

# Potenciales indicaciones de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma bronquial

MARINA BLANCO APARICIO

Médico Adjunto. Servicio de Neumología.  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

mba@mun-do-r.com

## RESUMEN

El conocimiento más profundo de las respuestas inmunes abre las puertas al desarrollo de fármacos biológicos para el tratamiento del asma. El omalizumab (anticuerpo anti-IgE) ha demostrado su eficacia en múltiples estudios. Sin embargo, la respuesta no es uniforme en todos los pacientes y la identificación de predictores de respuesta facilitaría la selección de los candidatos y haría el proceso más eficaz y menos costoso. Los predictores más estudiados han sido la eosinofilia periférica y en esputo, el  $FE_{NO}$  y la periostina sérica. No existen datos suficientes para establecer una recomendación precisa de la duración del tratamiento. En el momento actual se plantea ampliar su utilización en casos seleccionados de asma no alérgica, en rinosinusitis-poliposis refractaria con asma concomitante, así como en enfermedades de la vía aérea asociadas a *Aspergillus fumigatus*.

Otros anticuerpos monoclonales anti-IgE en investigación son los dirigidos a la región CH3 de la IgE, al segmento principal M1 de la membrana en la superficie celular impidiendo la síntesis de IgE o dirigidos a receptores de baja afinidad en las células. Varios fármacos nuevos dirigidos a las citoquinas *IL-4*, *IL-5* y *IL-13* están en distintas fases de desarrollo en el momento actual.

Palabras claves: asma, anticuerpos anti-IgE, omalizumab, tratamientos biológicos.

## Introducción

La piedra angular en el manejo del asma en los últimos 40 años han sido los corticoides inhalados, sólo o asociados a broncodilatadores, figurando en todos los escalones terapéuticos del asma persistente tanto en las guías nacionales<sup>1</sup> como internacionales<sup>2</sup>. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con asma grave que tienen síntomas continuos y exacerbaciones frecuentes, a pesar de dosis máximas de

corticoides inhalados y broncodilatadores de larga acción (LABAs).

Todos los tratamientos utilizados hasta el momento, incluida la termoplastia, son mayoritariamente inespecíficos y dirigidos por los síntomas. Es probable que un conocimiento más profundo de las respuestas inmunes innatas y adaptativas permita una mejor clasificación de los pacientes y abra las puertas al desarrollo de nuevos fármacos biológicos más específicos de cada fenotipo.

## Patogenia del asma

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la inflamación, hiperreactividad bronquial y obstrucción<sup>3,4</sup> ha conducido al desarrollo de nuevas dianas para el tratamiento de la enfermedad. Cuando los pacientes con asma o rinitis alérgica aspiran alérgenos, los *macrófagos* de los pulmones o de la nariz incorporan, procesan y presentan estos alérgenos a otras células implicadas en la respuesta inmune. Las principales células presentadoras de antígenos son: *macrófagos*, *monocitos*, *linfocitos B* y *células dendríticas*. De este modo se activan los *linfocitos Th2* y liberan interleuquinas *IL-4*, *IL-5*, *IL-13* que, a su vez, conducen a reclutamiento y activación de muchas células inflamatorias, producción de IgE específica de antígeno, inflamación eosinofílica, producción de moco e hiperreactividad bronquial. A través de estas interacciones de células y mediadores, una célula B se convierte en una célula plasmática, que a su vez produce IgE. La IgE se une por la región Fc de su molécula a los receptores *FcεRI* de alta afinidad del mastocito y basófilo. Hay otras células que muestran también estos receptores para la IgE: eosinófilos, células de Langerhans y monocitos activados. El mastocito libera una serie de mediadores (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, proteasas, factores de crecimiento, citoquinas y quimiocinas) que, a su vez, activan otras células que liberan otros mediadores. Existe una

hipótesis que sugiere que los mastocitos tratan de mantener una cantidad fija de receptores IgE de alta afinidad desocupados. El papel de la IgE es crucial en esta regulación ya que la disminución de los niveles de Ig E libre circulante produce de forma indirecta descenso de los receptores en los mastocitos.

En la figura 1 se pueden observar las principales dianas terapéuticas y varios fármacos biológicos en distintas fases de desarrollo en el momento actual<sup>5</sup>.

