

# NUEVOS TRATAMIENTOS EN ASMA

*Carlos Almonacid Sánchez, Carlos Melero Moreno*

## INTRODUCCIÓN

Al principio el asma se consideraba una enfermedad de la musculatura lisa bronquial, que se contraía de forma desproporcionada frente a un estímulo o de forma aparentemente espontánea. Sin embargo, el descubrimiento de que la inflamación era la responsable de esta hiperrespuesta bronquial supuso un cambio en el enfoque terapéutico de la enfermedad. Se comenzaron a utilizar fármacos antiinflamatorios que supusieron una revolución en el tratamiento de esta patología, mejorando los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida. Sin embargo, estos fármacos, si bien redujeron drásticamente la mortalidad y morbilidad asociada a esta enfermedad, no han sido capaces de cambiar su historia natural ni curarla.

El notable avance en el conocimiento de la fisiopatología del asma ha permitido que se exploren nuevas opciones terapéuticas, dirigidas contra vías o moléculas específicas que intervienen en la compleja cascada inflamatoria. Se sabe el papel fundamental de los linfocitos T, mastocitos y eosinófilos en la vía Th2, lo que ha permitido seleccionar una gran cantidad de nuevos objetivos terapéuticos, como receptores celulares, citocinas y quimiocinas (Fig. 1).

El capítulo está orientado a los nuevos tratamientos disponibles y a los que están en desarrollo para el tratamiento de los pacientes asmáticos. Estos tratamientos suelen estar dirigidos a una población de pacientes con asma grave y que responden mal al tratamiento antiinflamatorio convencional. La descripción se centrará en las nuevas terapias biológicas (Fig. 1), aunque también se analizará el papel de los anticolinérgicos en el asma, la termoplastia, los

nuevos broncodilatadores y los modificadores de la vía del ácido araquidónico.

## TERAPIAS DIRIGIDAS

### Anticuerpo monoclonal anti-IGE

El anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humanizado recombinante, omalizumab, ha sido la única terapia que se ha incorporado al arsenal terapéutico para el tratamiento del asma que puede considerarse nueva. El anticuerpo se dirige contra un componente de la IgE, la región Fcε3 que, generalmente, se une al receptor de alta afinidad (FcεR<sub>1</sub>) de los mastocitos, basófilos y células dendríticas. Tras el tratamiento con omalizumab, los niveles de IgE circulante libre caen rápidamente, mientras que los complejos formados por IgE inicialmente aumentan, antes de que sean definitivamente eliminados por el sistema retículo endotelial. La ausencia de contacto entre la IgE y el FcεR<sub>1</sub> hace que el receptor de alta afinidad se desplace hacia el interior de la célula, lo que aumenta la eficacia terapéutica de este fármaco. La ausencia de IgE hace que los mastocitos y basófilos pierdan su capacidad para secretar mediadores inflamatorios<sup>(1)</sup>. Existen numerosos ensayos clínicos que demuestran la eficacia de omalizumab para el tratamiento del asma, aunque la respuesta a este tratamiento no es uniforme. Una tercera parte presenta una buena respuesta, con mejoría de la calidad de vida e incluso la supresión del tratamiento con corticoides. Sin embargo, otra otra tercera parte muestra cierta mejoría, aunque no tan clara y otra tercera parte no obtiene respuesta a esta terapia<sup>(2)</sup>. Es por ello que se recomienda reevaluar el caso a las 16 semanas de haber iniciado el tratamiento con omalizumab y suspenderlo si no existe una respuesta adecuada<sup>(3)</sup>.

