d'una més lenta i contínua.

Per tot aixó, es recomana utilitzar les dosis d'esteroides més baixes possibles, utilitzar la via tòpica quan es pugui, valorar afegir fàrmacs estalviadors d'esteroides, intentar evitar altres factors de risc per a OP ( com ara el consum de tabac i alcohol), i procurar una ingesta càlcica adequada. S'ha intentat prevenir l'aparició d'OP amb diferents fàrmacs: diurètics tiazídics (si la calciúria és alta), metabolits de la vitamina D, calcitonina, bifosfonats, fluorur i estrògens, fonamentalment. Els pacients més propensos a presentar OP, i a qui haurem d'extremar les mesures preventives, son els tractats durant més d'un any o durant més de 3 mesos amb un mínim de 7,5 mg/dia si tenen algun altre factor de risc associat[196]. Finalment, destacar que l'administració dels corticosteroides a dies alterns no s'ha mostrat efectiva a l'hora de prevenir l'aparició d'OP[197].

## **2.-JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.**

L'asma bronquial és una malaltia prevalent, que afecta entre un 3 i un 5% de la població aproximadament, segons les series [21].

Els pacients amb asma corticodepenent estan afectes d'una patologia que per ella mateixa els limita considerablement la qualitat de vida. A més, el tractament perllongat amb esteroides, sovint a dosis gens despreciables, els produeix múltiples efectes secundaris (osteoporosi, diabetes, etc), que acaben essent el principal condicionant de la seva mala qualitat de vida. Donat que cada cop queda més clar el paper central que juga la inflamació a la patogènesi de l'asma, continuament s'estan buscant alternatives que permetin disminuir les dosis d'esteroides i, lògicament, els seus efectes secundaris. Entre els fàrmacs alternatius que s'han utilitzat podem destacar: sals d'or, ciclosporina, troleandomicina i MTX.

Com ha quedat exposat de manera detallada a la introducció, diversos treballs demostren que el MTX a dosis baixes pot ser una alternativa vàlida, mentre que altres grups publiquen resultats negatius en aquest sentit. A més, experiències preliminars realitzades pel nostre grup a estudis oberts i amb un nombre petit de pacients, suggereixen que el MTX a dosis inferiors a la utilitzada a la majoria d'estudis pot ser igualment efectiu.

A la vista de tot aixó, ens vam proposar avaluar en un estudi ampli (tant en nombre de pacients com en temps de seguiment), randomitzat amb placebo, si el MTX a dosis baixes és útil com a agent estalviador d'esteroides a l'asma corticodepenent.



### **3.-OBJECTIUS.**

L'objectiu del nostre treball és avaluar, en pacients asmàtics corticodepenents tractats segons l'*International Consensus Report on diagnosis and Management of Asthma* [4]:

- 1.-La utilitat del MTX administrat a dosis baixes per a reduir la dosi d'esteroides administrats per via oral que reben aquests pacients.
- 2.-La tolerància a llarg termini del MTX administrat a dosis baixes.
- 3.-Els beneficis sobre el metabolisme ossi derivats de la disminució de la dosi de corticoides obtinguda gràcies a l'administració de MTX.

#### **4.-HIPÒTESI DE TREBALL.**

Per tant, la nostra hipòtesi de treball ha estat:

El MTX administrat a dosis baixes és un fàrmac efectiu en el maneig de l'asma corticodepenent, doncs permet:

- Reducir la dosi de corticoides necessària per a estabilitzar la malaltia.
  
- Millorar el control dels pacients asmàtics corticodepenents.
  
- Disminuir els efectes secundaris dels esteroides, fonamentalment a nivell del metabolisme fosfocalcic de l'os, però també a nivell del metabolisme dels hidrats de carboni.
  
- Els efectes secundaris derivats de la utilització de dosis baixes de MTX son poc importants; el que permet utilitzar el fàrmac amb seguretat en aquests pacients.

## **5.-MATERIAL I MÈTODES.**

### **5.1.-DISSENY DE L'ESTUDI.**

Assaig clínic unicèntric, prospectiu, aleatoritzat, a doble cec i controlat amb placebo.

### **5.2.-LLOC ON ES PORTA A TERME.**

L'estudi s'ha realitzat a la Corporació Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). Es tracta d'un hospital comarcal de 752 llits i una població de referència d'uns 350.000 habitants.

### **5.3.-DURADA.**

La durada de l'estudi ha estat de 4 anys, des de maig de 1995 a juny de 1999.

### **5.4.-TEMPS DE MONITORITZACIÓ.**

L'estudi inclou:

- periode d'estabilització, mínim de 3 mesos, però que en algun cas ha arribat als 36 mesos;
- un periode de *run in* previ a iniciar el tractament, un cop el pacient ja ha acceptat entrar a l'estudi;
- periode de monitorització del tractament, de 12 mesos.

## **5.5.-EMMASCARAMENT I ALEATORITZACIÓ.**

### **5.5.1.-PREPARACIÓ DELS COMPRIMITS DE MTX I PLACEBO.**

Les càpsules de la medicació es preparaven al Servei de Farmàcia del nostre hospital, contenint una de les dues opcions següents:

-Metotrexate: Metotrexate Lederle (àcid 4-amino-N<sup>10</sup>-metilpteroilglutàmic + lactosa) a dosis de 10 mg setmanals en una càpsula amb recobriment entèric.

-Placebo: Lactosa a dosis de 500 mg setmanals en una càpsula amb el mateix recobriment que el MTX.

Les càpsules de MTX o placebo eren idèntiques.

Els pacients rebien la medicació en flascons que contenien les càpsules necessàries per a complir el tractament durant 3 mesos.

### **5.5.2.-MÈTODE D'EMMASCARAMENT I ALEATORITZACIÓ.**

L'aleatorització es va realitzar mitjançant una taula de nombres aleatoris generada per ordinador.

La medicació estava dipositada al Servei de Farmàcia del nostre hospital. Quan un pacient acceptava participar a l'estudi i signava el consentiment informat escrit, el monitor contactava telefònicament amb el Servei de Farmàcia. Aleshores, el farmacèutic preparava la medicació, l'entregava al monitor i aquest al pacient. En ser l'estudi a doble cec, ni el pacient ni el monitor coneixien si es tractava de MTX o placebo. Hi havia un total de 4 lots (A,B,C,D) que feien referència a cada un dels períodes de tractament. Quan el pacient acabava un lot, l'havia de retornar i, el mateix dia, se li subministrava el lot següent. D'aquesta manera es podia comprovar el grau de compliment del tractament per part dels pacients.

## 5.6.-POBLACIÓ.

### 5.6.1.-CÀLCUL DE LA MOSTRA.

La determinació de la mida mostral es va fer de manera que l'estudi tingués com a mínim una potència del 80% per a detectar un descens del 10% al 50% en la dosi d'esteroides que reben els pacients, amb un error alfa de 0,05. D'aquesta manera, el nombre de pacients necessari era de 48, és a dir, 24 a cada grup de tractament.

Amb la intenció d'evitar un perllongament innecessari de l'estudi en cas que la diferència a favor d'un dels dos tractaments fos superior a l'esperada, es va decidir realitzar una anàlisi intermèdia quan s'haguessin inclòs a l'estudi aproximadament el 75% dels pacients. Vam decidir fer-ho amb el 75% dels pacients i no amb el 50% (com s'acostuma a realitzar habitualment a les anàlisis intermèdies) perquè el nombre de malalts fos més elevat (superior a 30).

Per tal de mantenir un error alfa global igual a 0,05 es va utilitzar el mètode de O'Brien-Fleming[198] per a assaigs clínics seqüencials per a obtenir els valors de "p" nominals a l'anàlisi intermèdia i final respectivament. Cal assenyalar que aquest mètode és més conservador (és a dir, més exigent) que altres freqüentment utilitzats, com el de Pocock [199] -sobretot quan es treballa amb mostres petites-, és a dir, exigeix un valor de significació estadística "p" més petit per tal de rebutjar la hipòtesi nul·la a les fases inicials de l'estudi. Els valors "p" nominals que es van obtenir van ser  $p=0,023$  a l'anàlisi intermèdia i  $p=0,043$  a l'anàlisi final. Per tant, si el valor de  $p$  obtingut a l'anàlisi intermèdia fos inferior a 0,023 estava previst aturar l'estudi, ja sigui per superioritat del MTX o bé del placebo. En cas contrari ( $p>0,023$ ), estava previst continuar l'estudi fins a assolir la mostra total (els 48 pacients) i aleshores caldria obtenir un valor de  $p$  inferior a 0,043 per tal de rebutjar la hipòtesi d'igualtat dels tractaments.

### 5.6.2.-POBLACIÓ D'ON S'OBTÉ LA MOSTRA.

Com ja s'ha mencionat a l'apartat 5.2, el present estudi ha estat realitzat a la Corporació Parc Taulí (CPT) de Sabadell, que compta amb 752 llits d'hospitalització. L'àrea poblacional de referència de la CPT té uns 350.000 habitants, i comprén 11

municipis: Barberà del Vallés i Ciutat Badia, Castellar del Vallés, Cerdanyola, Palau de Plegamans, Polinyà, Ripollet, Sabadell, Sant Llorenç Savall, Sant Quirze del Vallés, Santa Perpètua de Mogoda i Sentmenat. Si assumim que la prevalença d'asma bronquial a la nostra àrea de referència és del 3,3% [21], es pot calcular que el nombre de pacients asmàtics de la nostra àrea serà aproximadament de 11.550.

#### 5.6.3.-CRITERIS D'INCLUSIÓ.

- 1.-Asma bronquial extrínseca o intrínseca amb FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador > 15%.
- 2.-Corticodependència, que definirem com a requeriment mínim de 7,5 mg/dia (o 15 mg/48 hores) de 6-metilprednisolona per a intentar mantenir un FEV<sub>1</sub> > 70% durant un període mínim de 1 any.
- 3.-Fracàs en la retirada de corticoides durant, almenys, tres mesos.
- 4.-Consentiment escrit per part del pacient.
- 5.-Edat > 18 anys.

#### 5.6.4.-CRITERIS D'EXCLUSIÓ.

- 1.-Insuficiència renal (definida per un nivell de creatinina plasmàtica > 1,5mg/dL).
- 2.-Antecedent de patologia neoplàsica prèvia.
- 3.-Diabetis mellitus insulíndependent associada a obesitat mòrbida.
- 4.-Enolisme, hepatopatia crònica o hipertransaminasèmia.
- 5.-Úlcus pèptic actiu o malaltia inflamatòria intestinal.
- 6.-Trastorn psiquiàtric previ o actual.
- 7.-Aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica.
- 8.-Malaltia pulmonar infiltrativa difusa.
- 9.- KCO (capacitat de difusió del monòxid de carboni / volum alveolar) < 70%.
- 10.-Síndrome de la immunodeficiència adquirida humana (SIDA).
- 11.-Alteracions hematològiques:
  - Hemoglobina inferior a 10 g / dL i/o
  - Recompte plaquetar inferior a 150 x 10<sup>3</sup> plaquetes / µL i/o
  - Neutròfils de menys de 3,5 x 10<sup>3</sup> / µL.

12.-Embaràs.

13.-Pacients que requereixin tractament continuat amb fàrmacs inhibidors de la secreció tubular renal (penicil·lina, sulfonamides, àcid acetilsalicílic).

### **5.7.-RECLUTAMENT.**

El reclutament dels pacients es va fer a partir d'una consulta monogràfica d'asma. Els pacients eren remesos a la consulta procedents del mateix hospital (altres consultes externes, hospitalització, urgències) o des de l'assistència primària. A la primera visita a la consulta monogràfica es recollia la història clínica del pacient de forma protocolitzada.

### **5.8.-PERIODE D'ESTABILITZACIÓ I DISMINUCIÓ DE LA DOSI DE CORTICOIDES ORALS.**

Durant aquest període (mínim de 3 mesos) es va realitzar un seguiment estret dels pacients a la consulta monogràfica. Els pacients van ser tractats aplicant estrictament el protocol de l'*International Consensus Report on diagnosis and management of asthma* [4]. Es va disminuir progressivament la dosi de corticoides a raó de 2 mg/dia de 6-metilprednisolona cada dues setmanes, controlant-se mitjançant peak-flow domiciliari i espirometria mensual, fins que s'observava una disminució del FEV<sub>1</sub> 5%. Aleshores s'augmentava la dosi fins al nivell previ i es reiniciava el procés. A la tercera vegada que fracassava el descens de dosi es considerava que aquella era la dosi d'esteroides adequada i el pacient entrava a l'estudi.

### **5.9.-PROTOCOL D'ESTUDI.**

#### **5.9.1.-PERIODE DE RUN IN.**

Període de 4 setmanes de durada, previ a l'aleatorització, que s'inicia quan el pacient accepta entrar a l'estudi, mantenint-se amb el seu tractament basal.

### 5.9.2.-RANDOMITZACIÓ.

Els pacients, un cop havien signat el consentiment informat, eren randomitzats a partir d'una taula de nombres aleatoris a una de les dues opcions de tractament. A més, rebien un full informatiu sobre les característiques de l'estudi i un altre sobre els possibles efectes secundaris.

### 5.9.3.-PERIODE DE TRACTAMENT.

La durada del període de tractament va ser de 12 mesos.

#### 5.9.3.1.-Tractament de base.

Tots els pacients rebien com a tractament de base de la malaltia, i segons el *Consensus* [4]els següents fàrmacs:

-Salmeterol inhalat a dosi de 50 µg cada 12 hores,

-Salbutamol inhalat a demanda,

-Budesonida a dosi de 800 µg diaris, repartits en dues dosis. Es van utilitzar els esteroïdes inhalats a aquestes dosis per a intentar evitar l'aparició d'efectes indesitjables (que podrien aparèixer a algun pacient si s'haguessin emprat a dosis més altes), que hagués conduït a l'abandó del fàrmac i per tant, a una heterogeneïtat important entre els pacients,

-Sis pacients (tres del grup MTX i 3 del grup placebo) estaven rebent teofil·lines retardades, tractament que es va mantenir. No es va afegir aquest fàrmac a la resta de pacients,

-Corticoides orals (6-metilprednisolona) segons requeriments.

Tal i com s'ha especificat als criteris d'exclusió, estava prohibit rebre de manera concomitant tractament continuat amb àcid acetilsalicílic, salicilats, sulfonamides i penicil·lina, doncs aquests fàrmacs inhibeixen competitivament la secreció tubular renal del MTX i, per tant, pot augmentar la seva toxicitat.



### 5.9.3.2.-Metotrexate *versus* placebo.

A més del tractament de base descrit a l'apartat anterior, comú a tots els malalts, els pacients rebien una de les dues opcions següents:

- MTX, a dosi de 10 mg setmanals. La primera dosi de MTX que rebien els pacients era de 5 mg setmanals. Si aquesta dosi era ben tolerada i no apareixen efectes indesitjables, passaven a rebre la dosi de 10 mg setmanals.
- Una càpsula setmanal de placebo contenint 500 mg de lactosa.

### 5.9.4.-CONTROLS CLÍNICS PNEUMOLÒGICS.

#### 5.9.4.1.-Periodicitat.

Es realitzaven a una consulta externa monogràfica un dia a la setmana, amb la següent periodicitat:

- Al cap d'una setmana d'iniciat el tractament ( $T_0$ ).
- Mensualment durant els primers 3 mesos ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ).
- Trimestralment fins al final ( $T_6$ ,  $T_9$ ,  $T_{12}$ ).

#### 5.9.4.2.-Contingut.

- Enquesta estructurada segons qüestionari estandaritzat escrit sobre els símptomes de la malaltia.
- Exploració física per aparells habitual.

### 5.9.5.-CONTROLS CLÍNICS REUMATOLÒGICS.

Es realitzaven a la consulta externa de la Unitat de Reumatologia del nostre hospital.

### 5.9.5.1.-Periodicitat:

-A l'inici del tractament (T<sub>0</sub>).

-Als 6 mesos (T<sub>6</sub>).

-Al final del protocol (T<sub>12</sub>).

### 5.9.5.2.-Contingut.

Enquesta segons qüestionari estandaritzat, encaminat a descartar situacions o patologies que poden afavorir l'aparició d'OP. Així, s'interrogava els pacients sobre els hàbits tòxics –insistent en l'abandonament dels mateixos si s'esqueia-, l'edat de menopàusa (a les dones) i la ingesta diària de calci. En segon lloc, instruïem els pacients per a intentar assegurar una ingesta mínima diària de Ca de 1500 mg. Per últim, es va descartar per història clínica i, en els casos que hi havia dubtes, mitjançant les determinacions analítiques corresponents, la presència d'hiper o hipotiroïdisme, hipogonadisme, hiperparatiroidisme, malabsorció, immobilització o gastrectomia.

A la següent taula queden sintetitzats els factors que s'analitzaven tant a l'inici com al final del protocol:

TAULA 2.-Factors analitzats als controls clínics reumatològics.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>
<b>Edat menopausa</b>	*	*
<b>Ingesta diària de calci</b>	*	*
<b>Tabac</b>	*	*
<b>Alcohol</b>	*	*
<b>Hipotiroïdisme</b>	*	*
<b>Hipertiroïdisme</b>	*	*
<b>Hipercorticisme</b>	*	*
<b>Hipogonadisme</b>	*	*
<b>Diabetes mellitus</b>	*	*
<b>Hiperparatiroidisme</b>	*	*
<b>Gastrectomia</b>	*	*
<b>Immobilització perllongada</b>	*	*
<b>Sd. malabsorció</b>	*	*

#### 5.9.6.-MONITORITZACIÓ DE L'APARICIÓ D'EFECTES SECUNDARIS.

A cada visita a la consulta monogràfica es realitza interrogatori amb qüestionari estandaritzat per a detectar l'aparició d'efectes secundaris. Els pacients, en el cas d'aparèixer algun efecte secundari, podien ser visitats de manera immediata.

#### 5.9.7.-CRITERIS DE RETIRADA.

Els pacients podien abandonar l'estudi en qualsevol moment, ja sigui per voluntat pròpia o per decisió del metge responsable degut a reaccions adverses suposadament degudes al fàrmac. A ambdòs casos es preveia que els pacients retirats del protocol continuessin tractament d'acord amb l'*International Consensus Report*. [4]

#### 5.9.8.-PROGRAMA D'INSTRUMENTALITZACIÓ.

##### 5.9.8.1.-Controls analítics.

Totes les determinacions analítiques s'efectuaven al Laboratori del nostre hospital o bé a diferents laboratoris de referència. Es realitaven les següents exploracions a cada visita:

-a T<sub>0</sub> i T<sub>12</sub>:

-Anàlisis de sang: hemograma, coagulació, poblacions limfocitàries (CD<sub>4</sub> i CD<sub>8</sub>), funció renal (urea i creatinina), funció hepàtica (GOT, GPT, FA, GT), glicèmia, funció tiroïdal (TSH i T<sub>4</sub> lliure), dosificació d'immunoglobulines (IgG total, IgA, IgM, IgE), dosificació de subclasses de la IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>) i paràmetres de metabolisme ossi (calci, fòsfor, osteocalcina, LDH).

