

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Carrera de Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica**

Sede: Hospital Dalmacio Vélez Sarsfield

Directora: Dra. Ana Marta Koatz

Subdirector: Dr. Luis Daniel Berrutti

Monografía:

## **ASMA GRAVE O DE DIFÍCIL CONTROL**

ALUMNO: DR. FERNANDO M. CASERO

Año 2009

## **I. INTRODUCCIÓN**

En todo el mundo el Asma es una de las enfermedades crónicas mas frecuentes como causa de morbilidad y mortalidad. Existe evidencia mundial de que la prevalencia durante los últimos 20 años fue en aumento, especialmente en niños, con un aproximado de 300 millones de individuos afectados. <sup>(11)</sup>

La cuestión es saber si el asma es intrínsecamente difícil de controlar o si no se puede alcanzar el control por razones médicas, del paciente, de afecciones concomitantes o del sistema de salud de que todos formamos parte.

El asma de difícil control se puede definir como el asma insuficientemente controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínica.

El asma severa representa menos del 10% de todos los pacientes con asma, pero estos pacientes son responsables de un desproporcionado incremento en los costos de salud y morbilidad asociado con la enfermedad. Un significativo desafío en el diagnóstico y manejo del asma severa, compete la habilidad para identificar con mas precisión a los pacientes con mayor riesgo de evolución adversa tanto en los efectos adversos de la medicación, en visitas a departamentos de emergencia, hospitalización, eventos casi fatales o discapacidad por síntomas persistentes o anormalidades funcionales crónicas pulmonares. Para mejorar el tratamiento de estos pacientes debemos mejorar en la comprensión de los mecanismos responsables de esta severa enfermedad. Para alcanzar esta meta, es imperativo desarrollar una definición común del asma severa que permita adecuar las características clínicas de la enfermedad y proveer la oportunidad de comparar resultados de varios estudios. La mayoría de los fenotipos del asma severa han sido descritos en la literatura en base a la edad de los pacientes, la edad del comienzo de la enfermedad, la resistencia a los corticoides, la obstrucción crónica al flujo aéreo y la evidencia de eosinofilia en la biopsia de la vía aérea inflamada. Estos fenotipos han llevado al emergente

interés de métodos de monitoreo no invasivo de la inflamación de la vía aérea en el asma severa.<sup>(92)</sup>

El asma es una enfermedad común que está creciendo en prevalencia en todo el mundo, con una mayor prevalencia en países industrializados.<sup>(93)</sup> Se estima que cerca de 300 millones de personas en el mundo tienen asma.<sup>(93)</sup> En los Estados Unidos más de 20 millones de personas reportan síntomas consistentes, o con diagnóstico confirmado de asma, y alrededor de 5000 pacientes mueren cada año con asma como causa subyacente de muerte.<sup>(94, 95)</sup> Aunque la prevalencia de asma ha ido en aumento en los Estados Unidos, hay evidencia que la tasa anual de incremento se ha estabilizado en años más recientes.<sup>(94)</sup> Concomitantemente, hubo un aumento en la visita ambulatoria con una caída en la hospitalización, sugiriendo que el desarrollo y la implementación de las guías terapéuticas (National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP).<sup>(96, 97)</sup> y Global Initiative from Asthma (GINA)),<sup>(98)</sup> mejoraron los seguimientos. A pesar de estas tendencias favorables en el asma en general en cuanto a prevalencia y costos en salud, persisten una serie de pacientes con asma severa los cuales son responsables de una desproporcionada proporción de costos en la salud asociados con la enfermedad.<sup>(99, 100, 101, 102)</sup> Aunque el asma severa solo representa menos del 10% del total de asmáticos, estos pacientes manifiestan una significativa morbilidad asociada a la enfermedad, resultado en un importante costo individual relacionado con la salud y sus consecuencias económicas.<sup>(92)</sup>

Un desafío significativo en el manejo del asma severa recae en la habilidad para identificar, caracterizar y luego tratar a estos pacientes. En puros términos el verdadero paciente con asma severa permanece sintomático con frecuentes exacerbaciones a pesar de una apropiada adherencia al régimen terapéutico que incluya múltiples medicaciones para el asma.

## **II. DEFINICIONES DE ASMA SEVERA**

Las guías NAEPP y GINA determinan la severidad de la enfermedad en base a los síntomas nocturnos, el uso de broncodilatadores de acción corta, la frecuencia de exacerbaciones que afectan las actividades diarias, y en base a las mediciones de la función pulmonar antes del tratamiento. Elementos subjetivos (síntomas del paciente) y datos objetivos (función pulmonar) tienen el mismo peso en este esquema de clasificación, sin embargo, los síntomas respiratorios han mostrado una pobre correlación con las medidas de la obstrucción pulmonar (FEV<sub>1</sub>).<sup>(103, 104, 105)</sup> Múltiples estudios han demostrado que tanto médicos como pacientes inadecuadamente estiman la severidad de la enfermedad, llevando a un subtratamiento de los pacientes.<sup>(105, 106, 107)</sup> Un reciente análisis evaluando la concordancia entre las guías NAEPP y GINA con médicos subespecializados muestran poco aprecio y pobre aprobación sobre estos métodos de clasificación de la enfermedad.<sup>(108)</sup>

En el año 2000, la Sociedad Torácica Americana (ATS) esponsorizó a un grupo de trabajos de expertos en asma refractario para identificar las importantes consecuencias del asma severa, y desarrollar una definición consensuada para el asma severa.<sup>(109)</sup> El grupo de trabajo creó una definición que difiere de las tradicionales guías basadas en la valoración de la severidad de la enfermedad, a través de la incorporación de un requerimiento en la progresión del tratamiento con altas dosis de corticosteroides y el agregado de otros elementos para el control del asma, como la utilización de servicios de salud. La definición de la ATS se basa en la combinación de criterios mayores y menores que apuntan a identificar pacientes con un inadecuado control del asma a pesar de recibir un apropiado tratamiento con corticosteroides, el verdadero paciente con asma severa. Utilizando esta definición, pacientes con asma severa deben reunir uno o dos criterios mayores:

### Criterios Mayores

1. El uso de altas dosis de corticosteroides inhalatorios; y/o
2. El requerimiento frecuente de corticoides por vía oral

Tanto como dos de siete criterios menores.

### Criterios Menores

1. El uso de medicación controladora adicional.
2. La presencia de síntomas diarios requiriendo inhaladores de rescate.
3. Una función pulmonar reducida.
4. Consultas a urgencias médicas.
5. Exacerbaciones recurrentes requiriendo corticoides orales.
6. Deterioro clínico al retirar esteroides.
7. Historia de eventos casi fatales.

Es importante notar que la definición del grupo de trabajo de ATS fue desarrollado por consenso y que no ha sido sometido a evaluación prospectiva, sin embargo, hay evidencia circunstancial que una estratégica clasificación que incluya mediciones de la utilización de servicios de salud son más certeras para identificar pacientes con asma severa. La combinación de dos métodos de valoración de severidad (NAEPP, con valoración por profesionales) en “La Epidemiología e Historia Natural del Asma: resultados y regímenes de tratamiento (TENOR)” identifican a los pacientes con asma severa con la gran utilización de los servicios de salud.<sup>(108)</sup> Otro estudio reciente muestra la valoración realizada por médicos de la severidad positivamente asociada con las visitas al departamento de emergencias y la hospitalización de pacientes.<sup>(110)</sup> Estos estudios sugieren que la medición de la utilización de los servicios de salud son de suma importancia a las tradicionales mediciones de enfermedad severa en asma. La incorporación de estas medidas en las definiciones del Grupo de Trabajo de la ATS mejorarían nuestra capacidad de identificar el subgrupo de pacientes severos que son responsables por la morbilidad y mortalidad asociada con la enfermedad severa.<sup>(111)</sup>

### **III. EPIDEMIOLOGIA**

Desafortunadamente poco es conocido sobre el desarrollo del asma severa.