## Anticuerpos monoclonales anti-IgE

### Anticuerpos anti región *Fcε3* de la Ig E: Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 murino humanizado que actúa uniéndose a la *región Fcε3* de la IgE circulante libre (fig. 1) formando inmunocomplejos IgE-omalizumab y, por tanto, disminuye los niveles de IgE libre disponibles para fijarse a los receptores de alta afinidad *FcεRI* presentes fundamentalmente en los mastocitos. De forma colateral disminuye el número de receptores de IgE en las células (mastocitos, basófilos y células dendríticas).

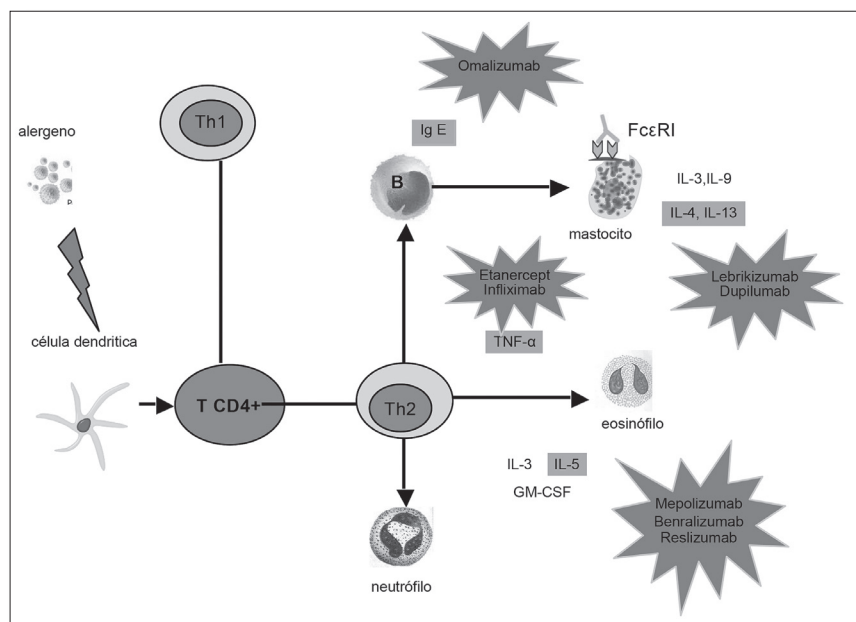


Figura 1. Potenciales dianas para tratamientos biológicos en el asma

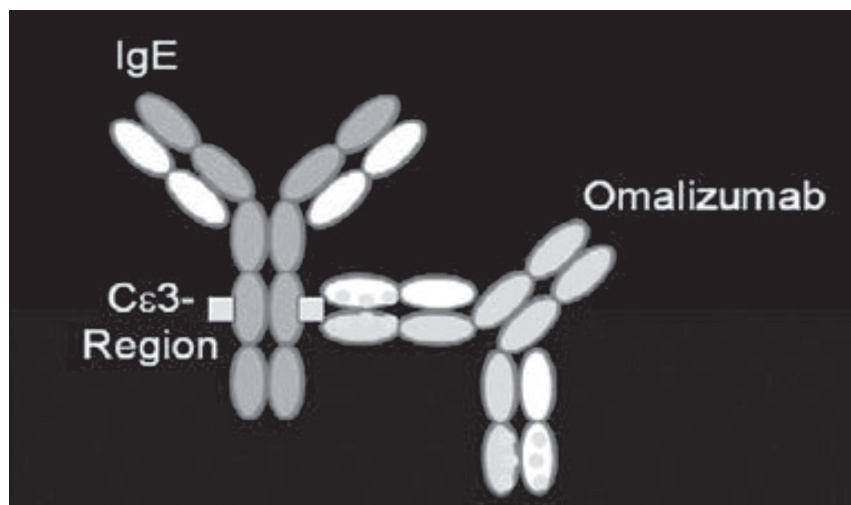


Figura 2.  
Omalizumab unido a la región FCε3  
de la IgE.

Este complejo mecanismo de acción necesita alrededor de 4 meses para lograr los efectos máximos<sup>6</sup>. La observación de que el omalizumab reduce la expresión de los receptores *FcεRII* y la relación confirmada entre *FcεRII* y la producción de IgE sugieren la posibilidad de que el fármaco mantenga la disminución de la producción de IgE después de varios años de tratamiento.

Existe un amplio cuerpo de pruebas basado en ensayos controlados aleatorizados y en estudios en la "vida real" demostrando que el omalizumab disminuye las exacerbaciones, reduce las dosis de corticoides, mejora el control de síntomas y la calidad de vida en pacientes con asma alérgica moderada-grave no controlada con dosis máximas de otros tratamientos<sup>7</sup>. Sin embargo, en la mayoría de casos no se modifica la función pulmonar.