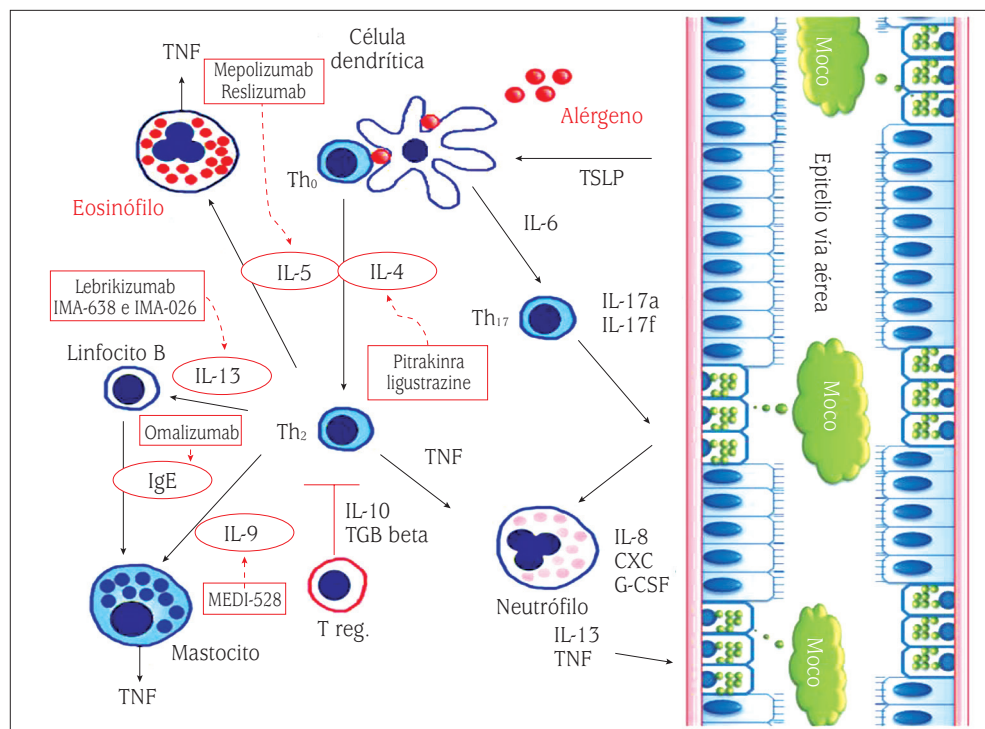


FIGURA 1. Nuevas dianas terapéuticas. (Adaptado de referencia 45).

Se desconoce el por qué de esta variabilidad y por qué unos asmáticos responden y otros no, cumpliendo los mismos criterios de selección, asma grave sensibilizado a alérgenos. Una posible explicación para las diferencias en la capacidad de respuesta al omalizumab es una falta de eficacia en el sitio diana en las vías respiratorias, pudiendo resolverse este problema mediante el uso de una forma más potente de anti IgE, como ligelizumab.

### Citocinas como dianas terapéuticas

#### Interleucina 5

La interleucina-5 (IL-5) está implicada en la activación y supervivencia de los eosinófilos, jugando un papel importante en la inflamación en la que predominan estas células. En los primeros estudios realizados en asmáticos el bloqueo de esta citocina no se tradujo en una mejoría significativa de los resultados clínicos, posiblemente porque la muestra seleccionada de pacientes no era homogénea según el

tipo de inflamación<sup>(4)</sup>. Estudios posteriores, como el de Nair y cols.<sup>(5)</sup>, sí demostraron un beneficio con la inhibición de esta vía. Utilizaron mepolizumab, un anticuerpo anti IL-5, que no sólo redujo el número de eosinófilos en sangre y esputo sino que, además, permitió disminuir las dosis de corticosteroides orales (CO) en pacientes asmáticos con eosinofilia mantenida en el esputo a pesar de haber estado recibiendo tratamiento previo con prednisona. Además de la reducción del número de eosinófilos, la mejoría en el control del asma y del FEV<sub>1</sub> se mantuvo durante 8 semanas después de la última administración del fármaco, sin que se informara de eventos adversos graves. Haldar y cols.<sup>(6)</sup> encontraron que, en este tipo de asmáticos, la terapia con mepolizumab también reducía las exacerbaciones y mejoraba la puntuación de la escala de calidad de vida AQLQ, lo que sugiere que los eosinófilos juegan un papel importante como células efectoras en la patogenia de

las exacerbaciones graves del asma en esta muestra seleccionada de pacientes. Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que concluyen que mepolizumab reduce el riesgo de exacerbaciones y mejora la calidad de vida en los pacientes con asma eosinofílica, pero no se observan mejorías significativas en la función pulmonar, recomendando realizar más estudios para establecer el papel de este anticuerpo en el tratamiento del asma<sup>(7)</sup>.