Pacientes con asma severa han manifestado enfermedad severa toda la vida, desarrollando progresivamente una enfermedad mas severa a través del tiempo o nunca han padecido la enfermedad hasta algún punto en su edad adulta, después de lo cual la enfermedad progresó a paso rápido. Mientras muchos asmáticos severos tienen una historia definida de atopía, otros tienen poca relación con un componente alérgico.<sup>(13)</sup>

Muchos asmáticos de inicio a edad adulta relatan el desarrollo de síntomas, luego de una enfermedad viral o tras la ingestión de aspirina. En estos adultos, un componente alérgico puede ser mas difícil de confirmar.<sup>(13)</sup>

Algunos asmáticos severos padecen episodios frecuentes de una extrema limitación al flujo aéreo (asma labil), mientras que otros no.<sup>(14)</sup> Estos pacientes han sido clasificados dentro de aquellos con una consistente amplia variación al flujo aéreo (tipo I) y otros en los que ocurre una súbita exacerbación sobre una base de relativa normalidad en el flujo aéreo (tipo II).<sup>(13)</sup>

En una base de datos sobre 100 asmáticos severos vistos en el National Jewish, aproximadamente 2/3 tuvieron su inicio en la infancia, el 1/3 restante luego de los 20 años.<sup>(15)</sup> Los pacientes con inicio tardío de la enfermedad tenían un FEV<sub>1</sub> menor al grupo de pacientes con inicio en la infancia, a pesar de que el grupo de inicio a edad adulta padeció la enfermedad por menos años.<sup>(16)</sup> Esto podría implicar que el inicio tardío de la enfermedad esta asociado con una mas rápida declinación de la función pulmonar pero estudios longitudinales se requieren para verificar esto.<sup>(17)</sup>

#### **IV. FISIOPATOLOGIA**

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las vías aéreas, y en ella tienen funciones básicas. Muchas células mediadoras y medicación. Los estudios post mortem en pacientes que fallecieron de asma muestran que las vías aéreas pequeñas y grandes contienen tapones y moldes mucosos, restos celulares y proteínas. Los cambios histopatológicos afectan a la totalidad del grosor de la vía aérea y conllevan pérdida del epitelio, edema, activación de células cebadas, depósito de colágeno por debajo de la membrana basal e infiltración de la mucosa y la submucosa por eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. Además el músculo liso de la vía aérea está a menudo hipertrofiado y se encuentran presentes proliferación vascular e hipertrofia de glándula mucosa.<sup>(18)</sup>

Todos los asmáticos severos deben reunir los criterios para asma por la medición del FEV<sub>1</sub> y/o por la prueba de reactividad a la metacolina. Sin embargo, nuevas valoraciones de parámetros fisiológicos sugieren que otras mediciones pueden ser variables entre asmáticos severos. Evidencia de atrapamiento aéreo, como el valorado por la medida del volumen residual, es generalmente visto en todos los asmáticos severos refractarios. Sin embargo muchos (pero no todos) los asmáticos severos presentan pérdida de la retracción elástica pulmonar, vista en las curvas de flujo volumen o a través de alteraciones en el promedio FVC/SVC.<sup>(19, 20)</sup> Una reducción en el FVC/SVC fue asociado con un mayor riesgo de eventos casi fatales por asma en un estudio.<sup>(20)</sup>

También se ha sugerido que los asmáticos severos demuestran una pérdida del Plateau al incremento de concentraciones de broncoconstrictores lo cual podría predisponer a un cierre más completo de la vía aérea.

Este efecto se lo ha adjudicado a la consecuencia del engrosamiento de la pared en la vía aérea y a la pérdida de la retracción elástica pulmonar.<sup>(21, 22)</sup>

## 5. INFLAMACIÓN – MEDIADORES

Inflamación alérgica en asma: observaciones clínicas y epidemiológicas relacionan los anticuerpos IGE a la severidad del asma<sup>(23)</sup> y la respuesta inicial y sostenida de la vía aérea a los alérgenos.<sup>(24)</sup> Para iniciar la síntesis de IGE, los alérgenos inhalados deben ponerse en contacto con células dendríticas de la vía aérea. Estas células dendríticas migran hacia los módulos linfáticos donde presentan el antígeno procesado a los linfocitos B y T.<sup>(25)</sup> El cambio en las células B hacia la producción de un isotipo particular de IG requiere dos señales. La primer señal es llevada por la IL<sub>4</sub> y/o IL<sub>13</sub>, cuando estas citoquinas se unen al receptor de las células B, los receptores IL<sub>4</sub> e IL<sub>13</sub> comparten una cadena  $\alpha$  en común y usan la misma vía señal de traducción (STAT-6) la segunda señal es entregada cuando el CD<sub>40</sub> de las células B se unen a su ligando en las células T. Interacciones adicionales entre otros pares de ligandos y receptores (entre CD<sub>28</sub> y B<sub>7</sub>, entre  $\alpha_2 \beta_2$  integrina y la adhesión intracelular de la molécula 1) pueden complementar o regular hacia arriba la activación de las células  $\beta$  dependientes de células T como las ocurridas luego de la unión de CD<sub>40</sub> a sus ligandos.<sup>(27)</sup> Una vez formados, las IGE circulan en sangre, eventualmente unidas por sus receptores de alta afinidad FC<sub>E</sub>RI y de baja afinidad (FC<sub>E</sub>RII o CD<sub>23</sub>). Luego de subsecuentes encuentros con antígenos, la unión a los receptores de alta afinidad producen la liberación de nuevos y preformados mediadores. Una vez presente en los diferentes tejidos, los mediadores producen diferentes efectos fisiológicos, dependiendo del órgano blanco,<sup>(28)</sup> una vez sintetizada y liberada por las células B, las IGE circulan por un breve período antes de unirse los receptores de alta afinidad (FC<sub>E</sub>RI) en la superficie de mastocitos en tejidos o de basófilos en sangre periféricas, y con los receptores de baja afinidad (FC<sub>E</sub>RII) en la superficie de linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos. Los receptores solubles FC<sub>E</sub>RII, son importantes en la regulación de la síntesis de IGE.<sup>(29)</sup>

La unión de los receptores FC<sub>E</sub>RI, lo cual ocurre cuando los alérgenos interactúan con receptores en las células de IGE, provoca la activación de las células con la consiguiente liberación de nuevos y preformados mediadores.<sup>(29)</sup> Interesantemente los mastoci-

tos y los basófilos pueden secretar  $IL_4$  e  $IL_{13}$  y expresar el ligando  $CD_{40}$ , sin embargo, desde que la liberación de citoquinas depende de la unión alérgeno – IGE, entre células producen una amplificación mas que una inducción en la síntesis de IGE.<sup>(27)</sup>

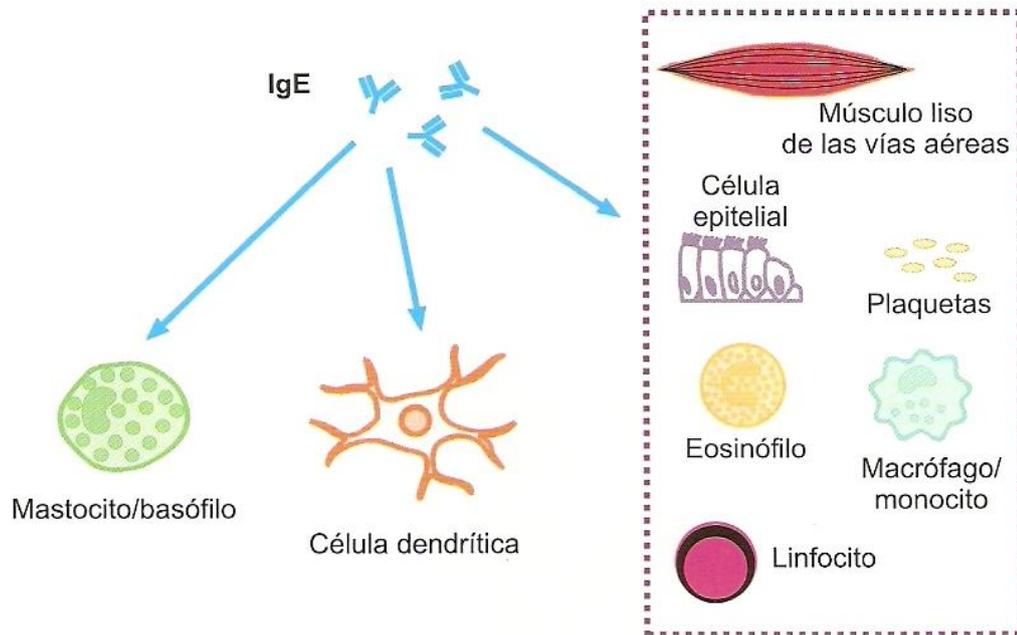


Fig. 1: Interacción de IGE con receptores de IGE de alta afinidad ( $Fc\epsilon RI$ )