El impacto sobre la evolución del asma a largo plazo es una cuestión clave sin respuesta hasta el momento.

Los principales efectos adversos son reacciones locales en el punto de administración, cefalea y artralgia. La anafilaxia es muy infrecuente, se estima en menos de 0.2%. En los primeros estudios surgieron dudas sobre el riesgo de desarrollar neoplasias pero, datos procedentes de estudios doble ciego con más de 4.000 pacientes concluyen que no se asocia con un incremento del riesgo con respecto a la población general<sup>8</sup>. Datos preliminares de seguridad a 5 años han mostrado tendencia a eventos cardiovasculares<sup>9</sup> pero están pendientes de confirmación. Actualmente está en

marcha un estudio observacional de cohortes con un seguimiento de 5 años y se esperan resultados a finales de 2013.

Las indicaciones establecidas a día de hoy son: 1) asma persistente mal controlada con corticoide inhalado a altas dosis, β2-agonistas de larga acción y antileucotrienos. En EEUU está aceptado para asma moderada-grave y en Europa para asma grave. 2) valores de IgE total entre 30-1500 UI 3) sensibilización a un alérgeno perenne 4) función pulmonar con  $FEV_1 < 80\%$  del predicho.

Los principales aspectos motivo de debate en este momento son:

- *Identificación de predictores de respuesta*: la respuesta no es uniforme en todos los pacientes situándose la tasa de no respondedores entre el 20-40%. Varios trabajos intentaron identificar posibles predictores de respuesta. Bousquet y cols<sup>10</sup> observaron que los pacientes con exacerbaciones en el año previo (visitas a urgencias, hospitalizaciones, ingresos en UCI, visitas a su médico),  $FEV_1 < 65\%$ , corticoide inhalado a altas dosis (> 800 beclometasona o equivalente) tenían 2.25 más probabilidades de responder a omalizumab comparado con placebo, pero no hubo diferencias en función de los niveles de IgE y no se pudo identificar a los respondedores.

La disminución de los niveles de IgE libre tampoco sirven para predecir respuesta<sup>11</sup>. Un trabajo reciente<sup>12</sup> analizó el papel del  $FE_{NO}$ , eosinofilia periférica y periostina sérica

dividiendo los pacientes en 2 grupos en función de que los biomarcadores estuviesen bajos o altos ( $FE_{NO} < 24$  ppb o  $\geq 24$  ppb; eosinofilia periférica  $< 260$  o  $\geq 260$ /ul, periostina  $< 50$  ng/ml o  $\geq 50$  ng/ml), y observaron disminución significativa en la frecuencia de exacerbaciones en los 3 subgrupos que tenían biomarcadores altos. La variabilidad intrapaciente fue mayor para el  $FE_{NO}$  (coeficiente medio de variación 19.8%) que para la periostina (5%). La confirmación de estas observaciones podría facilitar la selección de candidatos para este tratamiento haciendo el proceso más eficaz y menos costoso. A día de hoy, debido a la variabilidad de la respuesta, se aconseja valorar a los pacientes a las 16 semanas midiendo la eficacia en reducción de las exacerbaciones, necesidad de medicación de rescate, síntomas diurnos y nocturnos y el grado de control del asma utilizando escalas como la escala GETE.

A parte de los predictores de respuesta inicial también se necesitan marcadores que indiquen cuando se puede suspender el tratamiento y detectores precoces de pérdida de control. Se ha observado<sup>11</sup> que tras suspender el omalizumab los niveles de IgE aumentan tras un tiempo variable a partir de las 18-20 semanas, precediendo al reinicio de los síntomas y, en este sentido, podría tener un papel para orientar en la reintroducción. Los kits comerciales disponibles para cuantificar la IgE reconocen tanto la IgE libre como los complejos IgE-omalizumab. El hecho explica que al principio del tratamiento aumenta la IgE total debido a que los complejos tienen media vida más larga. Esto dificulta la monitorización de la IgE libre una vez iniciado el tratamiento. Korn y cols<sup>13</sup> utilizando un nuevo método (recovery-ELISA) que permite cuantificar la IgE libre comprobaron que los niveles disminuyen en todos los pacientes tratados, pero los beneficios clínicos no se relacionaban con las concentraciones de IgE libre en suero ni con los niveles de omalizumab. Estos autores abren el interrogante de si el cociente IgE total/Ig E libre podría ser más útil que la IgE libre.