Mepolizumab también ha demostrado ser eficaz en otras enfermedades en las que los eosinófilos juegan un papel relevante, como la esofagitis eosinofílica<sup>(8)</sup>, el síndrome de Churg-Strauss<sup>(9)</sup> (granulomatosis alérgica y vasculitis) y algunos otros síndromes sistémicos hipereosinofílicos<sup>(10)</sup>.

Recientemente, Castro y cols.<sup>(11)</sup> han publicado los resultados con reslizumab, otro anticuerpo monoclonal IgG<sub>2</sub> contra la IL-5, también en asmáticos con predominio celular de eosinófilos y no controlada a pesar del uso de dosis altas de corticoides inhalados (CI). La medida primaria de eficacia estimada fue el cambio producido en la puntuación del ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) desde el inicio al final del tratamiento entre el brazo tratamiento y el grupo control. Los pacientes que recibieron reslizumab mostraron una reducción significativamente mayor de los eosinófilos en el esputo, mejoría de la función pulmonar y una tendencia hacia un mayor control del asma que los que recibieron placebo, especialmente en los pacientes que asociaban poliposis. La tolerancia de este fármaco fue buena.

Busse y cols.<sup>(12)</sup>, recientemente, han publicado los resultados con otro anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor alfa de la IL-5 (IL-5R $\alpha$ ), benralizumab, también conocido como MEDI 563, en pacientes con asma leve. Se trata de un estudio preliminar, fase I, en la que se demuestra una supresión dosis dependiente de los eosinófilos circulantes, pudiendo llegar a una supresión total a altas dosis que dura entre 8 y 12 semanas después de una única inyección. Actualmente se están desarrollando más estudios con

esta molécula en pacientes con asma mal controlada (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01238861>).

En resumen, el bloqueo de IL-5, como un enfoque terapéutico en el asma grave, sólo será eficaz si esta citocina es el conductor predominante de la eosinofilia.

### **Interleucina 13**

La interleucina 13 (IL-13), junto con la IL-4, han sido identificadas como reguladoras importantes de la respuesta inflamatoria dentro de la vía Th<sub>2</sub>. Se han descrito dos fenotipos asmáticos diferentes en base a que expresen, desde el punto de vista molecular, una elevada (*high*-Th<sub>2</sub>) o baja expresión (*low*-Th<sub>2</sub>) de citocinas Th<sub>2</sub>, con diferencias significativas en la expresión tisular de IL-5 e IL-13. El fenotipo *high*-Th<sub>2</sub> se define como el que presenta un nivel de IgE superior a 100 ng por mililitro (41,6 kU/L) y más de 0,14 \* 10<sup>9</sup> eosinófilos por litro en sangre periférica. Es el mecanismo molecular clásico del asma eosinofílico y responde bien a los CI. Se asocia con un aumento de periostina circulante, una proteína inducida por la IL-13 y expresada por las células estructurales de las vías respiratorias. En modelos animales se ha demostrado el papel de la IL-13 en la inflamación, hiperreactividad bronquial, metaplasia mucosa, activación y la proliferación de los fibroblastos, que contribuyen al remodelado de las vías aéreas<sup>(13)</sup>. El bloqueo de esta vía en modelos animales elimina por completo la respuesta inflamatoria aguda y la crónica mediada por Th<sub>2</sub>, previene la metaplasia mucosa, la hiperplasia de las células musculares lisas y el depósito de matriz extracelular<sup>(14,15)</sup>.

Basándose en que el bloqueo de la IL-13 beneficiaría a los pacientes con asma que expresan una elevada actividad de esta citocina, e identificando a este tipo de pacientes por tener niveles elevados de periostina en plasma, Corren y cols.<sup>(16)</sup> han publicado recientemente los resultados de un estudio con un anticuerpo monoclonal anti IL-13, lebrikizumab. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 219 adultos

con asma no controlada a pesar del tratamiento con CI. La variable principal de eficacia fue el cambio relativo prebroncodilatador del FEV<sub>1</sub> desde el inicio hasta la semana 12. El estudio evidenció que el tratamiento con lebrikizumab en los pacientes con una elevada actividad de la IL-13 mejoró de forma significativa la función pulmonar.