-Anàlisis d'orina de 2 hores: calci/creatinina; hidroxiprolina/creatinina.

-Anàlisis d'orina de 24 hores: calci/creatinina; calciúria en 24 hores.

-a totes les visites intermitges:

-Anàlisi de sang amb: hemograma complert, funció renal, funció hepàtica i metabolisme ossi (Ca, P, LDH i osteocalcina),

-al T<sub>6</sub> es realitzava també anàlisi d'orina de 2 hores i de 24 hores, amb les mateixes determinacions que al T<sub>0</sub>.

TAULA 3.-Determinacions analítiques de sang.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T3</b>	<b>T6</b>	<b>T9</b>	<b>T12</b>
<b>LEUCÒCITS</b>	*	*	*	*	*	*
<b>HEMATÒCRIT</b>	*	*	*	*	*	*
<b>PLAQUETES</b>	*	*	*	*	*	*
<b>UREA</b>	*	*	*	*	*	*
<b>CREATININA</b>	*	*	*	*	*	*
<b>GOT</b>	*	*	*	*	*	*
<b>GPT</b>	*	*	*	*	*	*
<b>γGT</b>	*	*	*	*	*	*
<b>FA</b>	*	*	*	*	*	*
<b>LDH</b>	*	*	*	*	*	*
<b>CALCI</b>	*	*	*	*	*	*
<b>FÒSFOR</b>	*	*	*	*	*	*
<b>OSTEOCALCINA</b>	*	*	*	*	*	*
<b>IgG</b>	*					*
<b>IgA</b>	*					*
<b>IgM</b>	*					*
<b>IgE</b>	*					*
<b>IgG<sub>1</sub></b>	*					*
<b>IgG<sub>2</sub></b>	*					*
<b>IgG<sub>3</sub></b>	*					*
<b>IgG<sub>4</sub></b>	*					*
<b>CD<sub>4</sub></b>	*					*
<b>CD<sub>8</sub></b>	*					*

TAULA 4.-Determinacions a orina de 2 hores.

	<b>T0</b>	<b>T6</b>	<b>T12</b>
<b>Calci/Creatinina</b>	*	*	*
<b>Hidroxirolina/Creatinina</b>	*	*	*

TAULA 5.-Determinacions a orina de 24 hores.

	<b>T0</b>	<b>T6</b>	<b>T12</b>
<b>Calci/Creatinina</b>	*	*	*
<b>Calciúria de 24 hores</b>	*	*	*

#### 5.9.8.2.-Funcionalisme respiratori.

Les exploracions es realitzaven al Laboratori de Funcionalisme Respiratori del nostre hospital.

-a T<sub>0</sub> i T<sub>12</sub>:

- Espirometria completa: FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> / FVC, Fluxe Espiratori Màxim (FEM o peak flow), Volum Residual, Capacitat Pulmonar Total, Resistència de la via aèria (Raw), Conductància específica (sGaw), Capacitat de Difusió del monòxid de carboni (DLCO) i Capacitat de Difusió del monòxid de carboni corregida pel Volum Alveolar (KCO), prova broncodilatadora (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> / FVC en valors absoluts i en valor percentual respecte als valors de normalitat de referència[200]).
- Gasometria arterial (amb lectura immediata) amb determinació de carboxihemoglobina.

-a la resta de visites intermitges: espirometria simple amb prova broncodilatadora.

TAULA 6.-Funcionalisme respiratori i gasometria arterial.

	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T6</b>	<b>T9</b>	<b>T12</b>
<b>FVC (L)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FVC POSTBD (L)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FEV<sub>1</sub> POSTBD (L)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC POSTBD (%)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>PEAK FLOW (L/s)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FVC (%)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FVC POSTBD (%)</b>	*	*	*	*	*	*	*
<b>FEV<sub>1</sub> POSTBD (%)</b>	*	*	*	*	*	*	*

	<b>T0</b>	<b>T12</b>
<b>RV (L)</b>	*	*
<b>RV (%)</b>	*	*
<b>TLC (L)</b>	*	*
<b>TLC (%)</b>	*	*
<b>FRC (L)</b>	*	*
<b>FRC (%)</b>	*	*
<b>Raw (cm H<sub>2</sub>O/L/s)</b>	*	*
<b>SGaw (1/ cm H<sub>2</sub>O · s)</b>	*	*
<b>DLCO (%)</b>	*	*
<b>KCO (%)</b>	*	*
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	*	*
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	*	*
<b>PH</b>	*	*
<b>HCO<sub>3</sub> st (mEq / L)</b>	*	*
<b>EB</b>	*	*
<b>Hb (g/dl)</b>	*	*
<b>CARBOXI-Hb (%)</b>	*	*

### 5.9.8.3.-Controls radiològics:

5.9.8.3.1.-Tomografia computada (TC) de tòrax d'alta resolució: Es realitza al T<sub>0</sub> per descartar la presència de malaltia intersticial pulmonar i avaluar l'existència de bronquièctasis. Estava previst realitzar una segona TC en el cas que una Rx simple de tòrax realitzada als 6 mesos i a l'any de tractament suggerissin l'aparició de malaltia intersticial o bé que la clínica del pacient ho fe sospitar.

### 5.9.8.3.2.-Densitometria òssia:

Es realitza al T<sub>0</sub> i al T<sub>12</sub>.

TAULA 7.-Densitometria òssia.

	<b>T0</b>	<b>T12</b>
<b>DMO coll fèmur (g/cm<sup>2</sup>)</b>	*	*
<b>DMO coll fèmur (Z)</b>	*	*
<b>DMO coll fèmur (T)</b>	*	*
<b>DMO triangle de Ward (g/cm<sup>2</sup>)</b>	*	*
<b>DMO triangle de Ward (Z)</b>	*	*
<b>DMO triangle de Ward (T)</b>	*	*
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (g/cm<sup>2</sup>)</b>	*	*
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (Z)</b>	*	*
<b>DMO L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (T)</b>	*	*

### 5.9.8.3.3.-Ecografia abdominal:

Es realitza al T<sub>0</sub> a tots els pacients amb la finalitat d'excloure hepatopatia a l'inici de l'estudi. A més, estava previst la realització d'una nova ecografia abdominal al final del protocol (T<sub>12</sub>) si es presentava alteració de la biologia hepàtica, exploració que no va ser necessària en cap cas per no haver-se observat aquest efecte secundari.

TAULA 8.-Exploracions radiològiques.

	<b>T0</b>	<b>T12*</b>
<b>ECO ABDOMINAL</b>	*	*
<b>TC TORÀCICA</b>	*	*

\* Si es considerava indicat clínicament.

### 5.9.9.-INSTRUMENTALITZACIÓ.

#### 5.9.9.1.- Proves funcionals respiratòries.

Les proves funcionals respiratòries es van realitzar amb un aparell MedGraphics System 1070 Series 2E/1085. L'espirometria va prendre els valors de referència de la població mediterrània [200]. L'estudi de volums pulmonars es va realitzar en una cabina pletismogràfica. La prova de difusió del monòxid de carboni (DLCO) es va mesurar utilitzant el mètode de la respiració única i va ser corregida amb la concentració d'hemoglobina del pacient per a obtenir la DLCO en condicions estàndar. Per a intentar obviar la variabilitat circadiana de determinats paràmetres espiromètrics, les espirometries es realitzaven sempre a primera hora del matí.

#### 5.9.9.2.-Gasometria arterial.

La gasometria arterial es va practicar mitjançant punció radial precedida d'anestèsia local mentre els pacients respiraven aire ambient. La medició es va efectuar amb un gasòmetre Radiometer ABL 500.

#### 5.9.9.3.-Tomografia computada toràcica.

Es va realitzar tomografia computada d'alta resolució (de més sensibilitat que la tècnica convencional per detectar patologia intersticial i bronquièctasis), al Servei de Radiologia del nostre hospital. Les exploracions es realitzaven amb un aparell model Asteion de la marca Toshiba.

#### 5.9.9.4.-Densitometria òssia.

Totes les densitometries es van realitzar mitjançant tècnica de DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) amb un aparell model DPX de la marca Lunar Corporation, amb un coeficient de variació per a la tècnica del 0,8%, a un centre mèdic concertat ( Centre Mèdic CETIR). Les determinacions es realitzaren a coll de fèmur,



triangle de Ward i  $L_2$ - $L_3$ . Els resultats s'expressaran en valor absolut i en funció dels scores  $Z$  i  $T$ .

### **5.10.-ANÀLISI ESTADÍSTICA.**

Les variables a estudiar son variables quantitatives generades per la disminució de la dosi de corticoides i per les exploracions complementàries (percentatge de disminució de la dosi de corticoides, funcionalisme respiratori, densitometria òssia, variables analítiques en sang i orina). Aquestes dades es van introduir a una base de dades creades amb el programa EXCEL, analitzant-se els resultats mitjançant el paquet estadístic SPSS. L'anàlisi estadística s'ha realitzat amb la tutela i la supervisió del Centre d'Estudis, Programes i Serveis Sanitaris (CEPSS) del nostre hospital.

La comparació de les variables entre els dos grups de tractament es va realitzar mitjançant la prova de la *t de Student* per a mostres independents, donada la distribució normal dels resultats prèviament es va aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov per contrastar la normalitat de les variables). No va ésser necessària l'aplicació d'un test estadístic no paramètric (*test de Mann-Whitney*). Tanmateix, per a la comparació "intragrup" (abans-després del tractament) es va utilitzar la prova de la *t de Student per a mostres aparellades*, mentre que per a la comparació simultània "intra/inter-grup" s'utilitzà la *prova d'ANOVA amb un factor per a mostres aparellades*.

### **5.11.-APROVACIO DE L'ESTUDI.**

Aquest treball ha estat aprovat pel Comité Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) del Consorci Hospitalari Parc Taulí amb data de 27 de febrer de 1995 (codi 94/021) (ANNEXE 1) i per la "Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social" de l'Estat Espanyol (ANNEXE 2).

## **5.12.-COL·LABORACIONS.**

El Comit  Institutucional de Recerca (CIR) de la Corporació Sanitat ria Parc Taulí ha concedit un ajut de 150000 pessetes a la convocatòria de Beques de Desembre de 1999 per tal de coadjuvar a la realització del present projecte(ANNEXE 3).

## **5.13.-CONSENTIMENT INFORMAT.**

Abans d'esser inclòs a l'assaig, cada pacient va haver de donar el seu consentiment escrit per participar-hi. Prèviament va ser informat, en llenguatge entenedor per a ell, del caire, abast i possibles conseq ncies de l'assaig. Es va proporcionar a cada pacient un full d'informació sobre l'assaig (ANNEXE 5), un full sobre els possibles efectes indesitjables (ANNEXE 7) i una còpia del formulari de consentiment que havia signat (ANNEXE 6), quedant una altra còpia a la història clínica. Durant l'estudi els investigadors es comprometen a actuar estrictament segons les normes de Helsinky.

## **5.14.-PÒLISSA D'ASSEGURANÇA**

Es va contractar una pòlissa de responsabilitat civil amb la companyia Winthertur (pòlissa n  54-789377), amb data 8 de febrer de 1994 (ANNEXE 4). El cost d'aquesta pòlissa va ser assumit pel CEIC de l'Hospital de Sabadell i per l'equip investigador.

## **6.-RESULTATS.**

En primer lloc, presentarem les característiques dels 46 pacients en conjunt i immediatament després, les característiques dels dos grups obtinguts després de la randomització.

### **6.1.-PACIENTS.**

Com ja s'ha mencionat a l'apartat 5.6.1, el nombre mínim de pacients calculat necessari per a obtenir diferències significatives era de 48 (24 a cada opció terapèutica). D'una població de 67 asmàtics corticodepenents seguits a consultes externes i que complien els criteris d'inclusió, 46 van participar a l'estudi. L'anàlisi intermèdia es va realitzar als 39 pacients, xifra que supera els 36 que correspondrien al 75% dels 48. Això es deu a que vàrem esperar que 3 pacients acabessin el protocol.

#### **6.1.1.-CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.**

##### **6.1.1.1.-Edat.**

L'edat mitjana dels pacients inclosos a l'estudi va ser de  $57.28 \pm 12.30$  anys (amb un mínim de 18 anys i un màxim de 78).

La distribució d'edats, entre el grup tractat amb metotrexate i el grup placebo no va mostrar diferències significatives:

METOTREXATE:	$56,04 \pm 12$ anys	
PLACEBO:	$58,63 \pm 12,76$ anys	p=NS.

##### **6.1.1.2.-Dades antropomètriques.**

L'alçada mitjana dels pacients inclosos a l'estudi va ser de  $156.30 \pm 8.18$  cm (amb un mínim de 145 cm i un màxim de 190 cm).

No hi van haver diferències significatives pel que fa a l'alçada entre els dos grups:

METOTREXATE: 157,58 ± 9,90 cm  
 PLACEBO: 154,91 ± 5,66 cm p=NS.

El pes mitjà dels pacients inclosos a l'estudi fou de 71.46±12.85 Kg (amb un mínim de 47 Kg i un màxim de 106 Kg).

No hi van haver diferències significatives pel que fa al pes entre els dos grups:

METOTREXATE: 71,44±11,84 Kg  
 PLACEBO: 71,48±14,16 Kg p=NS

Pel que fa al sexe, dels 46 pacients, 32 pacients eren dones (69,6%) i 14 homes (30,4%). Després de la randomització:

METOTREXATE 18 dones / 6 homes

PLACEBO 14 dones / 8 homes

A la següent taula queden resumides les dades referents a edat, talla i pes de la població i dels dos grups:

TAULA 9a.-Edat, alçada i pes.

	Mínim	Màxim	Mitjana	Desviació típica
<b>Edat (anys)</b>	18	78	57,28	12,30
<b>Alçada (cm)</b>	145	190	156,3	8,18
<b>Pes (Kg)</b>	47	106	71,46	12,85

TAULA 9b.-Edat, alçada i pes (després de la randomització).

	MTX	Placebo	P
<b>Edat (anys)</b>	56,04 ± 12	58,64 ± 12,76	NS
<b>Alçada (cm)</b>	157,58 ± 9,9	154,91 ± 5,66	NS
<b>Pes (Kg)</b>	71,44 ± 11,84	71,48 ± 14,16	NS

## 6.1.2.-FUNCIONALISME RESPIRATORI BASAL.

### 6.1.2.1.-Proves funcionals.

A continuació es presenten, en forma de taula, les dades corresponents al funcionalisme respiratori de la població i de cada un dels grups de tractament:

TAULA 10a.-Funcionalisme respiratori basal.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica.</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	0,65	3,24	1,55	0,61
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	24	107	62,83	19,17
<b>FVC (L)</b>	1,32	5,67	2,76	0,82
<b>FVC (%)</b>	48	118	83,74	16,22
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	27	78	55,98	12,91
<b>FEV<sub>1</sub>POSTBD (L)</b>	0,68	3,97	1,77	0,72
<b>FEV<sub>1</sub>POSTBD (%)</b>	26	112	71,85	22,31
<b>FVCPOSTBD (L)</b>	1,42	6,37	2,97	0,91
<b>FVCPOSTBD (%)</b>	24	116	88,54	20,11
<b>FEV<sub>1</sub>/FVCPOSTBD(%)</b>	29	81	58,93	13,95
<b>Peakflow (L/s)</b>	0,35	9,77	4,39	1,99
<b>Peakflow (%)</b>	22	125	74,24	25,53
<b>RV (L)</b>	0,73	3,84	2,21	0,88
<b>RV (%)</b>	43	186	113,10	34,93
<b>TLC (L)</b>	3,26	9,90	5,24	1,26
<b>TLC (%)</b>	66	129	96,31	13,19
<b>FRC (L)</b>	1,75	5,28	3,08	0,92
<b>FRC (%)</b>	77	152	113,57	20,07
<b>Raw (cm H<sub>2</sub>O/L/s)</b>	0,95	7,10	3,32	1,34
<b>sGgaw (1/ cm H<sub>2</sub>O · s)</b>	0,04	0,25	0,11	0,05
<b>DLCO (%)</b>	43	152	95,81	20,32
<b>KCO (%)</b>	71	129	97,78	12,96

TAULA 10b.-funcionalisme respiratori basal després de la randomització.

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	1,62 ± 0,63	1,48 ± 0,59	NS
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	64,42 ± 18,15	61,09 ± 20,52	NS
<b>FVC (L)</b>	2,83 ± 0,93	2,68 ± 0,69	NS
<b>FVC (%)</b>	84,67 ± 16,22	82,73 ± 16,54	NS
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	56,92 ± 10,97	54,95 ± 14,95	NS
<b>FEV<sub>1</sub>POSTBD (L)</b>	1,86 ± 0,80	1,67 ± 0,62	NS
<b>FEV<sub>1</sub>POSTBD (%)</b>	73,08 ± 22,69	70,50 ± 22,34	NS
<b>FVCPOSTBD (L)</b>	3,06 ± 1,06	2,88 ± 0,73	NS
<b>FVCPOSTBD (%)</b>	91,08 ± 18,26	85,77 ± 22,04	NS
<b>Peakflow (L/s)</b>	4,66 ± 2,10	4,10 ± 1,88	NS
<b>RV (L)</b>	2,04 ± 0,85	2,41 ± 0,89	NS
<b>RV (%)</b>	104,65 ± 34,71	123,32 ± 33,25	NS
<b>TLC (L)</b>	5,15 ± 1,36	5,35 ± 1,16	NS
<b>TLC (%)</b>	93,30 ± 9,45	99,95 ± 16,17	NS
<b>FRC (L)</b>	2,96 ± 0,82	3,24 ± 1,02	NS
<b>FRC (%)</b>	107,13 ± 17,32	121,37 ± 20,82	<b>0.020</b>
<b>Raw (cm H<sub>2</sub>O/L/s)</b>	3,26 ± 1,51	3,41 ± 1,13	NS
<b>sGaw (1/ cm H<sub>2</sub>O · s)</b>	0,11 ± 0,05	0,10 ± 0,06	NS
<b>DLCO (%)</b>	98,94 ± 20,33	91,76 ± 20,18	NS
<b>KCO (%)</b>	101,62 ± 11,45	92,75 ± 13,44	<b>0.037</b>

De l'anàlisi d'aquestes dades destaquen alguns aspectes:

-Els pacients objecte de l'estudi tenen una alteració ventilatòria obstructiva de moderada intensitat malgrat seguir un tractament adequat, que inclou corticoides orals.