- *Duración del tratamiento con omalizumab:* Se recomienda considerar la retirada en pacientes que no hayan respondido en 6 meses. Sin embargo, en estudios a 2 años<sup>14</sup> se observó una mejoría desde el 74.6% a los 4 meses hasta el 81.6% al final del 2º año. Slavin y cols<sup>11</sup> han

detectado empeoramiento del asma tras supresión del omalizumab en pacientes tratados durante 3 años. Por otro lado, Nopp y cols<sup>15</sup> siguieron a un grupo que había sido tratado durante 6 años, y comprobaron que en el 66% persistía la mejoría clínica y de los parámetros funcionales respiratorios a los 3 años de suprimir el fármaco. Una de las críticas a este trabajo es que los pacientes estaban sensibilizados mayoritariamente a un alérgeno evitable (gato) sembrando la duda de la extrapolación de los resultados a otros alérgenos.

En el momento actual los datos son insuficientes para establecer una recomendación de la duración exacta del tratamiento con omalizumab. Tampoco se conoce con certeza si se requiere la misma dosis a lo largo de todo el tratamiento.

- *Indicaciones en asma no alérgica:* hasta un 50% de adultos con asma grave son no atópicos o no alérgicos (en base a ausencia de IgE circulante dirigida a aeroalérgenos locales detectados por prick o con técnicas in vitro como RAST o ELISA). Los no atópicos tienden a tener asma más grave con rinosinusitis y pólipos nasales, pero por lo demás su curso clínico es similar a los atópicos, incluso se ha observado producción local de IgE, inflamación eosinofílica y niveles aumentados de IL-5, IL-4 e IL-13 en la vía aérea de alguno de ellos<sup>16</sup>. Estos hallazgos y la falta de alternativas terapéuticas llevaron al uso compasivo de omalizumab en casos aislados con asma de difícil control logrando buena respuesta terapéutica. Los datos del Registro Español de omalizumab<sup>17</sup> han confirmado la utilidad en pacientes no atópicos al obtener una mejoría similar al grupo con asma alérgica.

García y cols<sup>18</sup> investigaron los efectos clínicos y biológicos en 41 pacientes adultos con asma grave no atópica de control difícil. A las 16 semanas observaron una reducción estadísticamente significativa en la expresión de los receptores de alta afinidad FcεRI (56%) en basófilos y células dendríticas plasmocitoides, aumento significativo del  $FEV_1$  comparado con el basal, mejoría en la evaluación global de la eficacia y en la tasa de exacerbaciones. Tomando conjuntamente los datos, se ha publicado un número sustancial de pacientes con asma no alérgica de control difícil que demuestran mejoría. Se necesitan

más estudios que confirmen estos resultados y permitan finalmente autorizar su indicación en este tipo de pacientes. Una de las hipótesis para explicar la eficacia clínica de omalizumab en el asma intrínseca es que los pacientes etiquetados de "no alérgicos", basados en test alérgicos cutáneos y medidas de anticuerpos Ig E específicos en suero, podrían ser alérgicos a un alérgeno no reconocido que provoca una reacción local en las vías aéreas.

- *Asma con niveles de Ig E por debajo o por encima de los recomendados:* la indicación actual es en pacientes con valores de Ig E entre 30-1500 UI/ml, pero algunos centros han tratado pacientes con niveles superiores<sup>19</sup> empleando la dosis máxima de 375 mg cada 2 semanas. También se ha tratado algún caso aislado con IgE < 30 U<sup>17,20</sup>.
- *Rinitis alérgica:* Se ha descrito disminución de IgE libre acompañada de disminución de síntomas clínicos, medicación de rescate y calidad de vida. Sin embargo, en la actualidad no está indicado en rinitis si no está asociada a asma grave.
- *Asma con rinosinusitis y/o poliposis nasal:* La formación local de IgE en pacientes con rinosinusitis-pólipos es independiente de la presencia de alergia. La mayoría de estudios muestran que en estos pacientes predomina la inflamación eosinofílica asociada con niveles séricos elevados de IgE total y de mastocitos degranulados. Estudios de casos clínicos sugieren el efecto beneficioso de omalizumab en pacientes con rinosinusitis y asma<sup>21-23</sup>. El único ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego realizado hasta el momento<sup>24</sup> sobre 15 pacientes con asma con IgE entre 30-700 UI y pólipos nasales observó que los que recibían tratamiento con omalizumab mejoraban de los síntomas nasales y calidad de vida frente a placebo y no había diferencia entre los que tenían test cutáneos positivos y los que no.