Estudios más modestos como el de Gauvreau y cols.<sup>(17)</sup>, que utilizaron el bloqueo de la misma vía con IMA-638 e IMA-026, dos anticuerpos monoclonales humanizados tipo IgG<sub>1</sub> anti IL-13, concluyen que la IL-13 tiene un papel en la respuesta de la vía aérea inducida por alérgenos en humanos. Otro anticuerpo monoclonal IgG<sub>4</sub> anti IL-13 que se está estudiando es el CAT 354, si bien los resultados que se tienen hasta la fecha son muy pobres<sup>(18)</sup>, al igual que pasa con el estudio de Gauvreau, necesiándose más estudios que determinen si estos anticuerpos monoclonales producen un beneficio clínico relevante.

### **Interleucina 4**

La IL-4 está relacionada con la IL-13 y la IL-4 es producida por los linfocitos Th<sub>2</sub>. Estimula a los linfocitos B para la producción de IgE y el reclutamiento de eosinófilos, contribuye a mantener la respuesta antiinflamatoria frente a los antígenos y también induce la síntesis de colágeno y fibronectina, favoreciendo el remodelado bronquial.

Los éxitos obtenidos al desarrollar fármacos anti IL-4 o contra el receptor  $\alpha$  de la IL-4 han sido muy limitados. Los primeros estudios se realizaron con altrakincept, un receptor  $\alpha$  de IL-4 recombinante humano soluble que, en los primeros estudios, parecía que era útil para estabilizar los síntomas y permitía disminuir la cantidad de CI, pero que no obtuvo resultados satisfactorios en los ensayos clínicos en fase II, posiblemente debido a su rápida biodegradación y ausencia de acción en la vía aérea. Pascolizumab, otro anticuerpo monoclonal anti IL-4, prometedor en los estudios con animales, no demostró utilidad en los estudios con humanos<sup>(19)</sup>.

Pitrakinra, que es un análogo de la IL-4, que actúa como un antagonista de la IL-4 e IL-3. Se puede administrar inhalada o por vía sistémica, mostrando una atenuación de la respuesta asmática tardía a alérgenos<sup>(20)</sup>. Otro fármaco que se ha probado en pacientes con asma moderada-grave es un antagonista del receptor  $\alpha$  de la IL-4, el AMG 317, pero no ha demostrado ninguna eficacia clínica, no cumpliendo ninguno de los objetivos planteados en el ensayo clínico<sup>(21)</sup>. Actualmente se están investigando nuevos fármacos dirigidos contra la IL-4/IL-13 (Tabla 1).

### **Interleucina 9**

En modelos animales de asma, la interleucina 9 (IL-9) participa como regulador de la inflamación, la producción de moco, la hiperreactividad bronquial y la fibrosis de las vías aéreas, al aumentar el número y la actividad de los mastocitos en las vías respiratorias. Los mastocitos están implicados, tanto en la patogénesis del asma eosinofílica como de la no eosinofílica. Por lo tanto, las terapias dirigidas contra la vía de la IL-9 podrían ofrecer una nueva modalidad terapéutica para el asma. Dos estudios aleatorios controlados con placebo se han realizado en asmáticos para evaluar el perfil de seguridad y la eficacia potencial de diferentes dosis subcutáneas de MEDI-528, un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-9<sup>(22)</sup>. Se trata de ensayos clínicos preliminares en los que MEDI-528 mostró un perfil de seguridad aceptable y hallazgos sugestivos de aplicabilidad clínica en sujetos con asma de leve a moderada, si bien estos hallazgos deben ser confirmados en futuros estudios con un mejor diseño que confirmen, a su vez, su eficacia clínica.

### **Anti factor de necrosis tumoral alfa**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una potente citocina proinflamatoria típicamente producida por células Th1, macrófagos, fibroblastos y, en menor medida, por los mastocitos. Se encuentra elevada en el lavado broncoalveolar (LBA) y en las muestras de biop-

**TABLA 1. Fármacos biológicos diseñados contra la vía IL-4/13 que están actualmente en investigación para el tratamiento del asma<sup>(46)</sup>**

Candidato	Objetivo	Formato
Nuvance (Immunex)	IL-4	sIL-4R
Pitrakinra (Aerovance)	IL-4Ra	IL-4 mutein
AMG317(AMGEN)	IL-4Ra	mAb
QAX 576 (Novartis)	IL-13	mAb
CAT 354 (MedImmune)	IL-13	mAb
IMA 638 (Wyeth)	IL-13	mAb
TNX650 (Genentech)	IL-13	mAb
IL 13R (Merck & Roche)	IL-13Ra1	mAb
DOM1000P	IL-13	Fragmento mAb
DOM0910	IL-4/IL-13	Fragmento mAb
UCB	IL-4/IL-13	Fragmento mAb

*mAb: anticuerpo monoclonal; IL-4 muteína: análogo de la IL-4.*

sia bronquial de pacientes con asma grave. La expresión de TNF- $\alpha$  se relaciona con ausencia de respuesta a los corticoesteroides.