-Si ens fixem en el funcionalisme respiratori de tota la població en conjunt, observem que després de la prova broncodilatadora es produeix un increment mitjà del FEV<sub>1</sub> de més de 200 mL. Aquest resultat confirma que els pacients son, efectivament, asmàtics. A més, després de la prova broncodilatadora es compleix la premisa que el FEV<sub>1</sub> ha de ser > 70% del valor teòric.

-No hi ha diferències significatives entre els dos grups de tractament pel que fa a la majoria de paràmetres de funcionalisme respiratori. Només s'ha detectat una diferència significativa en la FRC percentual i en la KCO, però ambdòs valors estan sempre dintre dels valors de normalitat.

### 6.1.2.2.-Gasometria arterial:

Els pacients de la població a estudi tenen uns valors mitjans de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH i bicarbonat normals. No s'han observat diferències significatives en els valors de la gasometria entre els dos grups de tractament.

TAULA 11a.-Gasometria arterial basal.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>PH</b>	7,38	7,48	7,43	0,02
<b>PaO<sub>2</sub></b>	53,6	102,3	83,53	10,04
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	30,9	48,4	38,47	4,15
<b>SBC</b>	20,9	30,5	25,68	2,20
<b>Hb</b>	10,4	17,2	13,89	1,47
<b>EB</b>	-1,7	29,8	2,4	4,68
<b>Carboxi-Hb</b>	0,40	3,5	1,76	0,77

TAULA 11b.-Gasometria arterial basal (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>PH</b>	7,43 ± 0,02	7,43 ± 0,02	NS
<b>PaO<sub>2</sub></b>	83,17 ± 11,13	83,96 ± 8,83	NS
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	37,85 ± 4,33	39,21 ± 3,89	NS
<b>SBC</b>	25,37 ± 1,90	26,07 ± 2,53	NS
<b>Hb</b>	13,78 ± 1,46	14,02 ± 1,50	NS
<b>EB</b>	1,56 ± 1,52	3,43 ± 6,71	NS
<b>Carboxi-Hb</b>	1,74 ± 0,74	1,78 ± 0,83	NS

### 6.1.3.-ANÀLISIS BASALS.

#### 6.1.3.1.-Determinacions en sang.

La següent taula mostra els resultats de les determinacions bioquímiques a l'inici del protocol, tant a la població en conjunt com als dos grups de tractament obtinguts després de la randomització per separat, pel que fa a:

-Hemograma i limfòcits totals.

-Funció renal: urea i creatinina.

-Funció hepàtica: transaminasa glutàmico-oxalacètica (GOT), transaminasa glutàmico-pirúvica (GPT), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa (GT).

-Immunitat:

-cel·lular: poblacions limfocitàries (CD<sub>4</sub> i CD<sub>8</sub>);

-humoral: dosificació d'immunoglobulines (Ig) totals (A, G, E i M) i de subclasses de la IgG (G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>).

-Calci (Ca), fòsfor (P), osteocalcina i fosfatasa alcalina.

TAULA 12a.-Hemograma basal.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>Hematòcrit (%)</b>	33	51	41,93	3,79
<b>Leucòcits totals (mm<sup>-3</sup>)</b>	4520	15800	9357,17	2637,74
<b>Limfòcits totals (mm<sup>-3</sup>)</b>	810	3950	2419,44	774,43
<b>Plaquetes (mm<sup>-3</sup>)</b>	148000	347000	235586,96	45401,21

TAULA 12b.-Hemograma basal (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Hematòcrit (%)</b>	42,11 ± 3,67	41,74 ± 3,99	NS
<b>Leucòcits totals (mm<sup>-3</sup>)</b>	9410,83 ± 2695,42	9298,64 ± 2635,38	NS
<b>Limfòcits totals (mm<sup>-3</sup>)</b>	2412 ± 784,71	2428,75 ± 815,24	NS
<b>Plaquetes</b>	238708,33 ± 48063,80	232181,82 ± 43169,25	NS

TAULA 13a.-Funció renal basal.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>Urea (mg/dL)</b>	19	66	38,33	10,67
<b>Creat (mg/dL)</b>	0,70	1,20	0,92	0,12



TAULA 13b.-Funció renal basal (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Urea (mg/dL)</b>	38,79 ± 10,53	37,82 ± 11,05	NS
<b>Creat (mg/dL)</b>	0,9 ± 0,13	0,95 ± 0,11	NS

TAULA 14a.-Funció hepàtica basal.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>GOT (UI/L)</b>	10	29	18,13	4,62
<b>GPT (UI/L)</b>	8	52	21,78	8,17
<b>FA (UI/L)</b>	64	277	140,80	45,44
<b>γGT (UI/L)</b>	8	92	22,91	15,88

TAULA 14b.-Funció hepàtica basal (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>GOT (UI/L)</b>	18,25 ± 5,17	18 ± 4,02	NS
<b>GPT (UI/L)</b>	21,88 ± 9,10	21,67 ± 7,2	NS
<b>FA (UI/L)</b>	138,04 ± 53,48	143,95 ± 35,13	NS
<b>γGT (UI/L)</b>	21,17 ± 12,94	25 ± 18,97	NS

TAULA 15a.-Immunologia basal.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>CD<sub>4</sub> (x mm<sup>-3</sup>)</b>	204,9	2584	1383,76	554,37
<b>CD<sub>4</sub> (%)</b>	21,8	71	48,28	11,29
<b>CD<sub>8</sub> (x mm<sup>-3</sup>)</b>	102,8	1570,60	600,70	307,62
<b>CD<sub>8</sub> (%)</b>	9,70	47	26,02	8,4
<b>IgA (mg/dL)</b>	49,40	656	205,12	114,90
<b>IgM (mg/dL)</b>	36	567	111,19	85,57
<b>IgE (mg/dL)</b>	3,50	643,40	85,95	119,16
<b>IgG total (mg/dL)</b>	369	1210	774,02	197,65
<b>IgG<sub>1</sub> (mg/dL)</b>	238	1190	485,26	192,89
<b>IgG<sub>2</sub> (mg/dL)</b>	63	510	259,22	106,36
<b>IgG<sub>3</sub> (mg/dL)</b>	22,3	120	54,03	24,58
<b>IgG<sub>4</sub> (mg/dL)</b>	0,40	125	28,10	24,32

TAULA 15b.-Immunologia basal (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>CD<sub>4</sub></b>	1416,28 ± 601,69	1348,92 ± 519,16	NS
<b>CD<sub>8</sub></b>	672,97 ± 382,40	523,26 ± 184	NS
<b>IgA</b>	215,97 ± 135,12	193,74 ± 91,05	NS
<b>IgM</b>	106,29 ± 56,65	116,32 ± 109,33	NS
<b>IgE</b>	100,89 ± 148,76	69,35 ± 74,95	NS
<b>IgG</b>	780,36 ± 214,48	767,38 ± 183,42	NS
<b>IgG<sub>1</sub></b>	480,50 ± 197,87	490,24 ± 192,29	NS
<b>IgG<sub>2</sub></b>	253,09 ± 104,11	265,64 ± 110,88	NS
<b>IgG<sub>3</sub></b>	58 ± 27,26	49,66 ± 21,08	NS
<b>IgG<sub>4</sub></b>	28,43 ± 28,5	27,75 ± 19,73	NS

TAULA 16a.-Reumatologia. Determinacions analítiques basals.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>Ca (mg/dl)</b>	8,5	11,2	9,60	0,56
<b>P (mg/dL)</b>	2,40	5,30	3,73	0,65
<b>LDH (U/L)</b>	244	600	384,77	86,52
<b>Osteocalcina</b>	1	9	3,24	2,28

TAULA 16b.- Reumatologia. Determinacions analítiques basals (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Ca</b>	9,60 ± 0,64	9,59 ± 0,46	NS
<b>P</b>	3,73 ± 0,61	3,72 ± 0,7	NS
<b>LDH</b>	385,43 ± 85,91	384 ± 89,44	NS
<b>Osteocalcina</b>	3,40 ± 2,49	3,07 ± 2,05	NS

#### 6.1.3.2.-Determinacions en orina.

Les determinacions bioquímiques a orina de 2 hores i de 24 hores, tant a la població estudiada com als dos grups de tractament, queden resumides a les taules següents:

TAULA 17a.-Determinacions a orina de 2h basals.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>Ca/creat</b>	0,03	0,45	0,18	0,10
<b>Hidroxirolina/creat</b>	27,9	373,3	148,68	90,01

TAULA 17b.- Determinacions a orina de 2h basals (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Ca/creat</b>	0,20 ± 0,10	0,16 ± 0,09	NS
<b>Hidroxirolina/creat</b>	153,38 ± 100,66	142,81 ± 77,50	NS

Ca/creat: relació entre calci (mg/dL) i creatinina (mg/dL).

Hidroxirolina/creat: relació entre hidroxirolina (nmol/mg c) i creatinina (mg/dL)

TAULA 18a.-Determinacions a orina de 24h basals.

	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desviació típica</b>
<b>Ca/creat</b>	0,05	0,38	0,21	0,09
<b>Calciúria</b>	38,50	388,50	191,33	89,37

TAULA 18b.- Determinacions a orina de 24h basals (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Ca/creat</b>	0,22 ± 0,09	0,18 ± 0,10	NS
<b>Ca</b>	202,04 ± 87,07	178,93 ± 92,75	NS

#### 6.1.4.-TC TORÀCICA.

La TC toràcica realitzada a l'inici del tractament objectivà la presència de bronquiectasis a 12 pacients. D'aquests dotze pacients, 6 corresponien al grup que rebia MTX i 6 al grup placebo. Donat que no hi va haver canvis clínics ni radiològics a la Rx tòrax postero-anterior i lateral, no es va considerar indicat clínicament repetir la TC toràcica al final de l'estudi.

### 6.1.5.-DENSITOMETRIA ÒSSIA.

A continuació queden resumits els resultats de la primera densitometria realitzada (al moment de la inclusió,  $T_0$ ), tant a la població com als dos grups (MTX o placebo). Les determinacions densitomètriques es realitzaven a coll de fèmur, triangle de Ward i a nivell de  $L_2$ - $L_4$ , i els resultats s'expressen en valor absolut i en funció de  $z$  i  $T$  scores.

TAULA 19a.-Densitometria òssia basal.

	Mínim	Màxim	Mitjana	Desviació típica
Coll fèmur( $g/cm^2$ )	0,57	1,04	0,81	0,14
Coll fèmur $T$	-3,75	0,5	-1,60	1,06
Coll fèmur $Z$	-2,77	0,96	-0,68	0,87
T. Ward ( $g/cm^2$ )	0,4	1,01	0,66	0,15
Triangle Ward $T$	-4,34	0,78	-2,02	1,13
Triangle Ward $Z$	-2,75	1,14	-0,71	0,94
$L_2$ - $L_4$ ( $g/cm^2$ )	0,54	1,78	0,99	0,21
$L_2$ - $L_4$ $T$	-5,5	4,5	-1,86	1,74
$L_2$ - $L_4$ $Z$	-4,01	5,10	-0,91	1,63

TAULA 19b.- Densitometria òssia basal (després de la randomització).

	MTX	Placebo	P
Coll fèmur( $g/cm^2$ )	0,79 $\pm$ 0,14	0,84 $\pm$ 0,14	NS
Coll fèmur $T$	-1,82 $\pm$ 1,08	-1,34 $\pm$ 1,01	NS
Coll fèmur $Z$	-0,98 $\pm$ 0,77	-0,35 $\pm$ 0,87	<b>0,017</b>
T. Ward ( $g/cm^2$ )	0,64 $\pm$ 0,14	0,69 $\pm$ 0,16	NS
Triangle Ward $T$	-2,22 $\pm$ 1,03	-1,77 $\pm$ 1,22	NS
Triangle Ward $Z$	-1,01 $\pm$ 0,83	-0,36 $\pm$ 0,97	<b>0,024</b>
$L_2$ - $L_4$	0,95 $\pm$ 0,19	1,04 $\pm$ 0,22	NS
$L_2$ - $L_4$ $T$	-2,21 $\pm$ 1,56	-1,45 $\pm$ 1,89	NS
$L_2$ - $L_4$ $Z$	-1,35 $\pm$ 1,52	-0,44 $\pm$ 1,64	NS

Si ens fixem en els valors mitjans de la població en conjunt, fonamentalment pel que fa a la  $T$ , podem observar que els pacients es troben en situació d'osteopènia franca.

Després de la randomització, podem veure que aquesta osteopènia és més accentuada al grup MTX, encara que només s'observa diferència significativa en aquest sentit en la Z a coll de fèmur i al triangle de Ward.

#### 6.1.6.-PERIODE D'ESTABILITZACIÓ.

##### 6.1.6.1.-Temps.

El temps d'estabilització dels pacients, en conjunt, va ser de  $10.33 \pm 8.74$  mesos, amb un màxim de 36 mesos i un mínim de 3 mesos. No hi va haver diferències significatives en el temps d'estabilització entre els dos grups

##### 6.1.6.2.-Dosi de corticoides a l'inici del periode d'estabilització.

La dosi mitjana de metilprednisolona que rebien els pacients, en conjunt, a l'inici del periode d'estabilització, era de  $20.89 \pm 12.38$  mg, amb un màxim de 60 mg i un mínim de 8 mg.

TAULA 20a.-Periode d'estabilització.

	Mínim	Màxim	Mitjana	Desviació típica
<b>Temps</b>	3	36	10,33	8,74
<b>Dosi</b>	8	60	20,89	12,38

TAULA 20b.- Periode d'estabilització (després de la randomització).

	MTX	Placebo	P
<b>Temps</b>	$11,61 \pm 9,66$	$9 \pm 7,66$	NS
<b>Dosi</b>	$17,33 \pm 10,05$	$12,82 \pm 6,78$	NS

No hi va haver diferències significatives entre els dos grups de tractament en la dosi de metilprednisolona que rebien els pacients.

### 6.1.7.-DOSI DE CORTICOIDES AL MOMENT DE LA RANDOMITZACIÓ.

La dosi mitjana de metilprednisolona que rebien els pacients al moment de la randomització (i que considerarem Temps 0 o T<sub>0</sub>) va ser de 15,17±8,85 mg, amb un mínim de 4 mg i un màxim de 40 mg.

TAULA 21a.-Dosi de corticoides al T<sub>0</sub>.

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Mitjana</b>	<b>Desv. Típica</b>
<b>Dosi</b>	4	40	15,17	8,85

No hi va haver diferències significatives entre els dos grups pel que fa a la dosi de corticoides que rebien a l'inici.

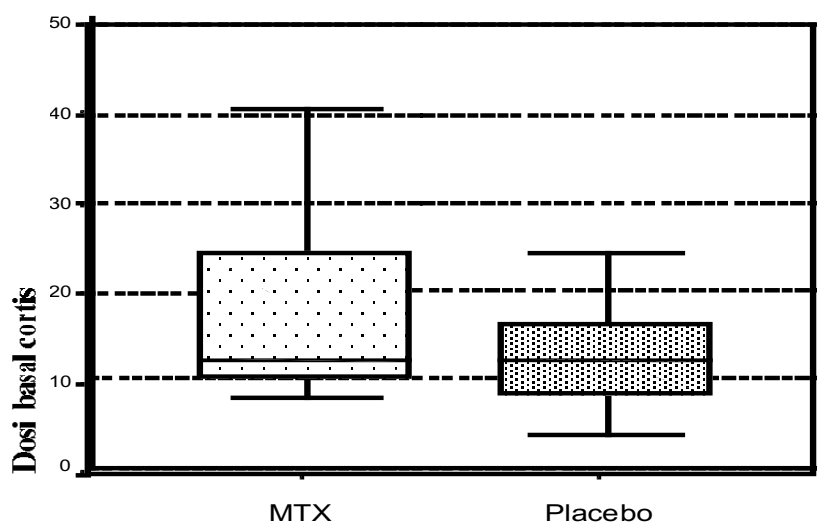
TAULA 21b.- Dosi de corticoides al T<sub>0</sub> (després de la randomització).

	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>Dosi</b>	17,33 ± 10,05	12,82 ± 6,78	NS

El fet que la diferència de les mitjanes dels dos grups sigui gran però no estadísticament significativa es deu a la presència de dos *outlayers* al grup MTX. Com sabem, la mitjana és un paràmetre molt sensible als valors extrems. En canvi, si ens fixem en la mediana, aquesta és de 12 mg als dos grups. Això confirma que els dos grups son bastant semblants i que les diferències obtingudes en les mitjanes son degudes als valors extrems.

Al següent diagrama de caixa queda representada la distribució de la dosi basal per grups, amb la seva mediana (línia gruixuda) i la seva dispersió.

GRÀFIC 3.-Distribució de les dosis basals de corticoides.



#### 6.1.8.-TRACTAMENT BASAL.

Tots els pacients rebien com a tractament de base de la malaltia, els següents fàrmacs:

-Salmeterol inhalat, a dosis de 50 µg cada 12 hores.

-Salbutamol inhalat a demanda.

-Budesonida a dosis de 800 µg diaris.

-Sis pacients (tres del grup MTX i 3 del grup placebo) estaven rebent tractament amb teofil·lines retardades, tractament que es va mantenir. La dosi diària que rebien els pacients era de 10 mg/Kg pes, mantenint-se la teofil·linèmia dintre del marge terapèutic tant a l'inici com al final del protocol.