El estudio más reciente publicado<sup>25</sup> sobre la eficacia de omalizumab en pacientes con rinosinusitis crónica eosinofílica y asma grave observó mejoría significativa en los síntomas nasales, puntuación del TAC de senos y tamaño de pólipos. Estos estudios podrían abrir la puerta al tratamiento de rinosinusitis-poliposis y asma independiente

de la alergia cuando los tratamientos actuales incluyendo la cirugía no controlan la enfermedad. De momento su aplicación quedaría restringida a casos con asma concomitante.

- *Enfermedades de la vía aérea asociadas a aspergillus fumigatus:* el espectro clínico incluye el asma con alergia a *Aspergillus fumigatus*, la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y la granulomatosis broncocéntrica.

La ABPA es la manifestación más grave del asma fúngica ocurriendo en menos del 2% de los asmáticos. Si no se trata produce una respuesta inflamatoria local granulocítica y destrucción progresiva estructural de las vías aéreas (bronquiectasias y fibrosis). Hasta ahora el arsenal terapéutico para los pacientes con ABPA son los glucocorticoides y antifúngicos pero sus conocidos efectos adversos y, a veces, su poca eficacia llevaron a la búsqueda de otras alternativas. Se han publicado varios casos aislados tratados con omalizumab con buenos resultados, pero las series más grandes hasta el momento son la de España y Francia. En 2011 se publicó la experiencia multicéntrica realizada en España con 18 pacientes procedentes de 11 hospitales (16 asmáticos adultos y 2 con FQ)<sup>26</sup>. En esta serie, el omalizumab fue eficaz para reducir síntomas, exacerbaciones, necesidad de corticoides y mejoró la función pulmonar, siendo suspendido en 3% por falta de eficacia. Tillie-Leblond y cols<sup>27</sup> siguieron 16 asmáticos adultos con ABPA durante 12 meses y demostraron reducción de las exacerbaciones de asma y del uso de corticoides orales.

Más recientemente, Collins y cols<sup>28</sup> publicaron 4 casos que reunían criterios de ABPA estadio IV (dependientes de corticoides) con dosis de corticoides y en fase estable antes de iniciar el omalizumab. Se logró disminución de la dosis de corticoides, mejoría del control medida con ACT, disminución de la eosinofilia y niveles de IgE. Sin embargo, se necesitan estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para clarificar los efectos beneficiosos verdaderos del omalizumab en el tratamiento de ABPA.

Los resultados en enfermedades distintas del asma como urticaria crónica, alergias alimentarias o mastocitosis están siendo muy prometedores<sup>29</sup>.

Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref
IL-2 Unión a la subunidad CD25 del receptor de la IL-2 (IL-2R)	Daclizumab I.V. 1 mg/Kg c/2 semanas x 12 semanas	Asma moderada-grave no controlada  Estudio piloto	Mejoría en control síntomas, tiempo libre de exacerbación y función pulmonar Efectos adversos importantes	30
IL-5	Mepolizumab I.V. 750 mg mes x 26 semanas	Asma grave no controlada eosinofílica	Mejoría control síntomas, disminución nº exacerbaciones, requerimiento < dosis de prednisona, mejoría FEV <sub>1</sub> , disminución eosinofilia periférica y esputo.	31
	Mepolizumab I.V 750 mg mes x 1 año		Disminución exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida. No cambios en función pulmonar	32
	Mepolizumab I.V 75,250,750 mg mes x 1 año	Asma grave eosinofílica (eosinofilia esputo ≥ 3%; eosinofilia periférica > 0.3 X 10 <sup>9</sup> ; FE <sub>NO</sub> > 50 ppb)	Disminución de exacerbaciones, disminución visitas a urgencias, disminución de recuento de eosinófilos en esputo y sangre. Dosis de 75 mg fueron efectivas	33
	Reslizumab I.V. 3 mg/Kg/mes x 16 semanas	Asma eosinofílica no controlada	Mejoría control síntomas (ACQ) Mejoría función pulmonar Mejoría en calidad de vida Tendencia a reducción de exacerbaciones	34
IL-5 Unión al receptor de la IL-5 (IL-5Rα)	Benralizumab I.V. 0.0003-3 mg/kg Dosis única		Disminución eosinofilia periférica durante 8-12 semanas. Seguridad y tolerabilidad aceptables.	35
IL-4 Unión receptor de la IL-4 (IL-4R α)	Pitrakinra 25 mg subcutáneo o 60 mg nebulizado c/12 horas	Asma atópica 2 ensayos fase IIa	La administración nebulizada disminuye respuesta broncoconstrictora al test de provocación con alérgeno inhalado comparado con placebo solo en pacientes con eosinofilia periférica. Ensayos fase II en marcha	36 37
	Altrakincept 0.5 ó 1.5 mg dosis única nebulizado	Asma persistente moderada con retirada de CI	Mejoría de los síntomas y FEV <sub>1</sub> respecto a placebo y reducción rescate.	38
	Altrakincept 0.75,1.5 y 3 mg semanal nebulizado x 12 semanas	Asma persistente moderada con retirada de CI Fase II	Dosis altas disminuyen exacerbaciones y superiores a placebo en mantener el FEV <sub>1</sub> tras retirada de CI.	39



Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref
IL-4 Unión receptor de la IL-4 (IL-4R $\alpha$ )	AMG-317 Subcutáneo 75- 300 mg semanal x 12 semanas	Asma moderada persistente Fase II	Reducción de exacerbaciones No efecto en control de asma, uso de medicación de rescate o función pulmonar	40
	Dupilumab Subcutáneo 300 mg/semanal x 12 semanas	Asma moderada-grave y eosinofilia ( $\geq 300$ cels/ul en sangre periférica o $\geq 3\%$ en esputo)	Reducción 87% en el n° exacerbaciones Mejoría de función pulmonar, control de asma y niveles de marcadores inflamatorios asociados a <i>Th2</i> .	41

Tabla I: Principales anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma bronquial

## Otros anticuerpos monoclonales anti-Ig E en investigación

*Anticuerpos anti región CH3 de la Ig E:* Al igual que el omalizumab no se unen a la IgE ya fijada a los receptores de alta afinidad (Fc $\epsilon$ RI) en las células pero, a diferencia de éste, puede unirse a la IgE ya fijada a los receptores de baja afinidad (Fc $\epsilon$ R2 o CD23).

*Anticuerpo monoclonal RG7449 (quilizumab):* es un Ac anti-IgE que se une al segmento principal M1 de la membrana de la superficie celular y se dirige a los linfocitos B antes de que produzcan IgE. Hay en marcha ensayos en fase I/II.

*Anticuerpos dirigidos a los receptores de baja afinidad de la Ig E:* estudios in vitro han demostrado que la unión a receptores de baja afinidad de la IgE (Fc $\epsilon$ R2, CD23) regulan la síntesis de Ig E.

El Ac monoclonal IgG1 anti-CD23, *lumiliximab*, puede inhibir la síntesis de IgE en cultivos de linfocitos in vitro, así como regular a la baja la producción de IgE en los pacientes tratados. Es bien tolerado y reduce la IgE en asma leve pero no ha demostrado eficacia clínica ni hay otros estudios en marcha.

*Anticuerpo monoclonal QGE031 (ligelizumab):* están en marcha estudios en fase II en asma (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703312>).

## Otros anticuerpos monoclonales

En las tablas I y II se describen otros fármacos biológicos que han alcanzado como mínimo ensayos clínicos fase II o III, que han demostrado seguridad y que se ha explorado la eficacia en algún aspecto clínico<sup>30-55</sup>.

Los anticuerpos monoclonales más prometedores en eficacia en este momento son los que actúan por la vía de la IL-5 (mepolizumab y reslizumab), vía IL-13 (lebrikizumab) y vía IL-4 (dupilumab). La magnitud de la eficacia observada con dupilumab en asma eosinofílica excede la de otros fármacos que actúan mediante inhibición de citoquinas *Th2*<sup>31-33,39,43,44</sup>.

Uno de los principales inconvenientes para la utilización de este grupo de fármacos es que pocos pacientes con asma refractaria tienen fenotipo eosinofílico y, por tanto, quedan limitados a un subgrupo reducido<sup>56</sup>. Por otra parte, no suele realizarse determinación rutinaria de eosinofilia en esputo en la práctica clínica, aunque esto podría no suponer una limitación ya que se sabe que la eosinofilia periférica y el FE<sub>NO</sub> se correlacionan con la eosinofilia en esputo<sup>57</sup>. La mayoría tienen como inconveniente la vía de administración IV como el mepolizumab, reslizumab, daclizumab y benralizumab entre otros.