En pacientes con asma grave se han realizado ensayos clínicos con pocos pacientes en los que se ha bloqueado el TNF- $\alpha$ . Los ensayos preliminares que utilizaron etanercept, una proteína de fusión dimérica consistente en la parte extracelular del receptor humano para el factor de necrosis tumoral (r-TNF) y la porción Fc del IgG<sub>1</sub> humano, mostraron una mejoría de la hiperreactividad bronquial. Sin embargo, ensayos clínicos posteriores con un tamaño muestral mayor en pacientes con asma moderada-grave no obtuvieron ningún éxito con esta misma molécula<sup>(23)</sup>. Otro estudio con infliximab, un anticuerpo monoclonal anti TNF- $\alpha$ , demostró una buena tolerancia y una disminución del número de exacerbaciones en pacientes sintomáticos con asma moderada, aunque se trata de un estudio con una muestra analizada muy pequeña y a corto plazo<sup>(24)</sup>. No disponemos de más ensayos clínicos con infliximab a largo plazo y un mayor número de pacientes que confirmen estos hallazgos.

Finalmente, Wenzel y cols.<sup>(25)</sup> analizaron el efecto de otro anticuerpo monoclonal anti

TNF- $\alpha$ , golimumab, en pacientes con asma grave. Se trata de un ensayo clínico bien diseñado y con un adecuado tamaño muestral (309 pacientes) y seguimiento (52 semanas), en los que lamentablemente los resultados fueron negativos. Cuando a la hora de realizar el subanálisis estratificaron por pacientes asmáticos con rinosinusitis y una prueba broncodilatadora positiva, si se observó cierta eficacia relacionada con la dosis administrada. Lamentablemente, los efectos adversos asociados, especialmente las infecciones graves, hizo que la valoración del riesgo beneficio del uso de golimumab en pacientes con asma grave no fuera favorable.

### Otros

En la tabla 2 se resumen otras vías que se están investigando para el desarrollo de nuevas terapias biológicas para el tratamiento del asma.

### ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA-TIOTROPIO

Existen pacientes que no se controlan con CI, asociados o no a los broncodilatadores beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA, de sus siglas en inglés *long acting beta agonist*–). Esto ha supuesto un interés por el papel que

**TABLA 2. Posibles objetivos identificados en modelos animales para el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos para el tratamiento del asma que tienen que ser validados en humanos<sup>(19)</sup>**

Citocina	Origen	Efecto sobre	Tipo de terapia
IL-15 (IL-2 <i>like</i> )	Leucocitos	Th-2, B, NK, macrófago, monocito	sIL-15ra, mAb
IL-17A	Célula T CD4+	Neutrófilo	mAb
IL-17E (IL-25)	Célula T CD4+	BHR,Th-2	mAb
IL-33 (IL-1F11)	Epitelio	Th-2, mastocito	mAb
IL-31	Célula T Th-2	Th-2, prurito, dermatitis	sIL-31r, mAb
IL-21 (IL-2- <i>like</i> )	Célula T CD4+	CD4+, CD8+T, NK, células B	mAb
TSLP (IL-7- <i>like</i> )	Epitelio	Célula DC-Th2	mAb

*B: linfocito B; NK: célula natural killer; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; mAb: anticuerpo monoclonal.*

pueden jugar los anticolinérgicos en el asma, en especial los nuevos anticolinérgicos de acción prolongada como el tiotropio, aclidinio y glicopirronio. El trabajo de Peters y cols.<sup>(26)</sup> demuestra que añadir tiotropio a un CI proporciona una mejoría de los síntomas y de la función pulmonar, equivalente a la adición de salmeterol en pacientes con asma moderada persistente que no estaban previamente bien controlados sólo con el CI.