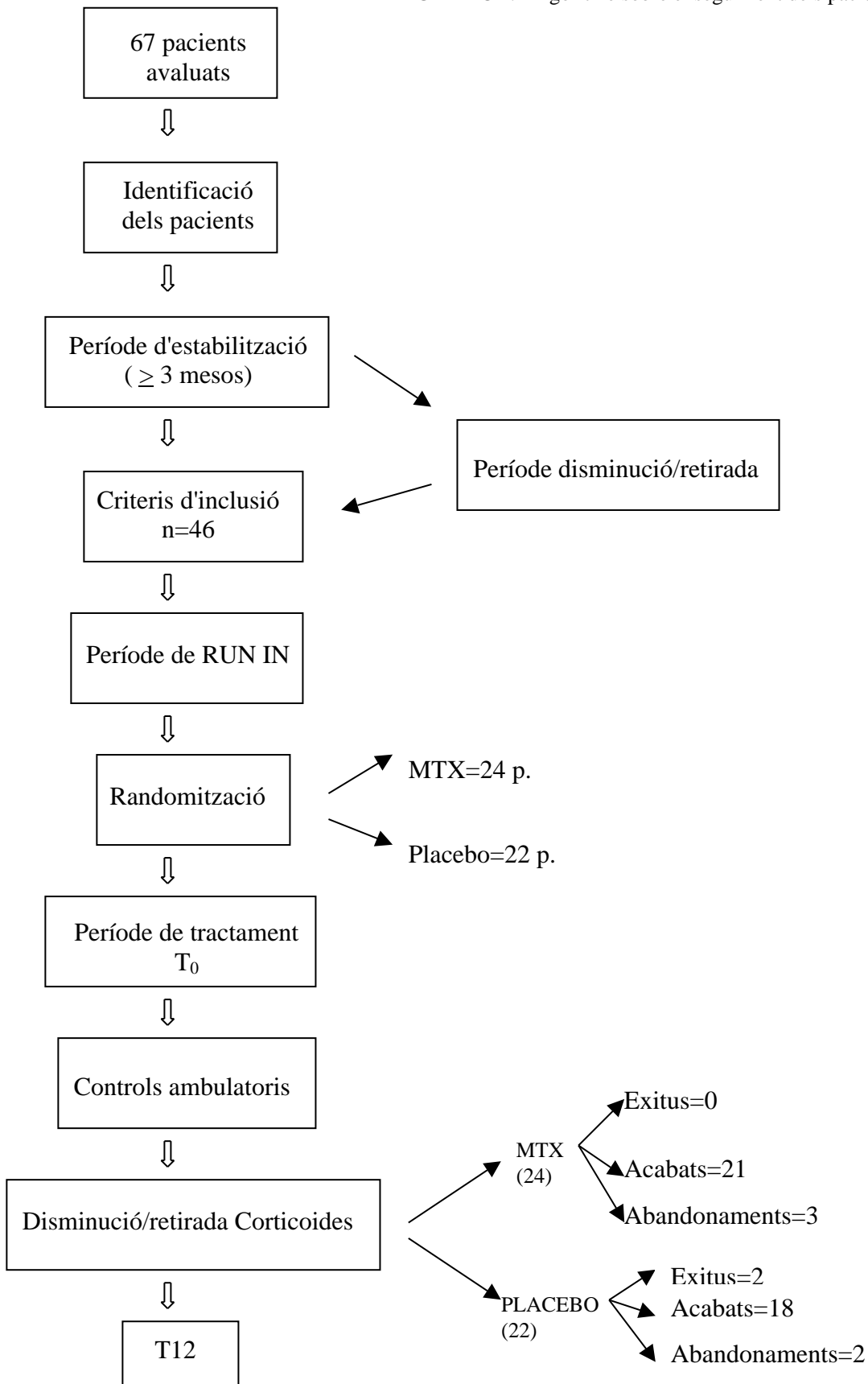
#### 6.1.9.-PACIENTS AVALUATS.

En el moment de l'anàlisi intermedi s'havien inclòs 24 pacients al grup tractat amb MTX i 22 al grup tractat amb placebo, d'acord amb la taula de randomització inicial. Durant el període de tractament s'han exclòs 7 pacients, quatre del grup placebo i 3 del grup tractat amb MTX: dos han estat exitus –ambdòs pertanyents al grup placebo i per causa no relacionada- i 5 han abandonat l'estudi per diferents motius: dos pacients (un de cada grup) van deixar l'estudi per milloria simptomàtica important, un del grup placebo abandonà per presentar múltiples símptomes inespecífics, un del grup MTX per

presentar broncospasme en relació a l'administració del fàrmac i un altre del mateix grup per intolerància digestiva. Per tant, l'anàlisi final s'ha realitzat sobre 39 pacients (21 del grup MTX i 18 del grup placebo).



GRÀFIC 4.- Algoritme sobre el seguiment dels pacients.



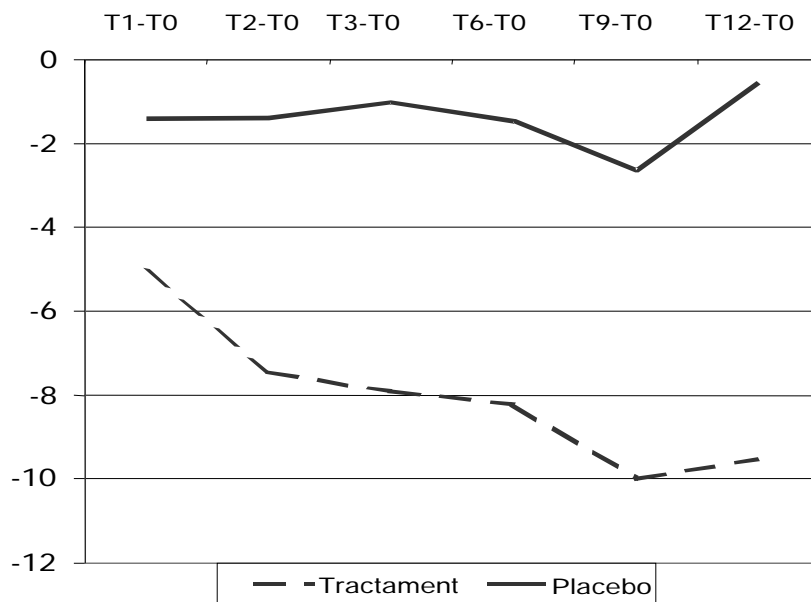
## 6.2.-EVOLUCIÓ DE LA DOSI DE CORTICOIDES.

Per a estudiar l'efecte del tractament (MTX o placebo) sobre la dosi d'esteroides que reben els pacients, hem analitzat una nova variable que és el decrement de la dosi ( D ) a cada moment ( T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>9</sub> i T<sub>12</sub> ) respecte a la inicial ( T<sub>0</sub> ) enlloc dels valors absoluts aïllats. A la següent taula queden reflectits aquests resultats, que expressem en nombres positius encara que expresin decrement:

TAULA 22.-Evolució de la dosi de corticoides.

	D (T1-T0)	D (T2-T0)	D (T3-T0)	D (T6-T0)	D (T9-T0)	D (T12-T0)
MTX	-5,05	-7,44	-7,90	-8,21	-10,00	-9,50
Placebo	-1,40	-1,37	-1,00	-1,47	-2,63	-0,56
ANOVA	0,012	0,016	0,004	0,007	0,001	<0,0001

GRÀFIC 5.-Evolució del descens de la dosi de corticoides.



Dels resultats obtinguts, i que es detallen a la taula prèvia, podem destacar:

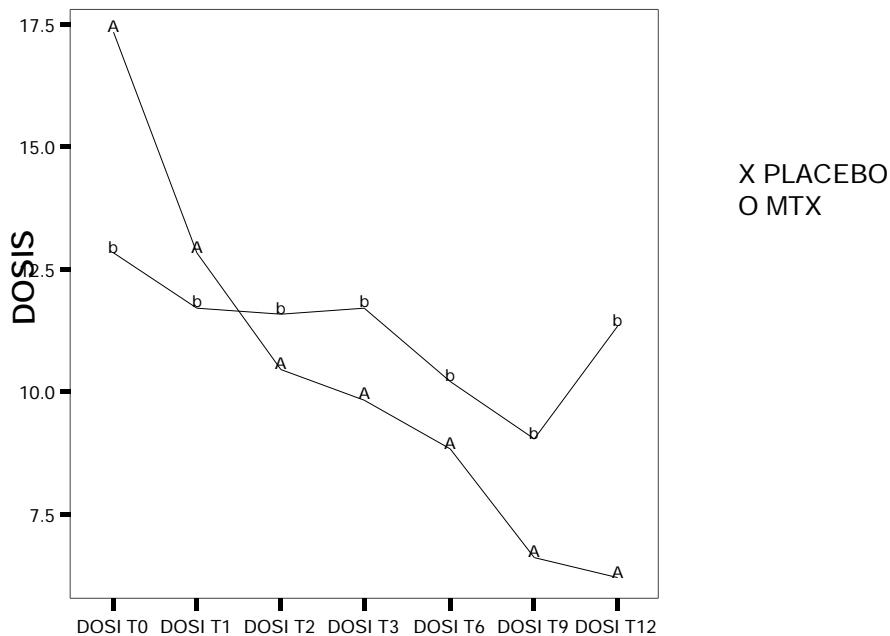
-Ja al primer mes de tractament (T<sub>1</sub>) obtenim diferències significatives, doncs mentre al grup tractat amb MTX la dosi d'esteroides baixa un promig de 5,1 mg/dia, al grup placebo baixa només 1,4 mg/dia (p=0,012).

-Aquesta diferència no només es manté sino que es fa progressivament més significativa a mesura que avancem en el temps.

-Si comparem la dosi d'esteroides que reben els pacients al final de l'estudi amb la que rebien a l'inici (que és, en definitiva, la dada que més ens interessa), obtenim diferències clarament significatives: mentre al grup tractat amb MTX s'aconsegueix disminuir la dosi en  $9,50 \pm 4,94$  mg/d, al grup tractat amb placebo aquest estalvi és només de  $0,56 \pm 7,19$  de promig (p<0,0001). Si parlem en termes percentuals, la reducció obtinguda és del 54,8% al grup MTX per només un 4,37% al grup placebo.

A continuació representem gràficament els resultats esmentats anteriorment:

GRÀFIC 6.-Evolució del descens de la dosi de corticoides.



### 6.3.-EVOLUCIÓ DEL FUNCIONALISME RESPIRATORI.

#### 6.3.1.-PROVES FUNCIONALS RESPIRATÒRIES.

A continuació exposem els resultats en valor absolut de les PFR al T<sub>12</sub> i, posteriorment, en funció de la diferència (increment o decrement) entre el final (T<sub>12</sub>) i l'inici (T<sub>0</sub>) del protocol.

TAULA 23.-Valors de les PFR al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (L)</b>	1,59	1,39
<b>FEV<sub>1</sub> (%)</b>	66,52	58,83
<b>FVC (L)</b>	2,62	2,57
<b>FVC (%)</b>	82,14	80
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>	59,14	53,17
<b>FEV<sub>1</sub>POSTBD (L)</b>	1,81	1,65
<b>FEV<sub>1</sub>POSTBD (%)</b>	75,10	68,83
<b>FVCPOSTBD (L)</b>	2,84	2,85
<b>FVCPOSTBD (%)</b>	88,95	89,11
<b>Peakflow (L/s)</b>	4,73	4,31
<b>RV (L)</b>	2,09	2,50
<b>RV (%)</b>	108,35	131,67
<b>TLC (L)</b>	4,84	5,25
<b>TLC (%)</b>	92,30	99,83
<b>FRC (L)</b>	2,90	3,18
<b>FRC (%)</b>	109,95	121,72
<b>Raw (cm H<sub>2</sub>O/L/s)</b>	3,89	3,44
<b>SGaw (1/ cm H<sub>2</sub>O · s)</b>	0,10	0,10
<b>DLCO (%)</b>	83,29	88,50
<b>KCO (%)</b>	98,18	91,56

TAULA 24.-Evolució del funcionalisme respiratori.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (L)	0,07 ± 0,45	-0,02 ± 0,51	0,18 ± 0,35	NS
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (%)	1,17 ± 16,48	-1,09 ± 17,73	3,8 ± 14,95	NS
$\Delta$ FVC (L)	0,14 ± 0,56	0,10 ± 0,57	0,19 ± 0,55	NS
$\Delta$ FVC (%)	3 ± 17,24	2,71 ± 16,8	3,33 ± 18,22	NS
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	0,56 ± 8,18	-1,95 ± 7,08	3,5 ± 8,59	NS
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> POSTBD (L)	0,04 ± 0,46	-0,04 ± 0,55	0,13 ± 0,33	NS
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> POSTBD (%)	-0,08 ± 16,30	-1,9 ± 17,42	2,05 ± 15,09	NS
$\Delta$ FVCPOSTBD (L)	0,1 ± 0,57	0,06 ± 0,59	0,14 ± 0,56	NS
$\Delta$ FVCPOSTBD (%)	-0,56 ± 19,84	0,9 ± 15,61	-2,27 ± 24,24	NS
$\Delta$ Peakflow (L/s)	-0,20 ± 1,68	-0,35 ± 1,9	-0,04 ± 1,4	NS
$\Delta$ RV (L)	-0,05 ± 0,75	-0,07 ± 0,71	-0,02 ± 0,81	NS
$\Delta$ RV (%)	-3,3 ± 38,96	-2,2 ± 36,36	-4,64 ± 42,92	NS
$\Delta$ TLC (L)	0,20 ± 0,67	0,15 ± 0,74	0,25 ± 0,61	NS
$\Delta$ TLC (%)	1,94 ± 12,05	1,5 ± 13,5	2,47 ± 10,46	NS
$\Delta$ FRC (L)	0,09 ± 0,68	0,06 ± 0,67	0,13 ± 0,7	NS
$\Delta$ FRC (%)	1,29 ± 22,91	0,05 ± 23,5	2,76 ± 22,78	NS
$\Delta$ Raw (cm H <sub>2</sub> O/L/s)	-0,29 ± 1,69	-0,47 ± 1,9	-1,03 ± 1,47	NS
$\Delta$ sGaw (1/ cm H <sub>2</sub> O · s)	0,01 ± 0,04	0,01 ± 0,05	0,008 ± 0,052	NS
$\Delta$ DLCO (%)	5,95 ± 19,75	7,85 ± 17,08	3,93 ± 22,69	NS
$\Delta$ KCO (%)	2,06 ± 9,16	1,56 ± 9,15	2,64 ± 9,48	NS

### 6.3.2.-GASOMETRIA ARTERIAL.

A continuació exposem els resultats de la GSA al T<sub>12</sub> en valor absolut i, a continuació, l'evolució dels resultats de la gasometria arterial realitzada a l'inici i al final del protocol.

TAULA 25.-Valors de la Gasometria arterial al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>PH</b>	7,44	7,42
<b>PaO<sub>2</sub></b>	81,98	78,63
<b>PCO<sub>2</sub></b>	40,02	40,73
<b>SBC</b>	26,78	26,42
<b>Hb</b>	13,40	13,83
<b>EB</b>	2,91	2,31
<b>Carboxi-Hb</b>	1,66	1,61

TAULA 26.-Evolució de la gasometria arterial.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>ΔpH</b>	0,002 ± 0,03	-0,004 ± 0,03	0,008 ± 0,04	NS
<b>ΔPaO<sub>2</sub></b>	2,99 ± 9,87	0,91 ± 9,47	5,44 ± 10,04	NS
<b>ΔPaCO<sub>2</sub></b>	-1,57 ± 3,43	-2,04 ± 3,28	-1,01 ± 3,61	NS
<b>ΔSBC</b>	-0,83 ± 2	-1,36 ± 1,98	-0,17 ± 1,89	NS
<b>ΔHb</b>	0,30 ± 1,12	0,35 ± 1,33	0,25 ± 0,85	NS
<b>ΔEB</b>	-0,10 ± 5,13	-1,5 ± 1,84	1,55 ± 7,08	NS
<b>ΔCarboxi-Hb</b>	0,10 ± 0,82	0,06 ± 0,85	0,14 ± 0,82	NS

#### **6.4.-EVOLUCIÓ DELS PARAMETRES DEL METABOLISME OSSI.**

En primer lloc exposarem els resultats de les determinacions analítiques (tant de sang com d'orina) i, a continuació, els resultats de les densitometries.

##### **6.4.1.-BIOQUÍMICA.**

#### 6.4.1.1.-Sang.

TAULA 27.-Valors de les determinacions analítiques reumatològiques en sang al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Ca</b>	9,42	9,54
<b>P</b>	3,60	3,57
<b>LDH</b>	343,55	391,76
<b>Osteocalcina</b>	4,03	2,46

TAULA 28.-Evolució de les determinacions analítiques reumatològiques en sang.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>ΔCa</b>	0,13 ± 0,72	0,21 ± 0,75	0,03 ± 0,13	NS
<b>ΔP</b>	0,08 ± 0,59	0,08 ± 0,61	0,09 ± 0,59	NS
<b>ΔLDH</b>	22,61 ± 87,72	46,55 ± 76,13	-7,31 ± 94,31	NS
<b>ΔOsteocalcina</b>	-0,21 ± 3,5	-0,62 ± 4,23	0,26 ± 2,49	NS

#### 6.4.1.2.-Orina.

S'exposen en primer lloc els resultats de les determinacions a orina de 2 hores i posteriorment els de les determinacions realitzades a orina de 24 hores.

TAULA 29.-Determinacions en orina de 2h al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Ca/creat</b>	0,20	0,16
<b>Hidroxirol/creat</b>	150,05	139,18

TAULA 30.-Evolució de les determinacions en orina de 2 hores.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>ΔCa/creat</b>	-0,005 ± 0,11	-0,12 ± 0,10	0,004 ± 0,13	NS
<b>ΔHidroxirol/creat</b>	6,34 ± 104,01	1,7 ± 106,7	13,30 ± 104,15	NS

TAULA 31.-Evolució de les determinacions en orina de 24 h.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
$\Delta\text{Ca/creat}$	$-0,1 \pm 0,09$	$-0,009 \pm 0,08$	$-0,02 \pm 0,1$	NS
$\Delta\text{Ca}$	$-15,59 \pm 86,48$	$-22,1 \pm 99,73$	$-7,03 \pm 67,46$	NS

#### 6.4.2.-DENSITOMETRIA ÒSSIA.

A la següent taula queda resumida l'evolució dels diferents paràmetres densitomètrics analitzats.

TAULA 32.-Evolució densitomètrica.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
$\Delta\text{COLL}$	$0,02 \pm 0,04$	$0,022 \pm 0,040$	$0,01 \pm 0,04$	NS
$\Delta\text{COLL } T$	$0,14 \pm 0,33$	$0,20 \pm 0,37$	$0,08 \pm 0,26$	NS
$\Delta\text{COLL } z$	$0,07 \pm 0,28$	$0,074 \pm 0,32$	$0,05 \pm 0,25$	NS
$\Delta\text{WARD}$	$-14,83 \pm 89,07$	$-28,1 \pm 122,6$	$0,02 \pm 0,03$	NS
$\Delta\text{WARD } T$	$0,02 \pm 0,04$	$0,02 \pm 0,05$	$0,02 \pm 0,03$	NS
$\Delta\text{WARD } z$	$0,11 \pm 0,40$	$0,11 \pm 0,39$	$0,11 \pm 0,42$	NS
$\Delta\text{L}_2\text{-L}_4$	$-124,7 \pm 353,52$	$-55,4 \pm 241,6$	$-206,9 \pm 447,17$	NS
$\Delta\text{L}_2\text{-L}_4 T$	$0,1129 \pm 0,3117$	$0,05 \pm 0,35$	$0,1953 \pm 0,23$	NS
$\Delta\text{L}_2\text{-L}_4 z$	$0,06 \pm 0,29$	$-0,05 \pm 0,31$	$0,19 \pm 0,21$	<b>0,014</b>

#### 6.5.-EFECTES SOBRE LA IMMUNITAT.

A continuació expressem, a mode de taula, l'evolució dels paràmetres relacionats amb la immunitat cel·lular (poblacions limfocitàries) i la immunitat humoral (dosificació d'immunoglobulines).