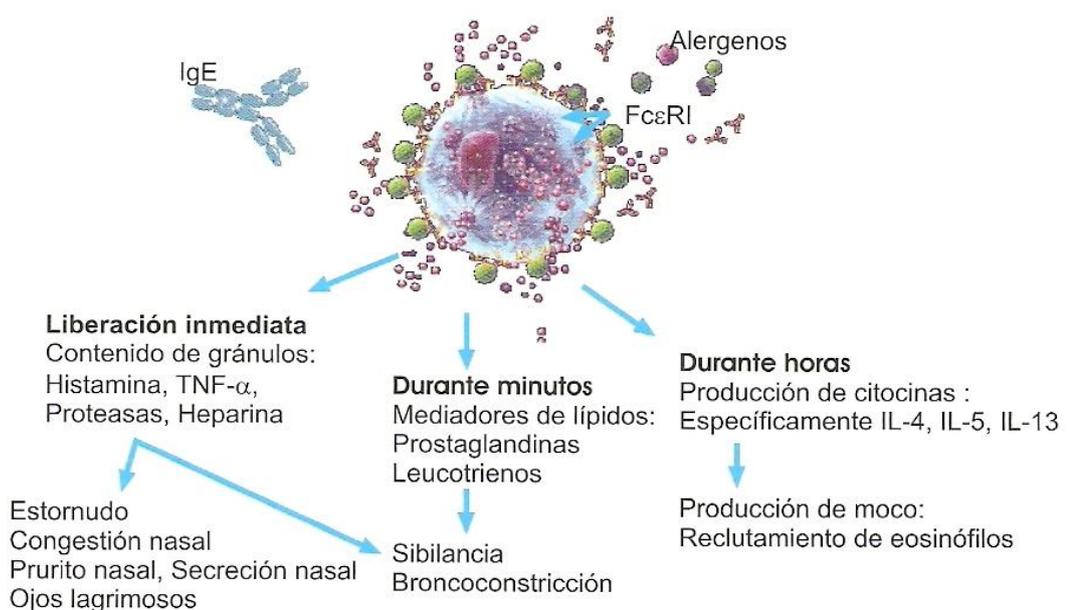


Fig. 2: Liberación independiente de IGE de los mediadores inflamatorios

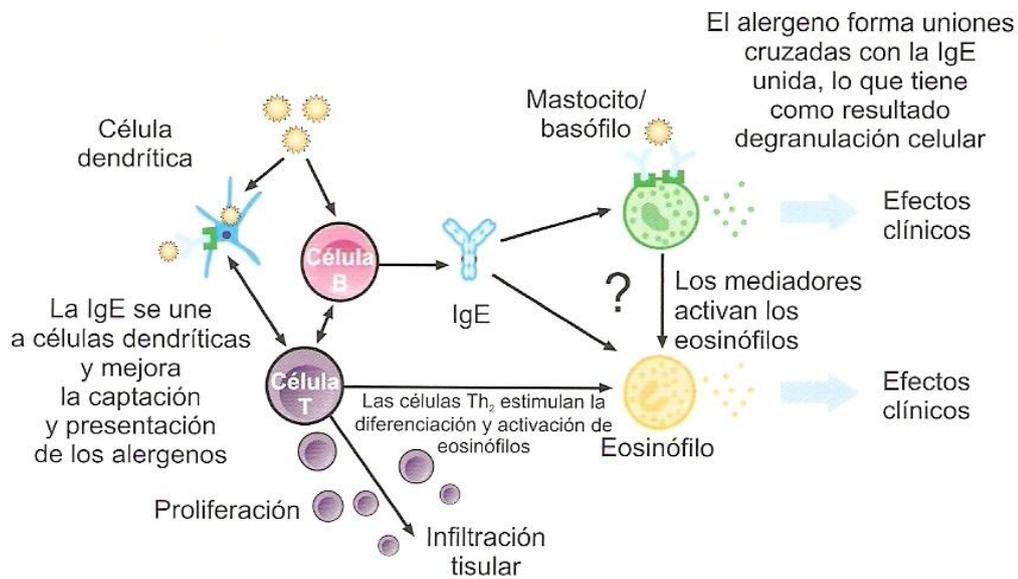


Fig. 3: La IGE desempeña una función central en la cascada inflamatoria

## 5.1 MASTOCITOS

Los mastocitos provienen de la médula ósea entrando a la circulación como células mononucleares CD<sub>34</sub><sup>+</sup>, viajan a la mucosa y submucosa de la vía aérea para su maduración.<sup>(30)</sup> La interacción entre los mastocitos – IGE y su unión a antígenos induce la activación de la membrana y mediadores citosólicos que desencadenan la liberación de mediadores preformados como la histamina e inicia la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico.<sup>(31)</sup> Hay al menos dos subpoblaciones de mastocitos: mastocitos con triptasa y mastocitos con triptasa y quimasa. Aunque el rol de estas enzimas no ha sido completamente definido inhibidores de la triptasa se han mostrado como moduladoras en la respuesta de la vía aérea a las alérgenos.<sup>(32)</sup> En asma grave el subtipo de mastocitos positivo para quimasa correlacionó con mejor función pulmonar, sugiriendo que estas células podrían desempeñar un factor principal en la modulación de la gravedad del asma.<sup>(33)</sup>

Los mastocitos también contienen proteoglicanos con diversas propiedades o funciones biológicas que intervendrían en el remodelado de la vía aérea. Además producen varias citoquinas, incluyendo interleuquina 1, IL<sub>2</sub>, IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub> y IL<sub>5</sub>, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interferon  $\chi$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .<sup>(34)</sup> El

potencial en la liberación extracelular de estas citoquinas radica en la posibilidad que los mastocitos contribuyan tanto en la integración aguda como crónica.<sup>(28)</sup>

En pacientes con asma, la inhalación de alérgenos precipita una obstrucción aguda de la vía aérea iniciada por la liberación de mediadores (histaminas y leucotrienos) por los mastocitos, lo cual provoca constricción del músculo liso. Esta reacción de fase temprana generalmente resuelve dentro de una hora cuatro a seis horas más tarde, una reacción de fase tardía con obstrucción de la vía aérea se desarrolla como resultado de las citoquinas y quemoquinas generadas por las células inflamatorias residentes (mastocitos, macrófagos y células epiteliales) y por las células inflamatorias reclutadas (linfocitos y eosinófilos).<sup>(35)</sup>

## **5.2 EOSINÓFILOS**

La eosinofilia – poyesis comienza en la médula ósea y es regulada por la IL<sub>3</sub>, IL<sub>5</sub> y por el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos la IL<sub>5</sub> induce la diferenciación terminal de los eosinófilos inmaduros.<sup>(36)</sup>

Los eosinófilos maduros poseen grandes granulos densos intracelulares, fuentes de proteínas inflamatorias incluyendo la proteína básica mayor, neurotoxina derivada de eosinófilos, peroxidada y proteína catiónica.