Bateman y cols.<sup>(27)</sup> publicaron otro trabajo similar, pero en pacientes con asma moderada persistente y con el genotipo B16-Arg/Arg, en los que se ha cuestionado la utilidad de los LABA. Se encontró que el tiotropio fue más eficaz que el placebo y tan eficaz como el salmeterol en la mejoría de la función pulmonar, con perfiles de seguridad comparables en este tipo de pacientes. Finalmente, Kerstjens y cols.<sup>(28)</sup> encontraron que la adición de tiotropio a una dosis alta de CI más un LABA mejoraba significativamente la función pulmonar a lo largo de 24 horas en pacientes con asma grave persistente y control inadecuado de la enfermedad. No encontraron diferencias significativas en el estado de la salud relacionada con el asma, ni con los síntomas, ni en el perfil de seguridad, salvo un aumento en la sequedad de la boca en los pacientes que recibieron anticolinérgicos.

## NUEVOS BRONCODILADORES

Se están desarrollando nuevos broncodilatadores de vida media ultra larga (ultra-LABA). En la actualidad ya disponemos de algunos para uso clínico como el indacaterol. Otros broncodilatadores de ultra larga duración que se están desarrollando son carmoterol, milveterol, vilanterol, olodaterol, LAS100977 y PF-610355<sup>(29)</sup>. Realmente lo que aportan es una vida media más larga y, por lo tanto, al menos en teoría, una mejor adherencia. El problema es que los broncodilatadores beta adrenérgicos no deben ser dados nunca en monoterapia como medicación controladora en los asmáticos, no disponiendo en la actualidad de ninguna combinación con estos fármacos, si bien en un futuro a corto-medio plazo sí los tendremos. Todos estos ultra LABA se han diseñado con el propósito de combinarlos con CI de larga duración, como ciclesonida, mometasona furoato y fluticasona furoato.

Indacaterol es un ultra LABA de acción prolongada. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), existiendo pocos estudios en pacientes asmáticos. Los que se han realizado en asma han sido estudios para valorar la eficacia y dosis ideal en pacientes con asma moderada y grave, asociados a una dosis fija de CI. Los resultados obtenidos fue-

ron satisfactorios, encontrando que la dosis de 200 µg al día en una dosis única era la ideal y con un perfil de seguridad adecuado<sup>(30)</sup>.

Carmoterol es otro ultra LABA, siendo equivalente a 2 µg de carmoterol administrado una vez al día a 12 µg de formoterol administrados dos veces al día, con una seguridad y tolerabilidad similar al formoterol. Los estudios con milveterol demostraron que dosis de 10, 15 y 20 µg administrados una vez al día eran, al menos, tan eficaces como 50 µg de salmeterol administrados dos veces al día. Vilanterol, también conocido como GSK642444, tiene una eficacia intrínseca mayor que salmeterol y una potencia mayor que indacaterol, milveterol y salbutamol. Dosis de 25, 100 y 400 µg de vilanterol administrados una vez al día demostraron un efecto broncodilador mayor que 50 µg de salmeterol administrados dos veces al día y que placebo<sup>(31)</sup>. Finalmente, olodaterol es otro ultra LABA cuyo efecto alcanza las 32 horas y del que ya se disponen datos de estudios en fase 3 en pacientes con EPOC<sup>(32)</sup>.

## MODIFICADORES DE LA VÍA DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Inicialmente se estudiaron y comercializaron los moduladores de los leucotrienos, como el montelukast, que han demostrado su utilidad en los pacientes asmáticos<sup>(33)</sup>. Actualmente se están explorando otras vías, como los antagonistas CRTH<sub>2</sub> (receptor químico atrayente-molécula homóloga expresada en células Th2) y los inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas.