Desafortunadamente muchos anticuerpos mencionados en la tabla 1, especialmente anticuerpos anti-TNF $\alpha$  han sido

Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref
IL-13	Lebrikizumab subcutáneo 250 mg /mes x 24 semanas	Asma moderada no controlada con CI + LABA	Mejoría de la obstrucción en sujetos con niveles de periostina por encima de la mediana y fenotipo <i>Th2</i> alto. En marcha estudios en fase III.	42
	Tralokinumab Subcutáneo 150,300,600 mg c/2 semanas x 12 semanas	Asma no controlada (52% atópicos) Fase IIa	Mejoría FEV <sub>1</sub> y en el uso de β2-agonistas No mejoría en control de síntomas Mejores resultados en el subgrupo con IL-13 elevada en esputo (> 10 pg.mL <sup>-1</sup> )	43
	Anrukinzumab 1.5 mg inhalado x 4 días	Asma atópica leve Fase II	Reduce la respuesta inmediata y tardía No efecto sobre eosinófilos en esputo ni sobre la hiperreactividad bronquial inducida por alergenos	44
TNFα	Etanercept Subcutáneo 25 mg 2 veces/semana x 12 semanas	Asma grave	Beneficios en control de síntomas, calidad de vida, función pulmonar, hiperreactividad bronquial y reducción del uso de rescate	45 46
	Etanercept 25 mg 2 veces/semana x 10 semanas			
	Etanercept 50 mg semanal x 12 semanas	Asma grave refractaria a corticoides	No mejoría en función pulmonar, exacerbaciones, hiperreactividad bronquial ni calidad de vida.	47
	Etanercept 25 mg 2 veces/semana x 12 semanas	Asma persistente moderada-grave	No eficacia en control de síntomas, exacerbaciones, calidad de vida, FEV <sub>1</sub> o hiperreactividad bronquial	48
	Infliximab IV 5 mg/kg x 3 dosis	Asma leve-moderada	Mejoría de función pulmonar y disminución de agudizaciones No existen estudios más amplios de eficacia/seguridad	49
	Golimumab Subcutáneo 50,100,200 mg mes x 52 semanas	Asma grave	No mejoría en ninguno de los parámetros En análisis <i>post hoc</i> pacientes con reversibilidad ≥ 12% del FEV <sub>1</sub> experimentaban menos exacerba- ciones Suspendido el estudio por efectos secundarios (infecciones y neoplasias)	50



Diana	Fármaco	Población estudio	Resultados	Ref
Células T Anti-CD4	Keliximab IV 0.5-1.5-3 mg/kg en dosis única	Asma refractaria	Reduce las células T circulantes	51
			Aumento pico-flujo Disminución de síntomas (sin significación estadística) Escasos efectos adversos	52
IL-9	MEDI-528 IV y subcutáneo 0.3-1-3-9 mg/Kg	Voluntarios sanos Fase I	Perfil de seguridad aceptable	53
	MEDI-258 Subcutáneo 0.3-1-3 mg/kg 2 veces/ semana x 4 semanas	Asma leve Fase IIb	Modesta eficacia	54
Receptores Toll-like	Agonista TLR-9 (QbG10)	Asma alérgica leve- moderada persistente	Mejoría del control del asma	55

Tabla II: Principales anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma bronquial (continuación tabla I).

IL: interleuquina 2; CI: corticoides inhalados;

abandonados por sus efectos adversos tóxicos, fundamentalmente alto riesgo de infecciones y malignidad.

En conclusión, estamos en un área excitante del desarrollo terapéutico, pero las pruebas disponibles hasta el momento indican que estas herramientas altamente específicas pueden encontrar solo una mejoría limitada en el manejo del asma de control difícil. La heterogeneidad del asma no apoya la estrategia de bloquear el mismo mediador en todos los individuos asmáticos.

Para que las estrategias de tratamiento descritas tengan posibilidades de éxito, es necesario que la fenotipificación del asma seleccione con precisión a los pacientes que tienen el potencial de responder dentro de una población heterogénea. En los estudios realizados los parámetros predictores de respuesta a este grupo de anticuerpos monoclonales han sido fundamentalmente la eosinofilia periférica o en esputo, la FE<sub>NO</sub>, periostina e IL-13 en esputo.

El futuro pasa por encontrar fármacos más activos, mejorar la vía de administración (ideal inhalada), adecuada selección de pacientes y uso de biomarcadores para valorar la respuesta.