La proteína básica mayor en particular, puede dañar directamente el epitelio de la vía aérea, intensificar la respuesta bronquial, causar degranulación de basófilos y mastocitos. Este efecto incrementa la severidad del asma. Los eosinófilos son una fuente rica en leucotrienos, particularmente el cisténil leucotrienos C<sub>4</sub>, el cual contrae al músculo liso bronquial, incrementa la permeabilidad vascular y puede reclutar más eosinófilos a la vía aérea.<sup>(37)</sup> La IL<sub>5</sub> estimula la liberación de eosinófilos a la circulación y prolonga su supervivencia. El desafío de la vía aérea con alérgenos incrementa la concentración local de IL<sub>5</sub>, lo cual se correlaciona directamente con el grado de eosinófilos en la vía aérea<sup>(38)</sup> para participar en la respuesta inflamatoria alérgica, el eosinófilo debe migrar desde la circulación a la vía aérea.<sup>(39, 40)</sup> El primer paso de este proceso es el fenómeno de Rollin

Celular el cual es mediado por Pselectina en la superficie del eosinofilo. Esta activación requiere la participación de las integrinas  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Eosinofilos y linfocitos expresan  $\beta_1$  integrina  $\alpha_4 \beta_1$  integrina los cuales unen sus ligandos, molécula 1 de adhesión celular vascular. La adhesión del eosinofilo a la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1) disminuye el umbral de activación de la célula por mediadores.<sup>(41)</sup> La interacción entre la  $\beta_2$  integrina del eosinofilo y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM 1) sobre el tejido vascular es importante en la migración transendotelial del eosinofilo.<sup>(42)</sup>

Las integrinas  $\beta_1$  y  $\beta_2$  son de expresión constitutiva en la superficie del eosinofilo, pero su estado de actividad es regulado por una variedad de citoquinas y quemoquinas. La supervivencia de eosinofilo es prolongada por la  $IL_5$  y por el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Una vez activado, el eosinofilo libera mediadores inflamatorios como los leucotrienos y proteína básica mayor los cuales dañan los tejidos en la vía aérea.<sup>(28)</sup>

La quemoquina rantes, la proteína macrofágica inflamatoria  $\alpha_1$  y las eotoxinas son centrales para la llegada del eosinofilo a la vía aérea.<sup>(43, 55, 56)</sup> Estos quemoattractantes son producidos por el epitelio, macrófagos, linfocitos y eosinofilos.<sup>(43)</sup> Estudios patológicos de asma severo sugieren que la mitad o las 2/3 de los pacientes con asma severo tienen eosinofilia persistente en los tejidos de la gran vía aérea. Además se asocia un incremento de linfocitos T y marcadores de la activación de la vía  $TH_2$ .<sup>(44)</sup> Los asmáticos severos con persistencia eosinofilia poseen también niveles aumentados de triptasa mastocitaria en el fluido del lavado bronquioloalveolar (BAL), TGF- $\beta$  (específicamente TGF- $\beta_2$  en tejidos y ambas enzimas, 5 y 15 lipoxigenasa con sus productos (cistenil leucotrieno y 15 ácido hidroxiéico tetraenoico (HETE)).<sup>(44, 45)</sup>

Estos cambios estructurales, como el engrosamiento de la membrana basal subepitelial, a menudo se asocian a la persistencia de la inflamación eosinofílica.<sup>(44)</sup>

Aunque el proceso  $TH_2$  ha sido asociado con fibrosis, la relación de la eosinofilia con el proceso inmune  $TH_2$  en asma severa aún no es del todo claro. La enzima 15-lipoxigenasa esta fuertemente regulada por las citoquinas  $TH_2$ ,  $IL_4$  e  $IL_{13}$ . Sus productos,

15-Hete, han sido descriptos como aumentados en los asmáticos con eosinofilia en comparación con aquellos asmáticos severos sin eosinofilia.<sup>(45)</sup> Sin embargo ni la IL<sub>4</sub> o la IL<sub>13</sub> han mostrado definitivamente un aumento en relación con la severidad de la enfermedad, además no se han visto diferencias entre los niveles de IGE o la positividad de test cutáneo de asmáticos severos, con o sin eosinofilia.<sup>(44)</sup> Interesantemente, aunque los asmáticos severos con inicio temprano de la enfermedad (menos de diez años) mas frecuentemente son alérgicos y tienen historia familiar de asma y alergias, poseen generalmente menos eosinofilia persistente en los tejidos que aquellos asmáticos severos con comienzo tardío de la enfermedad.<sup>(16, 46)</sup> Estas observaciones se relacionan con aquellos de grupo ENFUMOSA, un recientemente formado grupo de trabajo para comprender los mecanismos del asma severa. Los datos del grupo eufumasa sugieren que aunque los eosinofilos persistan en el asma severo (medidos en análisis de esputo) la presencia de atopía es menor en asmáticos severos que en moderados.<sup>(47)</sup> Lo mismo se observa en el grupo de asmáticos sensibles a aspirina, el cual es considerado como un proceso con una gran eosinofilia, con menor asociación a atopía, por lo tanto, la relación de la inflamación eosinofílica persistente con el proceso TH<sub>2</sub> no esta del todo bien comprendido.<sup>(48)</sup>

### **5.3 LINFOCITOS**

Biopsias de mucosas obtenidas de paciente durante un episodio de asma luego de la inhalación de alérgenos, contienen linfocitos, muchos de los cuales expresan en su superficie marcadores de activación.<sup>(49)</sup> Recientemente fueron encontrados en biopsias bronquiales de pacientes asmáticos, altas concentraciones de Rna mensajero para GATA<sub>3</sub>, un factor de transcripción confinado a células TH<sub>2</sub>.<sup>(50)</sup> En pacientes con asma, la mayoría de las células contienen Rna para IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub> y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.<sup>(51)</sup> La IL<sub>4</sub> y la IL<sub>5</sub> fueron hallados predominantemente en células T<sup>(51)</sup> en contraste, el número de células Rnam para intererón- $\gamma$  fue similar en pacientes asmáticos y no asmáticos.

## 5.4 NEUTROFILIA

La importancia de la neutrofilia en asma, la cual ha sido descrita en varios estudios, permanece pobremente comprendida.<sup>(52, 53)</sup> Los glucocorticoides pueden prolongar la sobrevivencia de los neutrófilos y es posible que la neutrofilia observada sea un efecto directo del uso de glucocorticoides en estos pacientes.<sup>(54)</sup>

En el grupo de asmáticos severos los neutrófilos están incrementados. Este aumento se observa en ocasiones en soledad, pero muchos otros ante la presencia de persistente eosinofilia.<sup>(44, 57)</sup> Este incremento en los neutrófilos ha sido visto en estudios de esputo en asmáticos severos difícil control bajo tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados vía oral.<sup>(58, 59)</sup> No está claro cuál es el mecanismo o la implicancia clínica de este diferente “tipo” de inflamación. Es posible que esto represente una “diferente enfermedad” como una variante de bronquiolitis obliterante.<sup>(47, 60)</sup> Una reciente comparación tomográfica realizada en un estudio entre pacientes con asma severa vs bronquiolitis obliterante (otra enfermedad con limitación severa al flujo aéreo) no mostró cambios tomográficos que pudieran discriminar convincentemente entre una u otra patología.<sup>(60)</sup>

Es también posible que esto represente un subtipo de asma en el cual las altas dosis de esteroides hagan decrecer el número de eosinófilos, ya sea por su migración o aún aumentando los neutrófilos.<sup>(61)</sup> Es muy probable que esta segunda hipótesis sea correcta, la ausencia de eosinófilos, con una presencia continua de neutrófilos, alteraría el proceso de reparación. La eosinofilia ha sido asociada con un mayor proceso de reparación fibrótica<sup>(62)</sup> mientras que la presencia de neutrófilos sugeriría una limitada habilidad para establecer una respuesta fibrótica.<sup>(48)</sup> Hay que considerar que la ausencia de eosinófilos en asma severo se asocia a una membrana basal más fina que la observada ante la presencia de eosinófilos.<sup>(44)</sup> En contraste, la presencia de neutrófilos se asoció con un aumento en el fluido del lavado bronquioloalveolar y en tejidos de la membrana basal de la metaloproteína de matriz (MMP-9) junto con el empeoramiento en la función pulmonar.<sup>(63)</sup>

## **6. REMODELACION DE LA VIA AÉREA**

La tasa de declinación en la función pulmonar por edad es mayor en adultos con asma que en aquellos sin enfermedad<sup>(64, 65)</sup> y la habilidad en revertir el empeoramiento en la función pulmonar en muchos pacientes con asma depende del reconocimiento temprano y el tratamiento de la afección.<sup>(66, 67, 68)</sup>