En relación a los primeros, el CRTH<sub>2</sub>, también conocido como DP<sub>2</sub>, es un receptor acoplado a la proteína G. Estos receptores forman parte de una gran familia de proteínas de receptores transmembrana que perciben moléculas fuera de la membrana celular y activan las vías de transducción de señales y las respuestas celulares. Este receptor lo expresan los linfocitos Th<sub>2</sub>, los eosinófilos y basófilos, e intervienen en la respuesta de estas células a la prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) en el reclutamiento de linfocitos Th<sub>2</sub> y en la producción de cito-

cinas. En la actualidad se está trabajando en antagonistas selectivos de CRTH<sub>2</sub>, tanto para el asma como para la rinitis alérgica. Se ha probado uno de estos fármacos por vía oral, el OC000459, en pacientes con asma moderada persistente sin CI. Comparado con placebo, 200 mg de OC000459 dos veces al día demostró una mejoría del FEV<sub>1</sub>, de la calidad de vida, de los síntomas nocturnos y del recuento de eosinófilos en esputo<sup>(34)</sup>. Éste es uno de los primeros estudios en los que se demuestra que los receptores de CRTH<sub>2</sub> contribuyen a la obstrucción al flujo aéreo, síntomas e inflamación con predominio de eosinófilos, siendo una interesante vía de investigación. No obstante, se necesitan más ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos y permitan valorar mejor la relevancia clínica de atacar esta vía en el asma.

La otra vía de investigación se agrupa en los inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas (PDE). Estas proteínas forman una superfamilia de al menos once isoenzimas (PDE 1-11) que intervienen en varios procesos biológicos e inflamatorios<sup>(35)</sup>. Cada isoenzima tiene diferentes propiedades, lo que permite el desarrollo de terapias dirigidas disminuyendo, a su vez, los efectos adversos si los comparamos con inhibidores de la PDE no selectivos. Este área ha generado muchas expectativas en patologías como el asma y la EPOC. Actualmente ya disponemos en la práctica clínica de inhibidores selectivos de la PDE, como el roflumilast, que es un inhibidor selectivo de la PDE<sub>4</sub> y regula la función de varias células del sistema inmune, como los neutrófilos y macrófagos, y de células estructurales como las células musculares lisas de las vías aéreas al aumentar el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). En este momento el uso de este fármaco solo está aprobado en pacientes con EPOC, aunque también se han realizado ensayos clínicos en asma tanto en adultos como en niños<sup>(36)</sup>. En asma roflumilast ha demostrado mejorar la función pulmonar<sup>(37)</sup>, disminuir la hiperreactividad bronquial, el recuento de eosinófilos, neutrófilos y proteína catiónica en esputo inducida tras exposición a alérgenos<sup>(38,39)</sup>. Los efectos secundarios más

habituales fueron cefaleas, náuseas, diarrea y pérdida de peso. Nuevos IPDE<sub>4</sub> se encuentran en investigación, con un menor efecto emético, sin embargo, es preciso realizar más ensayos clínicos en pacientes asmáticos ya que la mayoría de los estudios se han realizado con estos fármacos en pacientes con EPOC.

## TERMOPLASTIA

La termoplastia bronquial (TB) es una opción terapéutica novedosa sobre la que se ha investigado durante los últimos años en pacientes asmáticos. Wu y cols.<sup>(40)</sup> realizaron un meta-análisis que evaluaba la eficacia y seguridad de esta nueva técnica en pacientes con asma persistente moderada y grave. Su análisis se basó en los resultados de los tres ensayos clínicos controlados y aleatorizados de TB. Los resultados se centraron en el cuestionario de calidad de vida (AQLQ), el flujo espiratorio máximo (FEM), la tolerabilidad y seguridad de la técnica. La TB, comparada con los medicamentos estándar y el tratamiento simulado de TB, obtuvo mejores puntuaciones en el AQLQ y FEM desde el inicio hasta el final de los ensayos. Durante el periodo de tratamiento con TB hubo más eventos adversos y hospitalizaciones en el grupo que fue tratado con TB que en los que se simuló la TB o sólo recibió tratamiento convencional. Sin embargo, la mayoría de los eventos adversos se resolvieron. Estas complicaciones no se vieron en el periodo posterior al tratamiento.

De dos de los ensayos clínicos incluidos en este meta-análisis, el estudio AIR (*Asthma Intervention Research Trial*)<sup>(41)</sup> y el AIR-2<sup>(42)</sup>, se han publicado recientemente los datos referentes a la seguridad y eficacia a largo plazo de esta técnica. Thomson y cols.<sup>(43)</sup> encontraron que la tasa de eventos adversos respiratorios se estabilizó a partir del segundo año de seguimiento, no encontrando un aumento del número de hospitalizaciones, ni de visitas a urgencias por problemas respiratorios a partir del segundo año de seguimiento. Tampoco se produjo un deterioro de la función pulmonar, medida mediante la FVC y el FEV<sub>1</sub>, a lo largo de los 5 años de seguimiento en el grupo tratado con TB.