TAULA 33.-Evolució dels paràmetres d'immunitat cel·lular i humoral.



	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
$\Delta CD_4$	242,5 $\pm$ 477,67	340,1 $\pm$ 434,1	144,85 $\pm$ 515,96	NS
$\Delta CD_8$	64,54 $\pm$ 198,24	82,67 $\pm$ 255,92	46,41 $\pm$ 125,16	NS
$\Delta IgA$	-12,43 $\pm$ 85,24	-18,4 $\pm$ 112,2	-5,82 $\pm$ 40,73	NS
$\Delta IgM$	13,01 $\pm$ 31,54	13,94 $\pm$ 38,46	11,98 $\pm$ 22,59	NS
$\Delta IgE$	37,36 $\pm$ 99,22	65,84 $\pm$ 125	8,88 $\pm$ 55,49	NS
$\Delta IgG$	-34,97 $\pm$ 169,01	-43,4 $\pm$ 136,9	-25,61 $\pm$ 202,59	NS
$\Delta IgG_1$	-33,26 $\pm$ 154,51	-44,3 $\pm$ 123	-21,59 $\pm$ 185,43	NS
$\Delta IgG_2$	-2,2 $\pm$ 100,3	-5,83 $\pm$ 82,16	1,64 $\pm$ 119,06	NS
$\Delta IgG_3$	-3,78 $\pm$ 21,49	-5,72 $\pm$ 21,58	-1,74 $\pm$ 21,88	NS
$\Delta IgG_4$	4,3 $\pm$ 21,52	7,34 $\pm$ 21,14	1,09 $\pm$ 22,09	NS

## 6.6.-EFECTES SOBRE HEMOGRAMA, FUNCIO RENAL I HEPÀTICA.

A continuació exposem l'evolució dels paràmetres corresponents a funció renal, funció hepàtica i hemograma.

### 6.6.1.-FUNCIO RENAL.

TAULA 34.-Funció renal al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>urea</b>	32,86	40,88
<b>Creatinina</b>	0,86	0,88

TAULA 35.-Evolució de la funció renal.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
$\Delta$ urea	2,86 $\pm$ 11,47	6,47 $\pm$ 9,55	-1,58 $\pm$ 12,32	<b>0,029</b>
$\Delta$ creatinina	0,04 $\pm$ 0,10	0,02 $\pm$ 0,1	0,07 $\pm$ 0,10	NS

Al grup MTX s'observa un increment significatiu de la urea plasmàtica en comparació amb el grup placebo. De totes maneres, aquest resultat no té cap traducció clínica, doncs els valors es segueixen mantenint dintre de la normalitat.

### 6.6.2.-FUNCIÓ HEPÀTICA.

TAULA 36.-Funció hepàtica al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>GOT</b>	20	17,83
<b>GPT</b>	24,67	20,61
<b>FA</b>	152,76	155,47
<b>γGT</b>	20,10	27,38

TAULA 37.-Evolució de la funció hepàtica.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>ΔGOT</b>	-1 ± 6,45	-2 ± 7,7	0,16 ± 4,46	NS
<b>ΔGPT</b>	-1 ± 11,08	-2,67 ± 11,87	0,94 ± 10,07	NS
<b>ΔFA</b>	-9,92 ± 42,61	-10,71 ± 47,47	-8,94 ± 37,1	NS
<b>ΔγGT</b>	0,03 ± 19,57	1,52 ± 8,85	-2,06 ± 28,94	NS

### 6.6.3.-HEMOGRAMA.

TAULA 38.-Hemograma al T<sub>12</sub>.

	<b>MTX</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Hematòcrit</b>	41,71	42,28
<b>Leucòcits totals</b>	8512,38	9082,78
<b>Limfòcits totals</b>	2144,62	2200
<b>Plaquetes</b>	229761,90	247222,22

TAULA 39.-Evolució de l'hemograma.

	<b>Total</b>	<b>MTX</b>	<b>Placebo</b>	<b>P</b>
<b>ΔHematòcrit</b>	-0,42 ± 4,42	0,27 ± 4,81	-1,2 ± 3,88	NS
<b>Δleucòcits totals</b>	340 ± 2476	896,2 ± 2284	-308,9 ± 2595,6	NS
<b>Δlimfòcits totals</b>	234 ± 633,25	353,3 ± 688,5	55 ± 547,9	NS
<b>Δplaquetes</b>	-5641 ± 50663,7	6333,3 ± 51004,2	-19611 ± 47888,5	NS

## **6.7.-EFECTES ADVERSOS.**

Dos dels pacients (concretament el número 5 i el número 11), ambdòs pertanyents al grup placebo han estat exitus durant l'estudi. En els dos casos, la causa de la mort no estava relacionada amb la malaltia ni amb el tractament.

Cinc pacients han abandonat el protocol abans del T<sub>12</sub>:

-El pacient nº 18 (pertanyent al grup placebo) abandonà el tractament per referir múltiples efectes secundaris (cefalea, toxicitat digestiva, etc) en relació al tractament.

-El pacient nº 22 (pertanyent al grup que reb MTX) abandonà el tractament per presentar broncospasme en relació a la ingesta del comprimit de MTX. Donat que el pacient va presentar empitjorament de la clínica asmàtica unes hores després de l'administració del MTX en dues ocasions –no ho va comunicar a l'equip investigador fins a la segona ocasió-, i segons els criteris de Karch i Lasagna, es considera com a definitiu l'efecte secundari[201].

-El pacient nº 27 (pertanyent al grup tractat amb MTX) abandonà el tractament al T<sub>9</sub> per presentar milloria simptomàtica important.

-El pacient nº 33 (pertanyent al grup placebo), abandonà el protocol al T<sub>3</sub>, també per haver experimentat milloria clínica important.

-El pacient nº 45 (pertanyent al grup que reb MTX) abandonà el tractament per intolerància gàstrica.

Per últim, destacar un pacient que rebia MTX que presentava diarrea lleu i autolimitada en relació a la ingesta del comprimit de MTX. No obstant, aquest fet no obligà a retirar el tractament.

Per tant, 3 pacients han sortit de l'estudi per efectes adversos, destacant un cas de broncospasme per metotrexate i un altre d'intolerància digestiva.

## **7.-DISCUSSIÓ.**

L'asma es caracteritza per una obstrucció de la via aèria variable i reversible-espontàniament o bé amb tractament- que apareix, a pacients amb hiperreactivitat, en resposta a determinats estímuls. En la última dècada s'ha demostrat que el procés fonamental a la fisiopatologia de la malaltia és la inflamació crònica de la via aèria. Aquest fet és molt important perquè fa que la teràpia antiinflamatòria sigui la base del tractament de l'asma.

El fet que l'asma segueixi essent un problema mèdic de primer ordre ve donat per la seva prevalença i la seva morbi-mortalitat. S'han publicat molts estudis sobre l'epidemiologia de l'asma, que varia de manera significativa segons la població estudiada. Si ens centrem en el nostre medi més proper, un estudi publicat recentment estima una prevalença anyal de la malaltia a la comarca del Vallés Occidental del 3,3%[21]. A més de la seva elevada prevalença, l'asma segueix presentant una mortalitat gens despreciable, que no ha disminuït malgrat els nombrosos avenços terapèutics. Per últim, és important tenir en compte la morbiditat associada a l'asma, ja sigui per la limitació en la qualitat de vida del pacient que produeix la malaltia per si mateixa com pels efectes secundaris associats al tractament crònic (osteoporosi associada al tractament esteroïdal, per exemple).

Les societats pneumològiques internacionals i nacionals, davant l'ample ventall de fàrmacs de que es disposa actualment en el tractament de l'asma, han elaborat estratègies terapèutiques en que els diferents fàrmacs es van introduït de manera esglaonada i a les menors dosis possibles, segons la gravetat de la malaltia[4-6, 122]. De manera resumida, podem dir que el tractament s'inicia, als asmàtics lleus –aquells que presenten simptomatologia menys de dos cops per setmana-, amb beta-2-agonistes d'acció curta (salbutamol el més utilitzat) a demanda. Als pacients que presentin simptomatologia amb més freqüència, s'iniciarà tractament preventiu amb corticoides inhalats, començant a dosis de 200-250 µg/dia (en funció de l'ús de budesonida o beclometasona, respectivament) i augmentant, si és necessari, fins a 800-1000 µg/dia. Si malgrat això no s'aconsegueix un control adequat o bé persisteix simptomatologia nocturna, caldrà valorar l'addició d' un beta-2-agonista de llarga durada (salmeterol, formoterol), xantines o inhibidors dels leucotriens[8, 59]. Als pacients amb asma greu que no s'estabilitzin amb aquest tractament haurem d'afegir tractament amb corticoides orals [4]. Mentre que a alguns d'ells serà suficient el tractament amb tandes curtes, altres requeriran corticoteràpia oral de manteniment. Tot i que la literatura no defineix clarament el criteri d'asma corticodepenent (en l'actualitat s'inclou dins del grup de

malalts amb asma refractària [202]), nosaltres hem acceptat la corticodependència com a un requeriment mínim de 7.5 mg/dia (o 15 mg/48 hores) de 6-metil-prednisolona per a mantenir un FEV<sub>1</sub> > 70% [203], durant un mínim d'un any.

L'administració perllongada d'esteroides per via sistèmica comporta l'aparició d'una sèrie d'efectes secundaris que són els que poden acabar condicionant la qualitat de vida dels pacients. Els efectes secundaris més importants seran: síndrome de Cushing, osteoporosi –que afavorirà l'aparició de fractures amb facilitat-, diabetis –amb tota la patologia vascular associada que condiciona-, cataractes, hipertensió arterial i, per últim, cert grau d'immunodepressió que pot condicionar l'aparició d'infeccions. Per analogia amb altres malalties cròniques de base inflamatòria (psoriasi, artritis reumatoide i malaltia inflamatòria intestinal fonamentalment), s'han introduït altres fàrmacs immunosupressors amb activitat antiinflamatòria amb la intenció de disminuir la dosis d'esteroides i evitar els efectes secundaris a ells associats. De tots ells, els que més s'han utilitzat i dels que es coneix millor el perfil de seguretat són: sals d'or, ciclosporina i metotrexate [204], tot i que recentment s'ha reavaluat el paper dels macròlids; concretament, a un número recent de *Chest* s'ha publicat una sèrie de 3 casos de pacients asmàtics corticodepenents d'edat avançada en que sembla que el tractament perllongat amb claritromicina pot tenir efecte beneficiós com a estalviador d'esteroides [205].

El MTX és un anàleg de l'àcid fòlic que interfereix en la síntesi del DNA per inhibició de la dihidrofolatreductasa. La primera indicació del MTX, utilitzat a altes dosis, va ser com a quimioteràpic en el tractament de neoplàsies hematològiques, fonamentalment. A dosis baixes s'ha utilitzat profusament, com ja s'ha mencionat anteriorment, a múltiples malalties inflamatòries. El MTX a dosis baixes té, a les malalties citades, relativament pocs efectes indesitjables, destacant: vòmits, nàusees, diarrees, toxicitat dermatològica, nefrotoxicitat, toxicitat pulmonar i citopènies [102]. No obstant, la hipertransaminasèmia aïllada és probablement l'efecte secundari més freqüent. Donat el potencial del fàrmac de produir cirrosi hepàtica, en especial en presència de factors predisposants com són la obesitat i l'alcoholisme, s'havia proposat la realització de biòpsia hepàtica de manera sistemàtica a partir d'una dosi acumulada de 1,5 grams. Estudis amplis realitzats posteriorment han mostrat que la incidència de cirrosi és relativament baixa. Actualment, només es recomana la realització de biòpsia si hi ha els factors de risc citats i apareix hipertransaminasèmia [136].

Mullarkey i cols. van publicar el 1986 [151] el cas d'una pacient asmàtica a qui la introducció de MTX com a tractament de l'artritis psoriàsica va permetre baixar la dosi d'esteroides que rebia, sense perdre el control de l'asma. Després d'aquesta observació aïllada, van introduir el fàrmac a 5 pacients asmàtics corticodepenents amb símptomes d'hipercortisolisme, aconseguint-se en tots ells disminuir la dosi d'esteroides. Des d'aleshores, s'han publicat diferents estudis amb la finalitat d'avaluar l'eficàcia del MTX com a estalviador d'esteroides. Aquests estudis s'han realitzat amb metodologia diversa -creuats o paral·lels, de durada variable, amb medicació de base no homogènia, dosi i via d'administració del MTX diferents- i amb un nombre de pacients relativament petit, el que fa difícil extreure resultats definitius quan s'inclouen tots els pacients a metaanàlisis. L'estudi que incloé major nombre de pacients fou el publicat per Shiner i cols el 1990[154]. Concretament, 60 pacients eren randomitzats, després de 4 setmanes de període de *run-in*, a rebre MTX (15 mg setmanals) o placebo. Al final de les 24 setmanes de tractament que comprenia l'estudi, s'aconseguia disminuir la dosi d'esteroides un 50% als pacients tractats, enfront de només un 15% als del grup placebo, diferències estadísticament significatives. El període de tractament de la majoria dels treballs està al voltant de les 24 setmanes. L'estudi randomitzat i controlat amb placebo més llarg és el publicat per Stewart i cols. el 1994[161]. A aquest estudi es tractaren 24 pacients amb MTX (15 mg setmanals) o placebo durant 33 setmanes, aconseguint-se un descens significatiu de la dosi d'esteroides al període de tractament amb MTX, d'un 14,2% (al període de tractament amb placebo no es va aconseguir descens significatiu). Shiner i cols. [162] van publicar el 1994 un estudi que, malgrat no ser randomitzat amb placebo, era el que tenia el període de seguiment més llarg (promig de 14,7 mesos). Aquest estudi va confirmar també l'eficàcia del MTX com a estalviador de corticoides.

A banda dels estudis quins resultats suggereixen que el MTX a dosis baixes pot ser efectiu com a estalviador d'esteroides, també se n'han publicat de resultat contrari. Erzurum i cols. [156] publicaren el 1991 un estudi amb 19 pacients tractats amb MTX o placebo, aconseguint-se baixar la dosi d'esteroides a tots els pacients (un 40% aproximadament), sense diferències significatives entre els dos grups. Trigg i cols. van publicar, dos anys després, un estudi amb 18 pacients tractats amb dosis creixents de MTX (fins a 30 mg/setmana) o placebo, sense observar-se diferències entre els dos grups[157].

Si ens fixem en els metaanàlisis publicats, els resultats son contradictoris. Tant el publicat per Marin i cols. a *Chest* el 1997 [165] com el d'Aaron i cols. a *Respiratory Medicine* el 1998 [168] obtenen resultats favorables al MTX a dosis baixes com a estalviador d'esteroides als pacients asmàtics cortico-depenents. La *Cochrane Library* ha publicat recentment un metaanàlisi [159] que inclou 10 assaigs clínics controlats, amb un nombre total de pacients de 186. Els autors conclouen que, si bé s'aconsegueix un petit estalvi de corticoides (de 4,1 mg/d als estudis en paral·lel i de 2,9 mg/d als creuats), no queda clar que aquest descens sigui clínicament significatiu (o, en tot cas, només ho és a un grup determinat de pacients) i que els efectes secundaris no son despreciables. Es suggereix realitzar estudis amb més pacients, més perllongats, amb períodes d'estabilització i de *run in*.

A la vista de la important morbiditat associada al tractament crònic amb esteroides, vam començar a estudiar fa gairebé deu anys la eficàcia del MTX a dosis baixes com a estalviador d'esteroides. Com ja s'ha citat anteriorment, el 1992 vàrem realitzar un estudi amb una cohort de 5 pacients asmàtics corticodepenents per analitzar: en primer lloc, si el MTX era útil com a estalviador d'esteroides; en segon lloc, si dosis inferiors a les emprades a la majoria d'estudis (15 mg setmanals) eren igualment eficaces. Així, vam tractar 5 pacients amb 10 mg setmanals de MTX, aconseguint una disminució de les dosis d'esteroides de fins a un 50% [166]. El 1999 vam publicar els resultats d'un segon treball que incloïa 7 pacients adults i un pediàtric, tractats durant 6 mesos amb MTX a dosis de 10 mg/dia, prèvia estabilització de tres mesos com a mínim [167]. També aquí vam observar una reducció del 50% en la dosi d'esteroides al grup tractat.

Finalment, partint dels resultats preliminars dels nostres dos estudis, vam decidir realitzar un estudi més ampli, que és el que es presenta a aquesta Tesi Doctoral.

A continuació analitzarem alguns aspectes metodològics que creiem és important remarcar; posteriorment, analitzarem els resultats de manera estructurada, contrastant-los amb la literatura.

## **7.1.-ASPECTES METODOLÒGICS.**

En primer lloc, considerem és fonamental un període d'estabilització tant perllongat com calgui per assegurar que els pacients son tractats seguint correctament les normatives vigents i, posteriorment, anar baixant les dosis d'esteroides fins trobar la mínima possible que aconseguixi un bon control simptomàtic. Quan vam dissenyar l'estudi ens vam proposar que aquest període d'estabilització havia de ser de 3 mesos com a mínim; finalment, la durada mitjana del període d'estabilització ha estat de 10 mesos, si bé algú pacient ha requerit fins a 3 anys. La dosi mitjana de metilprednisolona que rebien els pacients va baixar, en conjunt, de 20,9 mg/dia fins a 15,2 mg/dia. La dosi a l'inici fou superior al grup tractat amb MTX (17,3 mg/dia) que al placebo (12,8 mg/dia), no essent aquestes diferències estadísticament significatives. Com ja s'ha discutit prèviament, aquesta diferència es deu als valors extrems però, si examinem el diagrama de caixa de les dues poblacions i ens fixem en les medianes, veiem que son similars. La dosi inicial d'esteroides que reben els pacients als estudis publicats fins ara és molt variable, des dels 10,9 mg/dia de l'estudi de Hedman i cols. [164] fins als 30,8 mg/dia de l'estudi de Coffey i cols. [160] (xifres que suggereixen que els pacients, probablement, no estaven ben estabilitzats). Per tant, no hi ha diferències rellevants en les dosis d'esteroides orals que reben els pacients entre el nostre treball i els publicats prèviament. Aixó és important perquè hi ha treballs (com la revisió sistemàtica de Davies publicada recentment[159]), que suggereix que el MTX només té efecte beneficiós als pacients que estan rebent dosis molt elevades d'esteroides.