El remodelamiento conlleva engrosamiento de la pared de la vía aérea, con incremento en el tejido submucoso, la adventicia y el músculo liso.<sup>(60, 70, 71)</sup> Estos hallazgos difieren en asma, EPOC,<sup>(69)</sup> asma alérgico y no alérgico<sup>(72)</sup> y con la severidad del asma.<sup>(69)</sup>

En los últimos cinco años se ha sugerido que la progresiva pérdida de la función pulmonar en formas más severas de asma es debido a cambios estructurales o remodelación en la vía aérea y tal vez en el parenquima.<sup>(48)</sup> Asmáticos severos con eosinofilia persistente tienen un engrosamiento en la membrana basal comparado con controles sanos asmáticos moderados y aquellos sin eosinofilia.<sup>(44)</sup> Este engrosamiento en la membrana basal se vio asociado con un número aumentado de células TGF- $\beta$  (+) en la submucosa.<sup>(44, 73)</sup> Por debajo de la membrana basal reposa una banda de fibroblastos.<sup>(74)</sup> Estos fibroblastos son estimulados por los TGF- $\beta$  para aumentar la producción de colágeno, lo cual contribuye a incrementar el engrosamiento en la membrana basal.<sup>(75)</sup> Cuando un fibroblasto de la vía aérea es estimulado por la combinación de una citokina TH<sub>2</sub>, como IL<sub>4</sub> o IL<sub>13</sub> y TGF- $\beta$  se produce un efecto aditivo en la producción de pro-colágeno I.<sup>(75)</sup> Al mismo tiempo hay un profundo incremento en la producción de eotóxina un potente quemoattractante eosinofílico.<sup>(76)</sup> Es posible que los fibroblastos sirvan para perpetuar tanto la eosinofilia vista en asmáticos, como la respuesta fibrótica asociada.<sup>(48)</sup>

Interesantemente, hay un incremento de MMP-9 en la membrana basal de los asmáticos severos<sup>(63)</sup> aunque la función de MMP-9 no está clara, podría contribuir a un continuo remodelado de la membrana basal, en este caso, TGF- $\beta$  podría incrementar el depósito de colágeno, ayudado por MMP-9 y tal vez otras MMPS.<sup>(48)</sup>

El epiteleo es mayormente anormal en asma, suele haber un incremento en la relación de células englobadas y celíacas. El moco en la vía aérea mediana y pequeña contribuye a la limitación y al atrapamiento de aire en el asma severa. Estudios sugieren que dos mediadores, el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) y TGF- $B_2$  podrían estar alterados en asmáticos y contribuir a un inapropiado o inadecuado proceso de reparación, incrementando la metaplasia de células globosas y la producción de moco.<sup>(77, 78)</sup>

Se encuentran numerosos factores de crecimiento de músculo liso en las vías aéreas de asmáticos.<sup>(78)</sup> Pacientes fallecidos por asma severa presentan incremento en el músculo liso de las vías aéreas de gran tamaño hasta cercanías de las pequeñas vías aéreas.<sup>(80)</sup> Los mecanismos que condujeron a este incremento en el músculo liso no están del todo claros. Sin embargo en un reciente estudio realizado por Johnson ETal se demostró que el músculo liso de la vía aérea de pacientes asmáticos es intrínsecamente diferente del tejido de pacientes normales. El mismo grupo reportó que los glucocorticoides no inhiben la proliferación in Vitro de células de músculo liso de vía aérea de pacientes asmáticos. El autor también provee información indicando que esto se debería a un déficit en la expresión del factor de transcripción CCAAT, favorecedor en la unión a proteínas  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ), tanto para el incremento en la capacidad proliferativa del músculo liso en la vía aérea de asmáticos como en la incapacidad de su inhibición mediada por glucocorticoides. Además, el déficit de la expresión C/EBP $\alpha$  puede ser específico al músculo liso de la vía aérea.<sup>(79)</sup>

Relacionar cada cambio estructural con los cambios funcionales es difícil. La suma de la limitación aérea, el atrapamiento aéreo, la hiperrespuesta y la pérdida de la retracción elástica y colapsabilidad son también importantes. La elastina se encuentra en una situación anormal (disminuida o desordenada) en pacientes que han fallecido por asma.<sup>(81, 82)</sup> Además, enzimas proteolíticas que alteran la composición de la elastina (MMP-2, MMP-9) han demostrado estar incrementadas en diversas instancias en asma, pero tal vez en forma más importante en casos de status asmático.<sup>(83, 84)</sup> Son tal vez los cambios en la composición de la elastina, secundaria a elementos inflamatorios crónicos, también contribuyen a la única relación estructural / funcional del asma severa.<sup>(48)</sup>

## **6.1 LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Informes fisiológicos y patológicos indican que los cambios inflamatorios existen en la periferia del pulmón. Aunque la relación con la severidad de la enfermedad permanece poco claro, estudios de autopsias indican que tanto el incremento inflamatorio y el engrosamiento de la pared existente en pacientes que han fallecido por asma no esta presente en asmáticos moderados y controles normales.<sup>(85, 86)</sup>

Estudios recientes en pacientes asmáticos sugieren que la inflamación pulmonar distal es tan o mas importante que la inflamación proximal.<sup>(87, 88)</sup> La distribución de células inflamatorias podría ser diferente en la vía aérea distal, con un mayor número y porcentaje de neutrófilos en la pequeña vía (pared interna y externa) y alveolo adherido.<sup>(86)</sup> Los mastocitos en la pequeña vía aérea serían el único tipo celular fuertemente relacionado con cambios funcionales pulmonares<sup>(89)</sup> los fibroblastos de la gran vía aérea son mas grandes y mas activos que los de la vía aérea distal.<sup>(80)</sup> Desafortunadamente, aunque posteriores estudios se han realizado, es imposible conocer la relevancia clínica de este “diferente elemento estructural o inflamatorio”.

Sin embargo, este dato podría tener implicancia considerables para una actual terapéutica de asma y del asma severa en particular, por tanto, que muchos de los medicamentos inhalados son incapaces de alcanzar la periferia pulmonar en una alta concentración.<sup>(91)</sup>

## **7. RESISTENCIA A GLUCOCORTICOIDES EN ASMA**

Aunque los glucocorticoides son altamente efectivos en el control del asma una pequeña proporción de pacientes con asma fallan en responder, aún con altas dosis de corticoides orales.<sup>(112)</sup> La resistencia a los efectos terapéuticos de los glucocorticoides es también reconocida en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyendo artritis reumatoidea y enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>(113, 114)</sup> Parecería haber un espectro de respuesta de los corticoides con los raros casos de resistencia en un final, pasando por una relativa resistencia vista en pacientes que requieren altas dosis de corticoides orales o inhalatorios (asma dependiente de glucocorticoides).<sup>(115)</sup>

### **7.1 LIMITACIONES DE LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDES**

La resistencia de los glucocorticoides en asma no es absoluta y los pacientes a menudo responden a dosis muy altas de corticoides orales o inhalatorios. Sin embargo los debilitantes efectos adversos que se presentan, impiden su uso en altas dosis. Todos los glucocorticoides tópicos disponibles se absorben a la circulación sistémica, aunque los efectos adversos son considerablemente menores que los producidos por los corticoides orales.<sup>(116)</sup>

Aunque la mayoría de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son el resultado de la transrepresión, los mecanismos moleculares subyacentes para los efectos adversos son complejos y no completamente entendidos<sup>(116)</sup> con certeza, algunos efectos adversos como DBT y glaucoma son debido a cambios de transactivación, mientras que otros son causados por transrepresión (supresión del eje hipotálamo pituitario adrenal).<sup>(116)</sup>