Por otro lado, los resultados de eficacia de la TB tras dos años de seguimiento, demostraron un número menor de exacerbaciones graves, que se mantuvo también durante el segundo año de seguimiento<sup>(44)</sup>. No obstante, se necesitan más ensayos clínicos que permitan aclarar qué población de pacientes asmáticos sería la ideal para aplicar esta técnica y, por otro lado, necesitamos estudios de seguridad y eficacia a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Di Domenico M, Bisogno A, Polverino M, De Rosa C, Ricci V, Capasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10 (1): 2-12.
2. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007; 101 (7): 1483-92.
3. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012; 6 (4): 215-27.
4. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 (11): 1062-71.
5. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360 (10): 985-93.
6. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360 (10): 973-84.
7. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e59872.
8. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010; 59 (1): 21-30.
9. Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufosse F, et al. Sus-



- tained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (1): 267-70.
10. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7 (4): 411-7.
  11. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (10): 1125-32.
  12. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (6): 1237-44.e2.
  13. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest.* 1999; 103 (6): 779-88.
  14. Kumar RK, Herbert C, Webb DC, Li L, Foster PS. Effects of anticytokine therapy in a mouse model of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (10): 1043-8.
  15. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev.* 2010; 19 (115): 46-54.
  16. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011; 365 (12): 1088-98.
  17. Gauvreau GM, Boulet L-P, Cockcroft DW, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (8): 1007-14.
  18. May RD, Monk PD, Cohen ES, Manuel D, Dempsey F, Davis NHE, et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13 neutralizing antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol.* 2012; 166 (1): 177-95.
  19. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, Dede K, Al-Mahdi N, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol.* 2002; 130 (1): 93-100.
  20. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet.* 2007; 370 (9596): 1422-31.
  21. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (8): 788-96.
  22. Parker JM, Oh CK, LaForce C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med.* 2011; 11: 14.
  23. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J.* 2011; 37 (6): 1352-9.
  24. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (7): 753-62.
  25. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén S-E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179 (7): 549-58.
  26. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (18): 1715-26.
  27. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 315-22.
  28. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (2): 308-14.
  29. Quirce S, Bobolea I, Barranco P. Emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012; 17 (2): 219-37.
  30. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R, Fabbri LM, Aisanov Z, Cameron R, et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy.* 2008; 63 (1): 103-11.

31. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG.  $\beta(2)$ -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol*. 2011; 163 (1): 4-17.
32. van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarova A, Hamilton AL, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel  $\beta(2)$ -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011; 24 (6): 666-72.
33. Diamant Z, Mantzouranis E, Bjermer L. Montelukast in the treatment of asthma and beyond. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5 (6): 639-58.
34. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, Bell J, Hunter M, Lewis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42 (1): 38-48.
35. Cortijo Gimeno J, Sánchez EM. Perfil farmacológico del roflumilast. *Archivos de Bronconeumología*. 2010; 46: 19-24.
36. Neville KA, Szeffler SJ, Abdel-Rahman SM, Lahu G, Zech K, Herzog R, et al. Single-dose pharmacokinetics of roflumilast in children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48 (8): 978-85.
37. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96 (5): 679-86.
38. Louw C, Williams Z, Venter L, Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C, Bredenbroker D, et al. Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, reduces airway hyperresponsiveness after allergen challenge. *Respiration*. 2007; 74 (4): 411-7.
39. Gauvreau GM, Boulet L-P, Schmid-Wirlitsch C, Côté J, Duong M, Killian KJ, et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir Res*. 2011; 12: 140.
40. Wu Q, Xing Y, Zhou X, Wang D. Meta-analysis of the efficacy and safety of bronchial thermoplasty in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *J Int Med Res*. 2011; 39 (1): 10-22.
41. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007; 356 (13): 1327-37.
42. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (2): 116-24.
43. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011; 11: 8.
44. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107 (1): 65-70.
45. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med*. 2010; 152 (4): 232-7.
46. Holgate ST. Trials and tribulations in identifying new biologic treatments for asthma. *Trends Immunol*. 2012; 33 (5): 238-46.