En segon lloc, establim un període de *run in*, de 4 setmanes. Aquest període és, segons els dissenys metodològics moderns, mandatori. El fet de no contemplar aquest període en el seu disseny pot explicar els resultats poc satisfactoris de molts dels treballs publicats, tal com s'afirma, per exemple, a la revisió publicada per Marin i cols. el 1997[165].

En tercer lloc, destacar que la durada de l'estudi és de 12 mesos. L'asma és una malaltia en que els factors ambientals hi juguen un paper capdal. És per aixó que considerem que un estudi ben dissenyat ha d'incloure les quatre estacions de l'any, per poder valorar correctament les fluctuacions estacionals que de ben segur presenta la malaltia. Creiem que el fet de no considerar aquest aspecte pot influir en els resultats d'alguns estudis, com el de Shiner[154], i confereix major fiabilitat als estudis de llarga durada, com el nostre.



En quart lloc, destacar que la dosi de MTX que reben els pacients és de 10 mg/dia, sensiblement inferior a l'administrada a la majoria dels estudis, que sol ser de 15 mg/dia (en alguns casos fins i tot s'arriba als 30 mg/dia). El fet d'utilitzar aquesta dosi ve recolzat pels resultats de dos estudis preliminars realitzats pel nostre grup que suggerien que el MTX a aquesta dosi és igualment eficaç com a estalviador d'esteroides[166, 167].

En cinquè lloc, assenyalar que la dosi d'esteroides inhalats que reben els pacients com a tractament de base és de 800 µg diaris de budesonida. A la majoria d'estudis randomitzats i controlats amb placebo publicats fins ara, els pacients estan rebent com a mínim 1500 µg diaris. Només a l'estudi publicat per Coffey el 1994[160] reben dosis de 800 µg diaris. Al nostre estudi hem emprat aquesta dosi en un intent de minimitzar els efectes secundaris dels esteroides inhalats (que amb freqüència es presenten a dosis més altes), assegurant-se així un correcte compliment. D'aquesta manera, el tractament de base dels pacients serà totalment homogeni i no condicionarà la interpretació final dels nostres resultats. Aixó no vol dir que a la pràctica clínica actual s'hagi de mantenir aquesta dosi de corticoides inhalats abans de introduir altres fàrmacs, com els corticoides orals o el MTX; es conegut que almenys alguns malalts es beneficien força de dosis elevades de corticoides inhalats.

En sisè lloc, per veure l'evolució de la malaltia durant el protocol d'estudi ens hem fixat en el funcionalisme respiratori (fonamentalment en el FEV<sub>1</sub>) i no hem utilitzat escales de símptomes. Un treball recent publicat a *Chest* [206] no detecta cap score que tingui un valor discriminatiu prou acceptable com per detectar els pacients que presenten una caiguda del FEV<sub>1</sub>.

Per últim, si bé el nombre de pacients a priori necessaris per a obtenir diferències significatives era de 48, finalment se n'han inclòs 46. En l'apartat de metodologia, havien previst fer una anàlisi intermèdia quan s'haguessin inclòs almenys un 75% dels malalts previstos. Intuitivament varem observar durant l'estudi que es delimitaven dos grups clarament diferenciats: els pacients en que disminuïem de manera important els esteroides (que debien ser els tractats amb MTX) o aquells en que no s'observava un benefici clar (els que suposàvem rebien placebo). Per tal d'evitar problemes ètics, estava doncs previst realitzar aquesta anàlisi intermèdia i la metodologia utilitzada va ésser la més exigent de l'estadística mèdica.

En resum, de la metodologia del nostre estudi podem dir que es tracta d'un estudi randomitzat a doble cec i controlat amb placebo, que busca reproduir unes condicions ideals que permetin una interpretació el més fiable possible dels resultats.

## **7.2.-RESULTATS.**

A continuació discutirem de manera estructurada els resultat més significatius del nostre treball, comparant-los, quan sigui possible, amb els publicats a la literatura.

### **7.2.1.-CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS.**

No hi ha hagut, després de la randomització, diferències significatives entre els dos grups pel que fa a edat, antropometria. Si ens fixem en el sexe dels pacients, podem afirmar que la milloria obtinguda (és a dir, el descens en la dosi d'esteroides) no és diferent entre els dos sexes. No hi ha diferències en els resultats obtinguts entre els sexes a cada grup; el sexe no modifica la resposta al tractament.

Pel que fa al funcionalisme respiratori, considerant els 46 pacients en conjunt, tenen una alteració ventilatòria obstructiva de moderada intensitat. Dels resultats del funcionalisme respiratori volem destacar que es confirma que els pacients de la població analitzada son asmàtics, doncs es produeix un increment del FEV<sub>1</sub> de més de 200 mL –concretament 220 mL de mitjana- amb la prova broncodilatadora; si ens fixem en els valors percentuals, el FEV<sub>1</sub> és superior al 70% del valor teòric – concretament un 72%- després de la prova broncodilatadora. El fet que els pacients presentin ja alteració espiromètrica en situació d'estabilitat i amb tractament amb corticoides orals tradueix severitat de la malaltia i llarg temps d'evolució de la mateixa. Després de la randomització, només s'han detectat diferències significatives en el valor percentual de la Capacitat Residual Funcional (més alta al grup placebo) i en la KCO (més alta al grup MTX). Malgrat això, aquests valors estan dintre de la normalitat als dos grups, i les diferències obtingudes no tenen transcendència clínica.

Pel que fa a la gasometria arterial, aquesta és normal en valors promig, no havent-hi diferències significatives entre els dos grups.

Tampoc hi ha hagut diferències significatives entre els dos grups pel que fa a hemograma, poblacions limfocitàries, funció renal, funció hepàtica, dosificació

d'immunoglobulines (incloent subclasses de la IgG) i paràmetres referents al metabolisme fosfocàlcic –tant a sang com a orina de 2 hores i de 24 hores-.

La Tomografia Computada Toràcica d'Alta Resolució objectivà la presència de bronquièctasis a 12 pacients, sense diferències entre els dos grups –doncs es reparteixen sis a cada branca de tractament-. S'han proposat diferents teories per a explicar l'elevada incidència de bronquièctasis als pacients asmàtics corticodepenents. La majoria afirmen que el fet de patir infeccions respiratòries de repetició afavoriria la formació de dilatacions broquials irreversibles. Alguns treballs suggereixen que el tractament perllongat amb esteroides produiria dèficit d'immunoglobulines (fonamentalment IgG<sub>1</sub> i IgG<sub>4</sub>) que, a la seva vegada, afavoriria la presència d'infeccions. De tota manera, aquest no és l'objectiu del nostre estudi.

Pel que fa la densitometria òssia, s'ha detectat un valor significativament inferior de la z tant a nivell del coll del fèmur com del triangle de Ward al grup MTX. Això podria traduir que aquests pacients tenen un major grau d'osteopènia que els que es tractaran amb placebo, comparant amb una població de la seva mateixa edat i sexe. Com veurem posteriorment, aquestes diferències no tenen traducció clínica significativa, doncs després de l'any de tractament ambdòs paràmetres presenten una molt discreta milloria -estadísticament no significativa- als dos grups.

### 7.2.2.-EVOLUCIÓ DE LA DOSI DE CORTICOIDES.

Com ja hem vist detalladament quan hem exposat els resultats, al grup tractat amb MTX hem aconseguit al final un descens de 9,5 mg/dia; descens estadísticament significatiu ( $p < 0,0001$ ) en comparació amb el descens de 0,56 mg/dia aconseguit finalment al grup tractat amb placebo. En valor percentual, que potser ens dona una idea més clara intuitivament, el descens obtingut al grup MTX és del 54,8%, enfront d'un 4,37% al grup placebo. Aquest és el resultat més destacable, doncs es compleix el que era l'objectiu principal del nostre treball.

Si comparem els nostres resultats amb els de la resta de treballs randomitzats amb placebo publicat fins ara, podem dir que la diferència que nosaltres hem assolit és la més gran aconseguida. El treball publicat per Shiner i cols. el 1990[154](60 pacients tractats 24 setmanes amb 15 mg/setmanals de MTX o bé placebo) també aconseguí reduir la dosi d'esteroides un 50% al grup tractat amb MTX. El nostre treball, com el citat, confirma de manera contundent la utilitat del MTX com a estalviador d'esteroides.

Si bé nosaltres hem inclòs un nombre lleugerament inferior de pacients (48), el període de seguiment ha estat molt més llarg (52 setmanes).

El segon fet destacable és que aquest benefici s'ha obtingut administrant els pacients 10 mg/setmanals de MTX, la dosi més baixa emprada fins ara, i que s'ha revelat útil clínicament.

### 7.2.3.-EVOLUCIÓ DEL FUNCIONALISME RESPIRATORI.

No hi ha hagut canvis significatius en cap dels paràmetres del funcionalisme respiratori complert ni de la gasometria arterial, tant si analitzem tots els pacients conjuntament com comparant els dos grups de tractament. El fet que no es produeixi deteriorament del funcionalisme respiratori –fonamentalment del FEV<sub>1</sub>- malgrat baixar la dosi d'esteroides confirma un dels objectius principals del nostre treball i dona més consistència als resultats obtinguts.

### 7.2.4.-REPERCUSSIÓ SOBRE EL METABOLISME OSSI.

Si comparem els resultats de la densitometria i de les determinacions analítiques que tradueixen resorció òssia (hidroxiprolina) o formació òssia (osteocalcina) a l'any de tractament, no hem detectat diferències significatives entre els dos grups. Això pot ser explicat per diferents raons. En primer lloc, creiem que probablement hauria de passar més temps perquè la diferència en la dosi d'esteroides que reben els pacients d'un o altre grup tingués traducció a nivell del metabolisme ossi. Per tant, seria interessant determinar aquests paràmetres analítics i densitomètrics als 2 o 3 anys. Alguns treballs que estudien l'evolució de l'osteoporosi en curar pacients afectes de malaltia de Cushing han suggerit que són necessaris de 2 anys fins a 24 anys per a normalitzar-se la densitometria[207]. En segon lloc, les diferències en les dosis entre els dos grups són petites en valor absolut; per tant, probablement seria necessari un major nombre de pacients perquè les diferències poguessin ser significatives.

### 7.2.5.-EFECTES SOBRE LA IMMUNITAT.

Un altre aspecte interessant d'analitzar és la influència que pot tenir sobre la immunitat –tant cel·lular com humoral- la reducció de la dosi d'esteroides i, per altra banda, l'addició als esteroides d'un immunosupressor com és el MTX. Aquest és un aspecte que no havia estat estudiat a cap dels treballs publicats prèviament. Per a estudiar la immunitat cel·lular hem analitzat el recompte leucocitari, els limfòcits totals i les poblacions limfocitàries (CD<sub>4</sub> i CD<sub>8</sub>). Per a estudiar la immunitat humoral, hem analitzat les determinacions d'immunoglobulines totals i de les subclasses de la IgG. En cap dels paràmetres citats hem detectat diferències significatives entre els dos grups. El fet que el MTX no produeixi alteracions significatives al sistema immune era esperable, degut a les baixes dosis utilitzades (10 mg/setmana). Tampoc hem observat infeccions oportunistes documentades al grup tractat amb MTX, el que tradueix indirectament que no hi ha deteriorament immunològic addicional als pacients del nostre estudi que reben MTX, fet que il·lustra que el fàrmac a dosis de 10 mg/setmana per via oral no és més perillós que els corticoides. A l'estudi de Trigg i cols. (l'estudi en que les dosis de MTX administrades son més altes, fins a 30 mg setmanals), per exemple, al grup tractat amb MTX es van presentar dos casos de pneumònia fatal[157]. S'han descrit casos aïllats de complicacions infeccioses greus en relació al tractament amb esteroides i MTX a dosis baixes. Així, s'ha reportat alguns casos de pneumònia per *Pneumocystis carinii*, algun d'ells d'evolució fatal[145, 208]. També s'ha descrit un cas de pneumònia varicel·losa d'evolució fatal a un pacient asmàtic corticodepenent en tractament amb MTX[209].

#### 7.2.6.-EFECTES ADVERSOS.

Durant el període de seguiment, dos pacients –ambdós pertanyents al grup placebo- han estat exitus per causa no relacionada. Cinc pacients han deixat el tractament abans del T<sub>12</sub>, dos del grup placebo (un per presentar múltiples i inespecífics efectes secundaris i l'altre per milloria simptomàtica important) i tres del grup MTX. A destacar que dels tres pacients del grup MTX que van abandonar, un ho va fer per milloria subjectiva important i va rebutjar seguir el protocol d'estudi, un altre per intolerància gàstrica i, el tercer, per broncospasme clar immediatament després de l'administració del MTX. Jones i cols. van publicar el 1991 el cas d'una pacient que va presentar hiperreactivitat bronquial en relació al tractament amb MTX de la seva artritis reumatoide [144]. Una editorial del mateix número de la revista *American Review of Respiratory Diseases* fa èmfasi en utilitzar el MTX a pacients que siguin realment

corticodepenents, donada la seva capacitat d'augmentar la hiperreactivitat bronquial[210]. Tot i que nosaltres (aplicant al nostre cas els criteris de Karch i Lasagna[201]) hem pogut constatar la fiabilitat d'aquest fet, creiem que la seva baixa incidència no invalida el MTX com a fàrmac útil al tractament de pacients asmàtics severos.

Un dels arguments que més freqüentment han emprat els autors contraris a la utilització del MTX a dosis baixes com a estalviador d'esteroides és el seu perfil d'efectes secundaris, fonamentalment a nivell gastrointestinal i a nivell hepàtic. La toxicitat gastrointestinal es presenta, fonamentalment, en forma de nàusees, vòmits o diarrea, que solen ser lleus. No obstant, el que més s'ha estudiat –sobretot a artritis reumatoide i psoriasi, malalties amb que es té més experiència en la utilització de MTX a dosis baixes- és la hepatotoxicitat. L'afectació hepàtica pel MTX pot anar des d'una hipertransaminasèmia lleu fins a una cirrosi establerta. Es reconeixen com a factors predisponents l'obesitat, la diabetis mellitus i el consum excessiu d'alcohol[133]. La incidència de la cirrosi reportada és molt variable: a la sèrie de Wilke de 1986 reporten una incidència del 6-20%[134]; en canvi, un treball publicat alhora en que es realitzen biòpsies hepàtiques als pacients tractats amb una dosi acumulada de MTX superior als 1500 mg, no detectaren cap cas de cirrosi[135]. Malauradament, els nivells de transaminases no son un bon predictor del desenvolupament de fibrosi i cirrosi. Si ens centrem en els treballs que utilitzen MTX a dosis baixes com a estalviador d'esteroides a pacients asmàtics, els efectes secundaris, encara que generalment lleus, son freqüents. A l'estudi de Shiner i cols. de 1990[154], 12 dels 38 pacients tractats amb MTX van presentar algun grau d'alteració de la biologia hepàtica. Trigg i cols. [157], a un estudi publicat el 1993 en que els pacients rebien fins a 30 mg setmanals de MTX, van detectar 6 casos de nàusees, un d'estomatitis i un d'hipertransaminasèmia. El metaanàlisi publicat per Aaron i cols. el 1998, xifra la incidència de toxicitat digestiva en un 45%; tanmateix, detecten alteració de la biologia hepàtica al 21,4% dels pacients tractats amb placebo[168]. La revisió sistemàtica realitzada per Davies l'any 2000 [159] detecta alteració de la biologia hepàtica a 26 de 141 pacients tractats amb MTX, per tan sols 2 de 134 tractats amb placebo. També destaca aquest metaanàlisi, per la seva freqüència: estomatitis, alopècia, símptomes digestius (nàusea, vòmit o diarrea). Una altra dada a destacar és que 26 pacients van abandonar l'estudi en que estaven inclosos per hepatotoxicitat i, en 4 casos, per empitjorament de l'asma. Finalment, els autors recomanen la realització de biòpsia hepàtica als pacients que hagin rebut una dosi

acumulada 1.5-2 g. A la vista de la mínima incidència d'hepatotoxicitat que hem detectat no només al present estudi, sino en pacients que fa anys que tractem amb MTX, i d'acord amb alguns treballs publicats, al nostre grup de treball proposem realitzar només monitorització estreta de funció hepàtica, amb analítica trimestral i ecografia en arribar a la dosi acumulada de 1500 mg, reservant la pràctica de biòpsia hepàtica als casos que presentin els factors de risc mencionats. Aquesta baixa toxicitat a tots els nivells s'explica, probablement, pel fet d'haver utilitzat dosis baixes de MTX.

### **7.3.-RESUM DE LA DISCUSSIÓ.**

Creiem que els resultats del nostre estudi son de gran fiabilitat perquè, en primer lloc, es basen en un estudi randomitzat, doble cec, controlat amb placebo, i amb un període d'estabilització llarg (que assegura que els pacients inicien el tractament rebent la mínima dosi possible d'esteroides). El segon fet a destacar és que l'estudi dura dotze mesos (per tant, les quatre estacions de l'any), el que elimina el biaix que de ben segur resultaria d'obviar les estacions en que la malaltia es mostra més inestable. En tercer lloc, volem destacar que es compleix la premisa que ens havíem proposat a la metodologia que els pacients fossin realment asmàtics (prova broncodilatadora positiva) i que no es perdés el control de la malaltia amb els canvis de tractament (el FEV<sub>1</sub> a l'inici i al final es manté per sobre del 70% del valor teòric).

A part dels aspectes metodològics assenyalats, destacarem també que aconseguim disminuir de manera significativa la dosi d'esteroides que reben els pacients quan administrem MTX a dosis baixes. La traducció clínica d'aquest descens en la dosi de corticoides és difícil de mesurar, i probablement si realitzem densitometries a aquests pacients un any més tard, ja observariem algun efecte positiu significatiu. Podem destacar, com a exemple més espectacular, el d'una pacient que presentava hàbit cushingoide important i una diabetes mellitus amb requeriments insulínics superiors a 1 UI per Kg de pes a qui, als 6 mesos de tractament, es va poder retirar la insulina, i al cap de l'any havien disminuït de manera notable els signes d'hipercortisolisme (sobretot pel que fa a hirsutisme i cara "en lluna plena"). També volem fer èmfasi que, tal i com ja havíem demostrat a algun estudi preliminar, els contundents resultats obtinguts ho han sigut utilitzant dosis de MTX inferiors a les utilitzades a la majoria dels estudis (concretament 10 mg setmanals). Finalment creiem

que la toxicitat -que molts autors invoquen com a inconvenient per a la utilització del MTX- és baixa si s'utilitza el MTX a dosis baixes, seguint uns estrictes criteris d'inclusió i monitoritzant sovint el funcionalisme hepàtic dels pacients



## **8.-CONCLUSIONS.**

Dels resultats del nostre treball podem concloure:

- 1.-El MTX administrat a dosis baixes (10 mg setmanals) és útil com a estalviador d'esteroides als pacients asmàtics corticodepenents.
  