## **7.2 TRATAMIENTO DEL ASMA SEVERO NO SENSIBLE A CORTICOIDES**

El estudio de los asmáticos severos insensibles al tratamiento con corticoides, es esencial que los pacientes estén bien caracterizados de acuerdo a las guías,<sup>(117)</sup> estén realizando sus tratamientos y que los factores agravantes sean removidos.<sup>(118, 119)</sup> Esto es esencial porque a pesar de la disponibilidad de terapias efectivas, hay evidencia clara de un control subóptimo del asma en muchos pacientes en todo el mundo, con tratamiento a largo plazo no alcanzando las metas fijadas en las guías para la iniciativa global del asma.<sup>(120)</sup> Un diagnóstico inadecuado, la falta de adherencia a los tratamientos y trastornos psiquiátricos asociados pueden todos contribuir en un difícil control del asma.<sup>(121, 122)</sup> Estudios recientes del Hospital Brompton realizados en pacientes con asma severo cuyos síntomas no fueron bien controlados a pesar de altas dosis de corticosteroides inhalados y otra terapia regular.<sup>(123, 124)</sup> Pacientes con asma severa y obstrucción irreversible al flujo aéreo con enfermedad de larga data, un gran proceso inflamatorio medido por óxido nítrico exhalado y eosinofilia periférica, tomografía computada de alta resolución sugestiva de remodelación de la vía aérea a pesar de recibir similares tratamientos y experimentar una mejoría equivalente en la calidad de vida.<sup>(123)</sup>

La confirmación de que el aumento en los niveles de óxido nítrico exhalado podría estar asociado con altas concentraciones de eosinófilos en los tejidos y lavado bronquioalveolar fue el resultado de un estudio de veinticuatro pacientes con asma severa corticoides resistente realizado en Denver.<sup>(125)</sup> Sin embargo, el concepto que una eosinofilia elevada es refractaria al tratamiento y su asociación con un fenotipo distintivo ha sido recientemente cambiado<sup>(126)</sup> en sujetos con asma severa corticoides resistente con alta eosinofilia en esputo a pesar de altas dosis de glucocorticoides inhalados (>1600 mg/d) 120 mg de triamcinolona fue capaz de abolir el conteo de eosinófilos en esputo y recuperar la función pulmonar en más del 80% de los pacientes luego de dos semanas.<sup>(126)</sup> Esto sugiere que el tratamiento directo de los eosinófilos tanto como monoterapia o más adecuado, como una terapéutica sistémica con esteroides, pues son útil con estos pacientes.<sup>(127)</sup>

Una razón potencial para la falla en la respuesta a los glucocorticoides en una pequeña proporción de pacientes con asma severa es la presencia de asma corticoides resis-

te,<sup>(128, 118)</sup> esto no fue medido formalmente en este estudio, aunque en un protocolo similar en niños con asma difícil, halla un subgrupo de pacientes con insensibilidad a glucocorticoides. El asma resistente a los corticoides fue definido como la falla a la mejoría del FEV<sub>1</sub> desde una base del 75% del valor predictivo o menor del 15% de mejoría luego de catorce días de tratamiento con 40 mg de prednisona en forma oral. A pesar de haber demostrado una mejoría mayor al 15% de reversibilidad a un agonista  $\beta_2$  inhalado.<sup>(129)</sup>

Hay un espectro de respuesta a los esteroides y ambos grupos de pacientes con dependencia a los corticoides o con resistencia a los mismos presentan considerables problemas en su manejo.<sup>(128, 118)</sup>

Importante es examinar las bases moleculares de la insensibilidad a los corticoides, de asma corticoreistente se asocia con mejorías in vitro y en vivo a la respuesta de PBMCS a los efectos supresivos de los glucocorticoides. Por lo tanto en pacientes con corticoreistencia y corticodependencia, hay una reducción en el efecto inhibitorio de glucocorticoides en la liberación de citoquinas en PBMCS.<sup>(128, 118)</sup>

Descripciones previas del asma de difícil control utilizando estudios broncoscopicos y mediciones no invasivas de inflamación sugieren la presencia de diferentes subgrupos incluyendo el asma labil y el asma corticoreistente y en algunos casos de dicha clasificación podría surgir una útil guía para su manejo.<sup>(130, 131)</sup>

El éxito con otros regímenes de tratamiento incluyendo ciclosporina, metotrexate, FCIX y ripamicin es variable lo cual refleja la heterogeneidad de la enfermedad.<sup>(132, 133)</sup>

Similares resultados fueron reportados en un estudio de 163 pacientes con asma severa realizado en Europa por el grupo de trabajo para el estudio y comprensión de los mecanismos del asma severo.<sup>(134)</sup>

Estos pacientes con asma severa eran predominantemente mujeres, eran mas sensibles a la aspirina y con menores niveles de alergia que los pacientes con asma leve o moderado. Además, estos pacientes tendrían mayor abstención al flujo aéreo, atrapamiento aéreo y una ligera disminución en la capacidad de difusión. El recuento de eosinofilos en esputo permaneció elevado a pesar de altas dosis de esteroides inhalados y aún con

corticoides orales (30% de los pacientes) y es importante remarcar el incremento en neutrófilos en esputo. Estos estudios sugieren nuevamente que el asma severa podría ser una diferente enfermedad respecto al asma leve a moderado, respondedores a la terapéutica.<sup>(134)</sup>

Estudios previos han demostrado que la eosinofilia en esputo o en tejidos varía en pacientes con asma severa, con subgrupos presentando niveles normales y otros con niveles incrementados. En pacientes con recuentos de eosinofilos elevados han presentado un gran engrosamiento de la membrana basal sugestivo de una diferencia en la remodelación de la vía aérea.<sup>(135)</sup> Datos recientes de Flood – Page y colaboradores<sup>(136)</sup> dan evidencia sobre el rol de los eosinofilos en la inducción de cambios en la vía aérea. Esta diferencia podría contar en las profundas diferencias vistas en la reversibilidad y otras mediciones de la funciones pulmonares en muchos pacientes con asma severa. Sin embargo, no hay indicadores biológicos de la enfermedad que claramente diferencian un grupo con asma severa de otro.

En suma, para reducir los cambios en los síntomas clínicos luego de la terapia con corticoides, estudios han mostrado una supresión reducida de IL<sub>4</sub> e IL<sub>5</sub> en células de BAL obtenidas de pacientes con asma corticoresistente luego de una semana de tratamiento con prednisolona comparado con pacientes asmáticos corticosensibles.<sup>(137)</sup> El BAL del grupo de pacientes con asma corticoresistente reveló un incremento en el número de células expresando IL<sub>2</sub>, IL<sub>4</sub> y ARNM IL<sub>13</sub> comparado con los pacientes sensibles al tratamiento.<sup>(137)</sup> Esto sugiere que el perfil de expresión de citoquinas sería la base a la pobre respuesta a los glucocorticoides en estos pacientes.<sup>(127)</sup>

No esta actualmente claro porque estos pacientes responden menos a los glucocorticoides inhalados que a los orales. Una distinta fisiopatología presente en la población con asma severa podría estimarse en parte por esta diferencia en la respuesta (ejemplo, inflamación neutrofilica)<sup>(135)</sup> o en algunos casos por inflamación de células T y eosinofilos<sup>(125, 138)</sup> pero otras explicaciones podrían implicar la inducción de insensibilidad de los glucocorticoides lo cual evitaría el efectivo funcionamiento sobre el mismo proceso como

ocurre en el asma moderado <sup>(128, 118)</sup> o un excesivo y fijo remodelado de la vía aérea sin respuesta a los corticoides. <sup>(138, 140)</sup>

Futuros trabajos se requieren para correlacionar fenotipos inflamatorios, clínica y respuesta a los tratamientos. El grupo de trabajo europeo para la comprensión de los mecanismos de asma severa sugieren que el asma severa mas que una inequívoca enfermedad, consistiría en varias enfermedades diferentes. Estudios en marcha, como el del estudio europeo Rio-Air, el cual incluye datos de biopsias y el del US epidemiología e historia natural del asma. Estudios de seguimientos y regímenes de tratamiento podrían proveer respuestas a otras preguntas. <sup>(131)</sup>