## BIBLIOGRAFIA

1. GEMA 2009. Guía Española para el manejo del asma. Editorial: Luzan 5 Madrid. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (Updated 2010) Available on the GINA website <http://www.ginasthma.org>
3. Orihara K, Dil N, Anaparti V, Moqbel R. What's new in asthma pathophysiology and immunopathology? *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 605-629.
4. Holgate ST. Pathophysiology of asthma: what has our current understanding taught us about new therapeutic approaches? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:495-505.
5. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau G M. Severe asthma : future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012; 42 : 706-711.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60:309-316.
7. Grimaldi-Bensouda L, Pharm D, Zureik M, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013; 143(2): 398-405.

8. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-989.
9. Corren J, Casale TB, Lenier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(6): 788-797.
10. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-1492.
11. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:107-113.
12. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EX-TRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (8): 804-811.
13. Korn S, Haasler I, Fliedner F, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respiratory Medicine* 2012; 10: 1494-1500.
14. Vennera MC, Perez de Llano LA, Bardagi S, et al. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish Registry. Some new approaches. *J Asthma* 2012; 49: 416-422.
15. Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65: 56-60.
16. Ying S, Humbert M, Meng Q et al. Local expresión of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of Ig E in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 686-692.
17. Perez de Llano L, Vennera MC, Alvarez FJ, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicentre registry. *J of Asthma* 2013; 50(3): 296-301.
18. Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof of concept randomized-controlled trial of omalizumab in patients with severe difficult to control nonatopic asthma. *Chest* 2013 Published Online First : 11 Apr 2013.doi:10.1378/chest.12-1961.
19. Papierniak ES, Lowenthal DT, Harman E. Novel therapies in asthma: leukotriene antagonists, biologic agents, and beyond. *Am J Ther* 2013; 20(1): 79-103.
20. Matsuno O, Komori C, Hang Y, Matsumoto T, Minamoto S. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma, low serum Ig E level, and lack of sensitized allergens induced by oral steroid therapy: the usefulness of impulse oscillation for assessment of omalizumab therapy: *J Asthma* 2012; 49 (8): 839-42.
21. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2007;21:428-432.
22. Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 (2): 158-159.
23. Vennera Mdel C, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66:824-825.
24. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and non allergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (1): 110-116.
25. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 386-393.
26. Perez de Llano L A, Vennera MC, Parra A, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax* 2011; 66:539-540.
27. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011; 66: 1254-1256.
28. Collins J, deVos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J of Asthma and Allergy* 2012;5: 65-70
29. Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE emerging opportunities for omalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(5): 765-77.
30. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1002-1008.
31. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-993.
32. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973-984.
33. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:651-659.
34. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilia asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125-1132.
35. Busse WW. 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: 1237-1244.
36. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge.

ge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *The Lancet* 2007; 370: 1422-1431.

37. Antoniu SA. Pitrakinra, a dual IL-4/IL-13 antagonist for the potential treatment of asthma and eczema. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11 (11): 1286-1294.

38. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (6): 1816-23.

39. Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (6): 963-70.

40. Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R $\alpha$  antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 788-796.

41. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2511-2513.

42. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-1098.

43. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 330-338.

44. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW et al. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 177:952-958.

45. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNF  $\alpha$ ) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60 (12): 1012-1018.

46. Berry M, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354 (7):697-708.

47. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, et al. The role of a soluble TNF $\alpha$  receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid re-

fractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008; 63(7): 584-591.

48. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1352-1359.

49. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor- $\alpha$  in asthma. *Respir Crit Care Med* 2011; 183 (3): 418.

50. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, 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: 549-558.

51. Kon OM, Sihra BS, Compton CH, et al. Randomised, dose-ranging, placebo-controlled study of chimeric antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma. *Lancet* 1998; 352 (3): 1109-1113.

52. Kon OM, Sihra BS, Loh LC, et al. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(1): 45-52.

53. White B, Leon F, White W, Robbie G. Two first-in-human, open-label, phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2009; 31 (4):728-740.

54. 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. *BCM Pulm Med* 2011; 28:11-14.

55. Beeh KM, Kanniss F, Wagner F, et al. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (3): 866-874.

56. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Crit care Med* 2012; 185: 612-619.

57. Greulich T, Haldar P, Agbetile J, et al. FE<sub>NO</sub> and blood eosinophil count as surrogate markers of eosinophilic airway inflammation in patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2012; 36: 1005s.