- 2.-Després d'un tractament perllongat (un any), podem dir que l'administració de MTX a aquestes dosis (dosi acumulada de MTX de 500 mg) és molt ben tolerada, no havent-se observat toxicitat hepàtica ni efecte significatiu sobre la immunitat.
  
- 3.-Caldrà analitzar a més llarg termini l'efecte beneficiós de la disminució de la dosi d'esteroides obtinguda sobre el metabolisme ossi.

## **9.-IMPLICACIONS CLÍNiques.**

Nosaltres proposem l'ús realtivament precoç de MTX a pacients asmàtics corticodepenents, perquè permet baixar les dosis de corticoides -i evitar els efectes secundaris dels mateixos quan s'administren de manera perllongada-, amb una excel·lent tolerància. A més, ha quedat demostrat que segueix essent útil quan s'administra a dosis inferiors a les utilitzades a la majoria d'estudis publicats.

## **10.-BIBLIOGRAFIA.**

1. American Thoracic Society. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-244.
2. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, i cols. *Thoracic Society of Australia and New Zealand. Asthma management plan, 1989*. Med J Aust, 1989;151(11-12): 650-653.
3. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. U.S. Department of Health and human Services. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Publicació núm. 91-3042. Bethesda , agost 1991.
4. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma*. Publicació num. 92-3091. Publicat a : Eur Respir J 1992; 5: 601-641.
5. British Thoracic Society, British Paediatric Association, Royal College of Physicians of London, King's Fund Center, National Asthma Campaign. *Guidelines on the management of asthma*. Thorax 1993; 48: S1-S24.
6. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. NHLBI//WHO workshop report March 1993. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institute of Health. Publicació núm. 95-3659. Bethesda, gener 1995.
7. Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR). *Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica*. Recomendaciones SEPAR. Ediciones Doyma 1998; 331-370.

8. Picado Vallés C, Luengo Planas M. *Asma bronquial*. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Editores Médicos SA. Madrid 1998; 1171-1195.
9. Samet JM. *A historic and epidemiologic perspective on respiratory symptoms questionnaires*. Am J Epidemiol 1978; 108: 435-446.
10. Ferris BG. *Epidemiology standardization project II. Recommended respiratory disease questionnaire for use with adults and children in epidemiologic research*. Am Rev Respir Dis 1978; 118 (supl): 7-53.
11. Burney PGJ i Chinn S. *Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma*. Chest 1987; 91 (suppl 6): 79-83.
12. Antó Boqué J, Sunyer Den J. *Epidemiologia de l'asma bronquial, a Asma bronquial*. Ed. Doyma, Barcelona 1998:1-26.
13. Dodge RR, Burrows B. *The prevalence and incidence of asthma-like symptoms in a general population sample*. Am Rev Respir Dis 1980; 122:567-575.
14. Broder I., Higgins MW, Mathews KP i cols. *Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. Techumsen, Michigan II. Second survey of the community*. J Allergy Clin Immunol 1974; 53: 127-138.
15. Carrasco E. *Epidemiologic aspects of asthma in Latin America*. Chest 1987; 91 (suppl 6): 93-97.
16. Peat JK, Haby M, Spijker J i cols. *Prevalence of asthma in Busselton, Western Australia*. Br Med J 1992; 305: 1326-1329.
17. Cookson JB. *Prevalence rates of asthma in developing countries and their comparison with those in Europe and north America*. Chest 1987; 91 (suppl 6): 97-103.

18. Lundbäck B, Stjenberg N, Nyström L i cols. *An interview study to estimate prevalence of asthma and chronic bronchitis*. Eur J Epidemiol 1993; 9: 123-133.
19. Pedersen PA, Weeke ER. *Epidemiology of asthma in Denmark*. Chest 1987; 91 (suppl 6): S97-S103.
20. Grupo Español del Estudio Europeo. Estudio Europeo del Asma. *Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas*. Med Clin (Barc) 1995; 104: 487-492.
21. Jaen A, Ferrer A, Ormaza I i cols. *Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Cataluña*. Arch Bronconeumol 1999; 35: 122-128.
22. Burney PG. *Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86*. Br Med J 1990; 300: 1306-1310.
23. Burr ML. *Is asthma increasing?*. J Epidemiol Community Health 1987; 41: 185-189.
24. Buist S. *Asthma mortality: what have we learned?*. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 275-283.
25. Speizer FE, Doll R, Heaf P. *Investigation into use of drugs preceding death from asthma*. Br Med J 1968; 1: 339-343.
26. Crane J, Flatt A, Jackson R i cols. *Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: case-control study*. Lancet 1989; 1: 917-922.
27. Grainger J, Woodman K, Pearce N i cols. *Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study*. Thorax 1991; 46: 105-111.

28. Pearce N, Grainger J, Atkinson M i cols.. *Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81*. Thorax 1990; 45: 170-175.
29. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P i cols. *The use of beta-agonists and the risc of death and near death from asthma*. N Engl J Med 1992; 326: 501-506.
30. Marsh DG, Lockhart A i Holgate S. *The genetics of asthma*. Oxford, Blackwell Scientific, 1993.
31. Van Leeuwen BH. *Molecular organization of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5, and GM-CSF genes, on human chromosome 5*. Blood 1989; 73: 142-148.
32. Landau LI. *Gender related differences in airway tone in children*. Pediatr Pulmonol 1993; 16: 31-35.
33. Smith JM, Harding LK i Cumming G. *The changing prevalence of asthma in school children*. Clin Allergy 1971; 1: 57-61.
34. Rosenthal M. *Lung function in white children aged 4 to 19 years. I-Spirometry*. Thorax 1993; 48: 794-802.
35. Rosenthal M. *Lung function in white children aged 4 to 19 years. II-Single breath analysis and plethysmography*. Thorax 1993; 48: 803-808.
36. Beasley R. *Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation*. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 806-817.
37. Picado Vallés C. *Inflamació bronquial: cèl·lules i mediadors químics*. A: *Asma bronquial*. Ed. Doyma, Barcelona 1998: 27-32.
38. Vignola AM, Bousquet J, Chanez P i cols. *Assessment of Airway Inflammation in Asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S184-S187.

39. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW i cols. *Asthma. From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1720-1745.
40. Busse WW, Lemanske RF. *Asthma*. New Engl J Med 2001; 344(5): 350-362.
41. Heredia JL, Rodriguez-Carballeira M. *Prueba broncodilatadora en pacientes con EPOC estable*. Arch Bronconeumol 2000; 36: 334-343.
42. Rodríguez Sanchón B, Manresa Presas F. *Manifestacions clíniques i diagnòstic diferencial. A: Asma bronquial*. Ed. Doyma, Barcelona 1998: 49-66.
43. Heredia Budó JL, Hernández-Flix S. *Asma de maneig difícil. A: Asma bronquial*. Ed. Doyma, Barcelona 1998: 239-260.
44. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM. *Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma*. Clin Allergy 1988; 118: 165-176.
45. Nimmagadda SR, Spahn JD, Leung DYM i cols. *Steroid-resistant asthma: evaluation and management*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 345-356.
46. Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC i cols. *Glucocorticoid resistance in chronic asthma: glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoids in vitro*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1016-1025.
47. Grandordy B, Belmatoug N, Morelle A i cols. *Effect of betamethasone on airway obstruction and bronchial response to salbutamol in prednisolone resistant asthma*. Thorax 1987; 42: 65-71.
48. Kay AB, Diaz P, Carlmichael J i cols. *Corticosteroid-resistant chronic asthma and monocyte complement receptors*. Clin Exp Immunol 1981; 44: 576-580.

49. Casan P, Benlloch E, Duce F. *Diagnóstico del asma: lo fundamental y lo accesorio*. Arch Bronconeumol 1993; 29 (suppl 2): 1-7.
50. Casan P, Sanchís J. *Obstrucció i hiperresposta. Estudi de la funció pulmonar*. A: *Asma bronquial*, A. Marín, ed. Barcelona: Doyma, 1998.
51. Farr SS. *Bronchial inhalation challenge with antigens*. J Allergy Clin Immunol 1979; 64: 580-586.
52. Morell Brotad F, Murio Pujol C. *Tractament farmacològic de l'asma bronquial*. A: *Asma bronquial*, A. Marín, ed. Barcelona: Doyma, 1998.
53. Speizer FE, Doll R, Heaf P i cols. *Investigation into use of drugs preceeding death from asthma*. BMJ 1968; 1: 339-343.
54. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Pinna DM. *Fármacos betaagonistas en el tratamiento del asma bronquial*. Arch Bronconeumol 2000; 36(8): 471-484.
55. Rebeck AS. *Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room*. Am J Med 1987; 82: 59-64.
56. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z i cols. *Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma*. Lancet 1994; 343: 1006-1008.
57. Diaz P, Galleguillos FR, MC González i cols. *Bronchoalveolar Lavage in asthma: The effect of disodium cromoglycate (cromolym) on leukocyte counts, immunoglobulins, and complement*. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 41-48.
58. Marin MJ, Carrizo SJ, García R i cols. *Effects of nedocromil sodium in steroid persistent asthma: A randomized trial*. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 602-610.
59. Busse WW, Lemanske RF. *Asthma*. N Engl J Med 2001; 344(5): 350-362.



60. Barnes PJ. *Inhaled glucocorticoids for asthma*. N Engl J Med 1995; 332: 868-875.
61. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:3 Pt 2, S1-S53.
62. Adeock IM, Gilbey T, Gelder C. *Glucocorticoid receptor localization in normal human lung and asthmatic lung*. Am J Respir Clin Care Med 1996; 154: 771-782.
63. Barnes PJ. *Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms*. Trends Pharmacol Sci 1993; 14: 436-441.
64. Barnes PJ. *Molecular mechanisms of steroid action in asthma*. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 159-168.
65. Barnes PJ. *Mechanism of action of glucocorticoid in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: S21-S27.
66. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. *A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 32-42.
67. Djukanovic R, Wilson JW, Britten YM i cols. *Effects of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma*. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 674-699.
68. Trigg CJ, Manolistas ND, Wang J i cols. *Placebo-controlled immunopathological study of four months inhaled corticosteroids in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 17-22.

69. Claman DM, Boushey HA, Liu J i cols. *Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects.* J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 861-869.
70. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM i cols. *Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 542-548.
71. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA i cols. *Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients.* Lancet 1994; 133-135.
72. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF i cols. *Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients.* Eur J Respir Dis 1996; 9: 196-201.
73. Barnes PJ. *Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness.* Am Rev Respir Dis 1990; 141: S70-S76.
74. Kraan J, Koeter GH, van der Mark TW i cols. *Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity.* Am Rev Respir Dis 1988; 137: 44-48.
75. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. *Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma.* Thorax 1995; 50: 1270-1273.
76. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H i cols. *Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma.* Respir Med 1995; 89: 537-543.
77. Szeffler SJ. *Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology.* J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 147-165.

78. Wurthwein G, Rohdewald P. *Activation of beclomethasone dipropionate by hydrolysis to beclometasone-17-monopropionate*. *Biopharm Drug Disposition* 1990; 11: 381-94.
79. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S i cols. *Pharmakokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid*. *Eur J Respir Dis* 1982; Suppl 122: 86-95.
80. Teelucksingh S, Padfield PL, Tibi L i cols. *Inhaled corticosteroids, bone formation, and osteocalcin*. *Lancet* 1991; 338: 60-61.
81. Pouw EM, Prummel MF, Oosting H. *Beclomethasone inhalation decrease serum osteocalcin concentrations*. *Br Med J* 1991; 302: 627-28.
82. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE i cols. *Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 157-166.
83. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O i cols. *Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years*. *Thorax* 2001; 56: 272-278.
84. Katsunuma T, Akasawa A, Ikura Y. *Adrenal function of children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate*. *Ann Alergy* 1992; 69: 529-532.
85. Abuekteish F, Kirkpatrick JN, Russell G. *Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy*. *Thorax* 1995; 50: 674-676.
86. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. *Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids*. *Eur Respir J* 1992; 5: 1068-1074.

87. Roy A, Leblanc C, Paquette L i cols. *Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function.* Eur Respir J 1996; 9: 226-231.
88. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH i cols. *Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations.* Eur Respir J 1995; 8: 590-599.
89. Williams AJ, Baghat MS, Stableforth DE i cols. *Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality.* Thorax 1983; 38: 813-21.
90. Barnes PJ, Pedersen S. *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma: report of a workshop held in Eze, France, October 1992.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: S1-S26.
91. Murphy RC, Hammarstrom S, Samuelsson B i cols. *Leukotriene C: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells.* Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 4275-4279.
92. Samuelsson B. *Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation.* Science 1983; 220: 568-75.
93. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. *Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway.* N Engl J Med 1999; 340: 197-206.
94. Henderson WR Jr. *The role of leukotrienes in inflammation.* Ann Intern Med 1994; 121: 684-97.
95. Yokomizo T, Izumi T, Chang K i cols. *A G-protein coupled receptor for leukotriene B<sub>4</sub> that mediates chemotaxis.* Nature 1997; 387: 620-4.
96. Pauwels R, Joos G, Kips J. *Leukotrienes as therapeutic target in asthma.* Allergy 1995; 60: 615-622.

97. Barnes NC, Pujet JC. *Pranlukast, a novel leukotriene receptor antagonist: results of the first European, placebo controlled, multicentre clinical study in asthma.* Thorax 1997; 52: 523-527.
98. Liu MC, Dube LM, Lancaster J. *Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 859-871.
99. Leff JA, Busse WW, Pearlman D i cols. *Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction.* N Engl J Med 1998; 339: 147-152.
100. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA i cols. *The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1447-1451.
101. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR i cols. *Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast.* JAMA 1998; 279: 455-457.
102. Hill JM, Tattersfield AE. *Corticosteroid sparing agents in asthma.* Thorax 1995; 50: 577-582.
103. Marone G, Columbo M, Galeone D i cols. *Modulation of the release of histamine and arachidonic acid metabolites from human basophils and mast cells by auranofin.* Agent Actions 1986; 18: 100-102.
104. Malo PE, Wasserman M, Parris D i cols. *Inhibition by auranofin of pharmacologic and antigen-induced contractions of the isolated guinea-pig trachea.* J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 371-376.
105. Muranaka M, Miyamoto T, Shida T i cols. *Gold salt in the treatment of bronchial asthma- a double-blind study.* Ann Allergy 1978; 40: 132-137.

106. Muranaka M., Nakajima K, Suzuki S. *Bronchial responsiveness to acetylcholine in patients with bronchial asthma after long-term treatment with gold salt.* J Allergy Clin Immunol 1981; 67: 350-356.
107. Klaustermeyer WB, Noritake DN, Kwong FK. *Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid-dependent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 720-725.
108. Bernstein DI, Bernstein IL, Bodenheimer SS i cols. *An open study of auranofin in the treatment of steroid-dependent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 6-16.
109. Nierop G, Gijzel WP, Bell EH i cols. *Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study.* Thorax 1992; 47: 349-354.
110. Honma M, Tamura G, Shirato K i cols. *Effect on an oral gold compound, auranofin, on non-specific bronchial hyperresponsiveness in mild asthma.* Thorax 1994; 49: 649-651.
111. Kahan BD. *Cyclosporine.* N Engl J Med 1989; 321: 1725-1738.
112. Cirillo R, Trigiana M, Siri L. *Cyclosporin A rapidly inhibits mediator release from human basophils presumably by interacting with cyclophilin.* J Immunol 1990; 144: 3891-3897.
113. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. *Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma.* Lancet 1992; 339: 324-328.
114. Lock SH, Barnes NC, Kay AB. *Cyclosporin A (CsA) as a corticosteroid sparing agent in corticosteroid dependent asthma.* Eur Respir J 1994; 7 (Suppl 18): S282.
115. Szeffler SJ, Rose JK, Ellis EF i cols. *Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis.* J Allergy Clin Immunol 1974; 54: 367-379.

116. Szeffler SJ, Brenner M, Jusko WJ i cols. *Dose and time-related effect of troleandomycin on methylprednisolone elimination*. Clin Pharmacol Ther 1982; 32: 166-171.
117. Greos LS, Szeffler SJ. *Troleandomycin reduces airway inflammation*. Am Rev Respir Dis 1990; 141: A933.
118. Nelson HS, Hamilos DL, Corsello PR i cols. *A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subjects who require daily corticosteroids*. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 398-404.
119. Siracusa A, Brugnami G, Fiordi i cols. *Troleandomycin in the treatment of difficult asthma*. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 677-682.
120. Georgitis JW. *The 1997 Asthma Management Guidelines and Therapeutic Issues Relating to the Treatment of Asthma*. Chest 1999; 115: 210-217.
121. British Thoracic Society. *The British Guidelines on Asthma Management. Review and Position Statement*. Thorax 1997; 52: S1-S21.
122. Picado C, Benlloch E, Casan P i cols. *Recomendaciones para el tratamiento del asma en los adultos*. Arch Bronconeumol 1993; 29(supl): 8-13.
123. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Recomendaciones para la atención del paciente con asma*. Arch Bronconeumol 1998; 34: 394-399.
124. Christophidis N. *Methotrexate*. Clinics in Rheumatic Diseases 1984; 10(2): 401-415.
125. Stryer L. *Metotrexate*. A: *Bioquímica*. Barcelona 1985: Editorial Reverté. 482-484.

126. Christophidis N, Louis JW, Lucas I i cols. *Renal clearance of methotrexate in man during high-dose oral and intravenous infusion therapy*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1981; 6: 59-64.
127. Glynn-Barnhart A.M, Erzurum SC, Leff JA i cols. *Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in adult asthmatics*. *Pharmacotherapy* 1992; 12(5): 383-390.
128. Gubner R, August H, Glinsberg V. *Therapeutic supression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis*. *American Journal of Medical Science* 1951; 221: 176-182.
129. Grennan DM, Gray J, Loudon J i cols. *Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery*. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60(3): 214-217.
130. Weinblatt ME. *Toxicity of Low Dose Methotrexate in Rheumatoid Arthritis*. *J Rheumatol* 1985; 12 (suppl): 35-39.
131. Tugwell P, Bennett K, Gent M. *Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Indications, Contraindications, Efficacy, and Safety*. *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 358-366.
132. Wilke WS, Calabrese LH, Segal AM. *Incidence of untoward reactions in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate*. *Arthritis and Rheumatism* 1983; 26 (suppl): 56S.
133. Zachariae H, Krabgalle K, Sogaard H. *Methotrexate induced liver disease. Studies including serial liver biopsies during continued treatment*. *British Journal of Dermatology* 1980; 102: 407-412.
134. Wilke WS, Mackenzie AH. *Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis. Current Status*. *Drugs* 1986; 32: 103-113.