### **7.3 MECANISMOS MOLECULARES DE LA RESISTENCIA A CORTICOESTEROIDES**

A un nivel molecular, la resistencia a los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides puede ser inducida por varios mecanismos y estos podrían ser diferentes entre los pacientes. La reducción en la respuesta a los corticoides observados en células de estos pacientes ha sido atribuída a una reducción en el número de receptores para glucocorticoides, una alteración en la afinidad del ligando al receptor de corticoides, una reducida habilidad del receptor para unirse al ADN o un incremento en la expresión de la transcripción de factores inflamatorios como el AP-1, el cual compite con la unión del ADN. <sup>(115, 118)</sup>

### **7.4 DEFECTOS EN LA SECUENCIA DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES**

Los pacientes con asma resistente tienen niveles normales de control y no padecen Addison. <sup>(141)</sup> Con el uso estandar de los test de supresión con dexametasona se ha demostrado que los pacientes con resistencia a corticoides no tienen alterada la secreción de control endógeno ni alterada la sensibilidad del eje hipotálamico pituitario adrenal. <sup>(142)</sup> Con el uso de análisis químicos mutacionales no se observaron mutaciones en el receptor

de glucocorticoides en estos pacientes.<sup>(143)</sup> Por lo tanto el defecto en el asma corticoreistente no recaería en la estructura del receptor.<sup>(131)</sup>

## **7.5 DEFECTOS EN LA UNIÓN AL LIGANDO**

Algunas citoquinas (particularmente  $IL_2$ ,  $IL_4$  e  $IL_{13}$  los cuales se encuentran sobre-expresados en Biopsia Bronquial de algunos pacientes con asma resistente induciría una reducción en la afinidad del receptor de glucocorticoides en células inflamatorias, como en linfocitos T, resultando en una resistencia local a la acción antiinflamatoria de los corticoides.<sup>(112, 144)</sup> Utilizando análisis de receptores glucocorticoides en compartimientos subcelulares, Sher Etal<sup>(145)</sup> descubrieron dos patrones de anomalías en la unión a ligandos en pacientes con asma resistente denominadas tipo 1 y 2. El defecto más común, el tipo 1, fue asociado con una reducida constante de disociación del receptor de glucocorticoides y el número normal de receptores y otro específico para células. El tipo menos común, el defecto tipo 2 fue asociado con una densidad reducida del receptor con una constante de disociación normal y fue hallado en el total de las células mononucleares. El defecto tipo 1 fue reversible con la deprivación de suero y fue imitado por la incubación de células con altas concentraciones de  $IL_2$  e  $IL_4$  o por  $IL_{13}$  sola.<sup>(146, 118, 145)</sup> En contraste, el defecto tipo 2 era irreversible y no dependiente de  $IL_2$  o  $IL_4$ .<sup>(145)</sup> Estas diferencias fueron detectadas solo en el núcleo y no en los citoplasmas, posiblemente reflejando un efecto de alguna proteína nuclear enmascarando el sitio de unión al ligando en el receptor o en una conformación alterada del receptor activado. Diferencias en la constante de disociación en asma corticoreistente han sido confirmadas en otros estudios<sup>(146, 147)</sup>, interesante, en uno de estos estudios los cambios en la constante de disociación no tuvieron correlación con cambios en la remodelación de la vía aérea.<sup>(147)</sup>

Dos explicaciones para el efecto de  $IL_2$  e  $IL_4$  o  $IL_{13}$  sola sobre las características en la unión al ligando han sido propuestas. Leung y Bloom<sup>(118)</sup> asociaron estos cambios en las características de la unión al ligando vistas en células de sangre periférica con una expresión aumentada de la isoforma negativa dominante del receptor de glucocorticoides  $GR\beta$ .<sup>(118)</sup> Aunque otros fueron incapaces de detectar incrementos en la expresión de  $GR\beta$

de pacientes con resistencia a los corticoides.<sup>(146, 148, 149)</sup> Llamativamente la mayor expresión de GR $\beta$  es visto en neutrófilos, los cuales son relativamente insensibles a los corticoides.<sup>(150)</sup> En contraste, un incremento en el número de células expresando GR $\beta$  ha sido reportado en biopsias de piel de pacientes con asma corticoidesistente.<sup>(151)</sup> Mas concluyente aún, evidencia reciente de macrófagos obtenidos por BAL, en pacientes con asma corticoidesistente, mostró incremento en la expresión de GR $\beta$  ARm.<sup>(152)</sup>

Se ha demostrado recientemente que los efectos de IL<sub>2</sub> e IL<sub>4</sub> y aquellos de la IL<sub>13</sub> sobre la unión al ligando del receptor de glucocorticoides y la regulación de la dexametasona sobre la liberación de IL<sub>10</sub> fueron bloqueadas por el inhibidor de P<sub>38</sub>MAPK SB203580<sup>(146)</sup> La activación de P<sub>38</sub>MAPK por IL<sub>2</sub> e IL<sub>4</sub> se produjo como resultado de la fosforilación del receptor de glucocorticoides y por la reducción en la represión de la dexametasona en la liberación de GM-CSF. La habilidad de la dexametasona para modular la liberación de IL<sub>10</sub> es a su vez inhibida por IL<sub>2</sub> e IL<sub>4</sub> y restaurada por SB203580<sup>(146)</sup> no esta claro si esto es un efecto directo o indirecto de P<sub>38</sub>MAPK o si la fosforilación del receptor de glucocorticoides altera directamente la afinidad de la unión al ligando.<sup>(131)</sup>

Estos datos muestran como el inhibidor P<sub>38</sub>MAPK podrían potencialmente revertir la insensibilidad de los glucocorticoides y restablecer los efectos beneficiosos de los mismos en pacientes con asma severa.<sup>(131)</sup>

## **7.6 TRASLOCACIÓN NUCLEAR DE RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES**

Previamente se ha reportado que un subgrupo de pacientes con asma resistente exhibían una disminución en la localización nuclear del receptor de glucocorticoides en respuesta a altas concentraciones de dexametasona. El mecanismo de este efecto no esta claro pero podría reflejar cambios en la fosforilación del receptor por MAPK y su subsecuente interacción con Importin  $\alpha$ .<sup>(153, 155, 146)</sup>

Sin embargo, en otro grupo de pacientes, la localización nuclear del receptor de glucocorticoides es normal, y hay un defecto en la actualización de histona-4.<sup>(155)</sup>

En este grupo de pacientes, la específica acetilización de lisina-5 es defectivo, y presumiblemente esto se deba a que los corticoides no son capaces de activar ciertos genes que son críticos para su acción antiinflamatoria.<sup>(155)</sup> Esto sugiere que los corticoides no están capacitados para activar ciertos genes los cuales son críticos para la acción antiinflamatoria de altas dosis de corticoesteroides. Previamente se demostró el importante rol de P<sub>38</sub>MAPK en la reducción de las acciones de los glucocorticoides en asma corticorresistente. Una importante enzima lo cual es rápidamente inducida por los receptores de glucocorticoides es MKP-1<sup>(156)</sup> la cual desfosforilación e inactiva P<sub>38</sub>MAPK. Por lo tanto, cambios en la homeostasis entre P<sub>38</sub>MPK-1 serían importantes en contribuir a la insensibilidad de los esteroides.<sup>(157)</sup> El mecanismo para este efecto es desconocido pero podría reflejar los mutuos efectos inhibitorios del exceso de MAPK, particularmente la activación de C-jun-n-terminal-kinasa (JNK) lo cual podría afectar la exportación del receptor de glucocorticoides<sup>(158)</sup> la transcripción de respuestas del receptor<sup>(154)</sup> o ambos a través de una falla del receptor para reclutar coactivadores específicos.<sup>(131)</sup>