135. Mackenzie AH. *Hepatotoxicity of prolonged methotrexate therapy for rheumatoid arthritis*. Cleveland Clinic Quarterly 1985; 52:129-135.
136. Kremer JM, Lee JK. *The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis*. Arthritis and Rheumatism 1986; 29(7): 822-831.
137. Mathur V, Datta SL, Mathur BBL. *The effect of aminopterin-induced folic acid deficiency on spermatogenesis*. Fertil Steril 1977; 28: 1356-1360.
138. Warkany J. *Aminopterin and methotrexate: folic acid deficiency*. Teratology 1978; 17: 353-358.
139. Decker JL. *Toxicity of immunosuppressive drugs in man*. Arthritis and Rheumatism 1973; 16: 58-74.
140. Bailin PL, Tindall JP, Roenigk HH i cols. *Is methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? A modified retrospective-prospective analysis*. Journal of the American Medical Association 1975; 232: 359-362.
141. Filip DJ, Logue GL, Harle TS i cols. *Pulmonary and hepatic complications of methotrexate therapy of psoriasis*. JAMA 1971; 216: 881-882.
142. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE i cols. *Methotrexate-induced pneumonitis*. Medicine 1976; 55: 371-388.
143. White DA, Rankin JA, Stover DE i cols. *Methotrexate pneumonitis. Broncoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder*. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 18-21.
144. Jones G, Mierins E, Karsh J. *Methotrexate-induced asthma*. Am Rev Respir Dis 1991; 143(1): 179-181.

145. Kuitert LM, Harrison AC. *Pneumocystis carinii pneumonia as a complication of methotrexate treatment of asthma*. Thorax 1991; 46(12): 936-937.
146. Morice AH, Lai WK. *Fatal varicella zoster infection in a severe steroid dependent asthmatic patient*. Thorax 1995; 50: 1221-1222.
147. Stenger A, Houtman P, Bruyn G. *Does folate supplementation make sense in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate?* Ann Rheum Dis 1992; 51: 1019-1020.
148. Christophidis N, Vajda FJG, Lucas I i cols. *Comparison of intravenous and oral high-dose methotrexate in treatment of solid tumours*. British Medical Journal, 1979; 1: 298-300.
149. Tattersal MHN, Parker LM, Pitman SW i cols. *Clinical pharmacology of high-dose methotrexate*. Cancer Chemotherapy Reports 1975; 6: 25-29.
150. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almanzor M i cols. *Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis*, in *The Cochrane Library*. 2000, Oxford.
151. Mullarkey MF, Webb DR, Pardee NE i cols. *Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma*. Ann Allergy 1986; 56(4): 347-350.
152. Mullarkey M.F, Blummenstein BA, Andrade WP i cols. *Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. A double-blind crossover study*. N Engl J Med 1988; 318(10): 603-607.
153. Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA. *Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma*. Ann Intern Med 1990; 112(8): 577-581.

154. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF i cols. *Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma*. Lancet 1990. 336: 137-140.
155. Dyer PD, Vaughan TR, Weber RW. *Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma*. J Allergy Clin Immunol 1991; 88(2): 208-212.
156. Erzurum SC, Leff JA, Cochran JE i cols. *Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo-controlled study*. Ann Intern Med 1991; 114(5): 353-360.
157. Trigg CJ, Davies RJ. *Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: a 12-week double-blind, cross-over study*. Respir Med 1993; 87(3): 211-216.
158. Taylor DR, Flannery EM, Herbison GP. *Methotrexate in the management of severe steroid dependent asthma*. N Z Med J 1993; 106(964): 409-411.
159. Davies H, Olson L, Gibson P. *Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2000; vol 2.
160. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL. *The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma*. Chest 1994; 105(1): 117-121.
161. Stewart GE, Diaz JD, Lockey RF. *Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma*. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 482-489.
162. Shiner RJ, Katz I, Shulimzon T. *Methotrexate in steroid-dependent asthma: long-term results*. Allergy 1994; 49: 565-568.
163. Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. *Short term effect of methotrexate in severe steroid-dependent asthma*. Lung 1995; 173(4): 223-231.

164. Hedman J, Seideman P, Albertioni F i cols. *Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma*. Eur J Clin Pharmacol 1996; 49(5): 347-349.
165. Marin MG. *Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis*. Chest 1997; 112(1): 29-33.
166. Domingo C, Ferrer A, Torremorell MD. *Methotrexate as a steroid sparing agent in bronchial asthma: preliminary results (abstract)*. Chest 1994; 106 (Suppl): 108.
167. Domingo C, Comet R, Bosque M i cols. *Eficacia del metotrexato en el tratamiento de pacientes asmáticos corticodependientes*. Rev Clin Esp 1999; 199(3): 142-146.
168. Aaron SD, Dales RE, Pham B. *Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta- analysis of randomized clinical trials*. Respir Med 1998; 92(8): 1059-1065.
169. Consensus Development Conference. *Prophylaxis and treatment of osteoporosis*. Am J Med 1991; 90: 107-110.
170. Ross PD. *Osteoporosis: Frequency, consequences and Risk Factors*. Arch Intern Med 1996; 156 (13): 1399-1411.
171. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C i cols. *The diagnosis of osteoporosis*. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137-1141.
172. Sturtridge W, Lentle B, Hanley D. *The use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis*. Can Med Assoc J 1996; 155(7): 924-929.

173. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM i cols. *Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-89.* J Bone Miner Res 1992; 7: 221-227.
174. Lips P. *Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis.* American Journal of Medicine 1997; 103(2A): S3-S8.
175. Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P i cols. *Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation.* Osteoporos Int 1993; 3: 133-137.
176. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT i cols. *Spinal bone loss and ovulatory disturbances.* N Engl J Med 1990; 323: 1221-1227.
177. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. *Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures.* Ann Intern Med 1985; 102: 319-324.
178. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA i cols. *Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women.* Ann Intern Med 1991; 115: 505-512.
179. Kiel DP, Felson DR, Hannan MT i cols. *Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham study.* Am J Epidemiol 1990; 132: 675-684.
180. Need AG, Morris HA, Cleghorn DB i cols. *Effect of salt restriction on urine hydroxyproline excretion in postmenopausal women.* Arch Intern Med 1991; 151: 757-759.
181. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG i cols. *Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls.* Ann Intern Med 1993; 118: 666-673.
182. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA i cols. *Factors associated with appendicular bone mass in older women.* Ann Intern Med 1993; 118: 657-665.

183. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G i cols. *A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community*. N Engl J Med 1994; 331: 821-827.
184. Grant SFA, Reid DM, Blake G i cols. *Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gene*. Nature Genetics 1996; 14: 203-205.
185. Ralston SH. *Science, medicine, and the future: Osteoporosis*. British Medical Journal 1997; 315: 469-472.
186. Deal CL. *Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Management*. American Journal of Medicine 1997; 102(1A): S35-S39.
187. Diaz Curiel M. *Cuantificación de la masa ósea*. Anales de Medicina Interna 1990; 7(9): 443-445.
188. Del Rio L, Pavía J, Puchal R. *Determinación de Valores de Normalidad de la masa ósea en columna lumbar. Población española*. II Symposium de la Sociedad Española de Investigaciones Oseas y Metabolismo mineral (SEIOMN). Sevilla 1989 (libro de resúmenes).
189. Eastell R, Boyle IT, Compston J i cols. *Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group*. QJM 1998; 91(2): 71-92.
190. Seeman E. *Osteoporosis: Trials and Tribulations*. American Journal of Medicine 1997; 103 (2A): S74-S87.
191. Liberman UA, Weiss SR, Broll J i cols. *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in menopausal osteoporosis*. N Engl J Med 1995; 333: 1437-1443.
192. Black DM, Cummings SR, Karpf DB i cols. *Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. Lancet 1996; 348: 1535-1541.

193. Riggs CB, Hodgson SF, O'Fallon M i cols. *Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med 1990; 322: 802-809.
194. Pak C, Khashayar S, Damas-Huet B i cols. *Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride*. Ann Intern Med 1995; 123: 401-408.
195. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F i cols. *Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women*. N Engl J Med 1992; 327: 1637-1642.
196. Picado C, Luengo M. *Corticosteroid-induced bone loss*. Drug Safety 1996; 15(2): 347-359.
197. Adinoff A, Hollister J. *Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma*. N Engl J Med 1983; 309: 265-268.
198. O'Brien P, Fleming T. *A multiple testing procedure for clinical trials*. Biometrics 1979; 35: 549-556.
199. Pocock JS. *Monitoring trial progress. A: Clinical Trials: A practical approach*. John Wiley and Sons Ltd, 1989.
200. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A i cols. *Spirometric reference values from a Mediterranean population*. Bull Eur Physiopathol Resp 1986; 22: 217-224.
201. Karch F, Lasagna L. *Towards the operational identification of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-254.
202. American Thoracic society. *Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations, and Unanswered questions*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2341-2351.

203. Spahn JD, Leung DY, Szeffler SJ. *New insights into the pathogenesis and management of steroid-resistant asthma.* J Asthma, 1997; 34(3): 177-194.
204. Szeffler SJ. *Anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic disease.* Med Clin North Am 1992; 76(4): 953-975.
205. Garey KW, Rubinstein I, Godfried MH i cols. *Long-term Clarithromycin Decreases Prednisone Requirements in Elderly Patients With Prednisone-Dependent Asthma.* Chest 2000; 118: 1826-1827.
206. Leone FT, Mauger EA, Peters SP i cols. *The utility of Peak Flow, Symptom Scores, and Beta-agonist Use as Outcome Measures in Asthma clinical Research.* Chest 2001; 119: 1027-1033.
207. Chung KF. *Corticosteroid induced osteoporosis in severe menstrual asthma.* BMJ 1992; 305: 413-415.
208. Wollner A, Mohle-Boetani J, Lambert RE. *Pneumocystis carinii and low-dose methotrexate.* Thorax 1991; 46: 205-207.
209. Gatnash A, Connolly C. *Fatal chickenpox pneumonia in a asthmatic patient on oral steroids and methotrexate.* Thorax 1995; 50: 422-423.
210. Fertel D, Wanner A. *Methotrexate: does it treat or induce asthma?.* Am Rev Respir Dis 1991; 143(1): 1-2.



## **11.-ABREVIATURES I UNITATS (en ordre alfabètic).**

GT: Gammaglutamil-transpeptidasa, en UI/L.

“*n*”: tamany mostral.

“*p*”: probabilitat.

ANOVA: Anàlisi de la varianza.

C: Creuat.

Ca: Calci, en mg/dL.

Carboxi Hb: Carboxihemoglobina, en %.

CEIC: Comité Ètic d'Investigació Clínica.

CEPSS: Centre d'Estudis, Programes i Serveis Sanitaris.

CIR: Comité Institucional de Recerca.

CP: Controlat amb placebo.

CPT: Corporació Parc Taulí.

DC: Doble Cec.

DEXA: Absorciometria de raigs-X de doble energia.

DLCO (%): Capacitat de Difusió del Monòxid de Carboni en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

DMO: Densitat Mineral Òssia, en g/cm<sup>2</sup>, T ó Z.

DNA: Àcid desoxiribonucleic.

EB: Excés de Base.

FA: Fosfatasa Alcalina, en UI/L.

FEV<sub>1</sub> (%): Volum Espiratori Forçat al primer segon en relació al valor teòric del pacient, en percentatge.

FEV<sub>1</sub> (L): Volum Espiratori Forçat al primer segon, en litres.

FEV<sub>1</sub> / FVC (%): Relació entre el Volum Espiratori Forçat al primer segon i la Capacitat Vital Forçada, en valor percentual.

FEV<sub>1</sub> / FVC POSTBD (%): Relació entre el Volum Espiratori Forçat al primer segon i la Capacitat Vital Forçada, en valor percentual, després de l'administració de broncodilatador.

FEV<sub>1</sub> POSTBD (%): Volum Espiratori Forçat al primer segon després de l'administració de broncodilatador, en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

FEV<sub>1</sub> POSTBD (L): Volum Espiratori Forçat al primer segon després de l'administració de broncodilatador, en litres.

FRC (%): Capacitat Residual Funcional en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

FRC (L): Capacitat Residual Funcional, en litres.

FVC (%): Capacitat Vital Forçada en relació al valor teòric del pacient, en percentatge.

FVC: Capacitat Vital Forçada, en litres.

FVC POSTBD (%): Capacitat Vital Forçada després de l'administració de broncodilatador, en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

FVC POSTBD (L): Capacitat Vital Forçada després de l'administració de broncodilatador, en litres.

GOT: Transaminasa glutàmico-oxalacètica, en UI/L.

GPT: Transaminasa glutàmico-pirúvica, en UI/L.

Hb: Hemoglobina plasmàtica, en grams per decilitre.

HCO<sub>3</sub> st: Bicarbonat estàndard, en mEq/L.

HLA: Antigen d'histocompatibilitat.

i.m: via intramuscular.

Ig: Immunoglobulina.

IgE: en mg/dL.

IgG total: en mg/dL.

IgG<sub>1</sub>: en mg/dL.

IgG<sub>2</sub>: en mg/dL.

IgG<sub>3</sub>: en mg/dL.

IgG<sub>4</sub>: en mg/dL.

IgM: en mg/dL.

IL: Interleucina.

KCO (%): Capacitat de Difusió del Monòxid de Carboni corregida pel Volum Alveolar,

LDH: Lactatdeshidrogenasa, en UI/L.

LT: Leucotriens.

M: Metaanàlisi

mmHg: Milímetres de Mercuri.

MTX: Metotrexate.

NANC: sistema no adrenèrgic no colinèrgic.

NO: Òxid nítric.

NS: No significatiu.

O: Obert.

Obs: Observacional.

OMS: Organització Mundial de la Salut.

OP: Osteoporosi

P: Fòsfor, en mg/dL.

P: Prospectiu.

PaCO<sub>2</sub>: Pressió parcial d'anhídrid carbònic en sang, en mmHg.

PaO<sub>2</sub>: Pressió Parcial d'Oxigen en sang, en mmHg.

PAF: Factor d'Agregació Plaquetar.

PDN: Prednisona.

PEAK FLOW (%): Fluxe Espiratori Màxim en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

PEAK FLOW (L/s) : (o FEM) Fluxe Espiratori Màxim, en litres/s.

PFR: Proves Funcionals Respiratòries.

PG: Prostaglandina.

R: Randomitzat.

Raw: Resistència de la via aèria, en cm H<sub>2</sub>O / L/ s.

RG: Receptors dels glucocorticoides.

RNA: Àcid ribonucleic.

RV (%): Volum Residual en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

RV (L): Volum Residual, en litres.

SBC: Bicarbonat estàndard, en milimols per litre.

Sd.: Síndrome.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

sGaw: Conductància Específica de la via aèria. de la via aèria, en 1/ cm H<sub>2</sub>O · s.

SIDA: Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida.

SNA: Sistema Nerviós Autònom.

T<sub>4</sub>: Tiroxina.

TC: Tomografia computada.

TLC (%): Capacitat Pulmonar Total en valor percentual respecte al valor teòric esperat pel pacient.

TLC (L): Capacitat Pulmonar Total, en litres.

TNF: Factor de necrosi tumoral.

TSH: Hormona stimulant de la tiroide.

v.o: via oral.

## **12.-TAULES.**

	Pàg
1.-Resum dels estudis clínics amb MTX a pacients asmàtics corticodepenents.	60
2.-Factors analitzats als controls clínics reumatològics.	82
3.-Determinacions analítiques de sang.	84
4.-Determinacions a orina de 2 hores.	85
5.-Determinacions a orina de 24 hores.	85
6.-Funcionalisme respiratori i gasometria arterial.	86
7.-Valors de la densitometria òssia.	87
8.-Exploracions radiològiques.	87
9.-Edat, alçada i pes.	91
10.-Funcionalisme respiratori basal (a i b).	93,94
11.-Gasometria arterial basal (a i b).	95
12.-Hemograma basal (a i b).	96
13.-Funció renal basal (a i b).	96
14.-Funció hepàtica basal (a i b).	97
15.-Immunologia basal (a i b).	97,98
16. Reumatologia. Determinacions analítiques basals (a i b).	98
17.-Determinacions a orina de 2 hores basals (a i b).	99
18.-Determinacions a orina de 24 hores basals (a i b).	99
19.-Densitometria basal (a i b).	100
20.-Període d'estabilització (a i b).	101
21.-Dosi de corticoides al T <sub>0</sub> . (a i b).	102
22.-Evolució de la dosi de corticoides.	106
23.-Valors de les PFR al T <sub>12</sub> .	108
24.-Evolució del funcionalisme respiratori.	109
25.-Valors de la gasometria arterial al T <sub>12</sub> .	110
26.-Evolució de la gasometria arterial.	110
27.-Determinacions analítiques reumatològiques en sang al T <sub>12</sub> .	111
28.-Evolució de les determinacions analítiques reumatològiques en sang.	111
29.-Determinacions en orina de 2 hores al T <sub>12</sub> .	111
30.-Evolució de les determinacions en orina de 2 hores.	111
31.-Evolució de les determinacions en orina de 24 hores.	112

32.- Evolució densitomètrica.	112
33.-Evolució dels paràmetres d'immunitat cel·lular i humoral.	113
34.-Funció renal al T <sub>12</sub> .	113
35.-Evolució de la funció renal.	113
36.-Funció hepàtica al T <sub>12</sub> .	113
37.-Evolució de la funció hepàtica.	114
38.-Hemograma al T <sub>12</sub> .	114
39-Evolució de l'hemograma.	115

### **13.-GRÀFICS.**

Pàg.

1.-Tractament de l'asma segons la severitat.	43
2.-Acció del MTX en la síntesi de desoxitimidilat.	45
3.-Distribució de les dosis basals de corticoides.	103
4.-Algoritme sobre el seguiment dels pacients.	105
5.-Evolució del descens de la dosi de corticoides.	106
6.-Evolució de la dosi de corticoides.	107

## **14.-ANNEXES.**

### 14.1.-Aprovació del CEIC.



## 14.2.-Informe de la Dirección General de Farmacia.

14.3.-Beca de la Fundació Parc Taulí.



### 14.3.-Pòlissa d'Assegurança de Responsabilitat Civil.





#### 14.5.-Full d'informació al pacient.





14.6.-Full de consentiment informat.

14.7.-Full de recollida d'efectes adversos.