## **7.7 OTROS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA RESISTENCIA A GLUCOCORTICOIDES**

### **7.7.1 Inmunomodulación**

Las citoquinas TH<sub>2</sub> jugarían un rol en el asma severa corticorresistente. Un estudio reciente ha demostrado que los linfocitos CD<sub>4</sub><sup>+</sup> de pacientes con asma corticorresistente se encuentran menos capacitados para la producción de la citokina antiinflamatoria IL<sub>10</sub> en respuesta a dexametasona que aquellos pacientes con asma sensible.<sup>(159)</sup> Estos datos sugieren que la administración terapéutica de IL<sub>10</sub> o IL<sub>10</sub> produciendo células T reguladoras podría ser efectivo en asma corticorresistente. Por otro lado, el mismo grupo ha reportado que la adición de vitaminas D<sub>3</sub> en combinación con dexametasona puede restablecer la capacidad de las células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> en producir IL<sub>10</sub> en pacientes con asma corticorresistente, para llevar la IL<sub>10</sub> a niveles similares a aquellos observados en células de pacientes con asma cortico sensible.<sup>(160)</sup> Esto sugiere que la vitamina D podría potencial-

mente incrementar la respuesta terapéutica a los glucocorticoides en pacientes con asma resistente.<sup>(131)</sup>

Las potentes propiedades inmunosupresoras de los glucocorticoides están moduladas por las condiciones prevalentes en el medio inmune local. Esto se ejemplifica en un reciente estudio por Tsitoura y Rothman<sup>(161)</sup>, el cual muestra que aunque la dexametasona fue eficiente para suprimir el receptor de células T (TCR) inductor de la proliferación de células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> que requiere activación de C-fos, AP-1, factor nuclear de células T activadas (NF-AT) y NF-κB; esta capacidad se pierde cuando las células son activadas por la coestimulación de TCR y CD<sub>28</sub>. Interesantemente, los efectos inhibitorios de la dexametasona contra el CD<sub>28</sub> estimulado NF-AT y NF-κB se mantuvieron intactos, como también la IL<sub>2</sub> estimulada por la vía STAT 5, pero la capacidad para suprimir la actividad C-fos/AP-1 se encuentra reducida.<sup>(161)</sup> Estos hallazgos podrían sugerir que los inhibidores de MAPK ofrecerían una solución terapéutica a la resistencia de los glucocorticoides.<sup>(131)</sup>

### **7.7.2 Tabaquismo**

Los pacientes asmáticos fumadores también muestran resistencia a los efectos antiinflamatorios de los corticoides y esto persiste en varios de ellos aún dejando de fumar.<sup>(162, 163)</sup> El fumar cigarrillos produce un estrés oxidativo pudiendo afectar varios aspectos de la función esteroidea, incluyendo la translocación del receptor de glucocorticoides<sup>(164)</sup> y produciendo efectos en cofactores nucleares.<sup>(165, 166)</sup> Es importante marcar que estos efectos revierten con antioxidantes.<sup>(165, 164)</sup> Hay un marcado incremento en el estrés oxidativo en asma severo corticoreistente.<sup>(167, 168)</sup> Incrementos en marcadores de estrés oxidativo, como el 8-isoprostano, aparentan ser relativamente resistente al tratamiento con esteroides.<sup>(169)</sup> Esto sugeriría que los antioxidantes o los inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico, los cuales reducirían la formación de peroxinitrito, podrían por lo tanto ser efectivas terapéuticas en asma corticoreistente.<sup>(131)</sup>

Como se trató anteriormente, el reclutamiento de cofactores nucleares de glucocorticoides ha sido reportado como importante en la función de los glucocorticoides. Uno de

estos importantes cofactores, HDAC<sub>2</sub>, estaría reducido en expresión y actividad en biopsias bronquiales de pacientes “fumadores “. <sup>(170)</sup> En fumadores con EPOC hay una mayor disminución de la expresión de HDAC<sub>2</sub> y de su actividad, correlacionando esto con la severidad de la enfermedad dentro de los pulmones, vía aérea y macrófagos del lavado bronquialveolar. <sup>(170)</sup> Pacientes con EPOC presentan una pequeña respuesta al tratamiento con glucocorticoides y las células de estos pacientes también tienen respuestas atenuadas a glucocorticoides exógenos. <sup>(165)</sup> En resumen el restablecimiento de la expresión de HDAC<sub>2</sub> por medio de transfección en el fluido macrofágico del lavado bronquialveolar en pacientes con EPOC restablece la función glucocorticoidea. <sup>(171)</sup> Por lo tanto, es posible que la reducción en la expresión del cofactor atenuaría la función glucocorticoidea en pacientes asmáticos que fuman y el incremento en la expresión o actividad del cofactor podría restablecer, al menos en parte, la función glucocorticoidea en estos pacientes. <sup>(131)</sup>

### **7.7.3 Predisposición Genética**

El medio ambiente y las variantes genéticas suman aproximadamente el 50% de los riesgos de asma. <sup>(172, 173)</sup> Cinco genes o complejo de genes de asma (ADAM 33, PHF11, DPP10, GPRA y SPINK5) han sido identificados con el uso de clonación posicional <sup>(173, 174, 175)</sup> y las funciones de estos genes en el asma severa están actualmente bajo investigación. <sup>(173)</sup> Sin embargo, unos pocos estudios en desarrollo permiten realizar algunas conclusiones sobre los diferentes roles del medio ambiente y los genes en el asma severa. A pesar de las actuales limitaciones técnicas, impresionaría que la futura caracterización del asma severa corticorresistente involucraría, al menos en parte, un componente genético. <sup>(172, 173)</sup>

### **7.7.4 Infecciones Virales**

Las exacerbaciones recurrentes son una de las mayores causas de morbilidad y consultas médicas en pacientes con asma. En un estudio reciente, pacientes con más de tres exacerbaciones severas en el año previo fueron comparados con aquellos con solo

una exacerbación por año.<sup>(119)</sup> Infecciones recurrentes del tracto respiratorio fueron incluidas entre los factores significativamente asociados con frecuentes exacerbaciones (ODDR RATIO). Es de interés el hecho que los virus respiratorios son importantes agentes de exacerbación y evidencias recientes sugieren que la infección rhino viral reduciría la translocación nuclear del receptor de glucocorticoides y disminuiría la función corticosteroidea.<sup>(176)</sup>

### **7.7.5 Exposición a Alergenos**

Pacientes con asma alérgico severo a menudo empeoran durante la temporada de polinización y requieren incremento en sus dosis de glucocorticoides para controlar su enfermedad.<sup>(118)</sup> Además, pacientes alérgicos a alergenos de mascotas que conviven con animales requieren altas dosis de glucocorticoides<sup>(118)</sup>, e iguales efectos se han observado con otros a alergenos ambientales.<sup>(177)</sup>

### **7.7.6 Superantígenos Microbianos**

El repertorio de células T de pacientes con asma pobremente controlado ha sido examinado.<sup>(178)</sup> TCR- BV8+, pero no otro TCR- BV+, de células T estaba significativamente aumentado en estos pacientes, tanto en CD<sub>4</sub>+ como CD<sub>8</sub>+, sugiriendo activación por un superantígeno microbiano.<sup>(179)</sup> En estudios siguientes, se demostró una reducida capacidad de la dexametasona para suprimir la proliferación de células T en células estimuladas con un superantígeno prototípico, enterotoxina β estafilocócica, comparada con células estimuladas con PHA<sup>(180)</sup> este estudio sugiere también que el mecanismo para este efecto fue mediado por la inducción de GRβ.<sup>(180)</sup> Mas recientemente, la supresión inducida de la respuesta de los glucocorticoides por superantígenos ha sido atribuida a ERK MAPK.<sup>(181)</sup> Los superantígenos activan preferentemente la vía ERK, llevando a la fosforilación del GRα y reduciendo la translocación nuclear. Este efecto fue revertido por la inhibición farmacológica de la vía ERK.<sup>(181)</sup> Estas observaciones sugieren que agente vi-

rales o bacterianos secretantes de superantígenos podrían contribuir al asma pobremente controlado y disminuir la sensibilidad a los glucocorticoides.<sup>(131)</sup>

### **7.7.7 Neutrofilia**

Wensel y colaboradores<sup>(182)</sup> investigaron el perfil de células en el fluido del BAL de pacientes con asma severa corticorresistente tomando altas dosis de glucocorticoides orales en comparación con asmáticos corticosensibles y con pacientes sanos. El recuento de eosinófilos fue inferior a los pacientes con asma severa recibiendo tratamiento con glucocorticoides, siendo similar a los niveles vistos en sujetos saludables. En contraste, el nivel de eosinófilos fueron superiores en pacientes con asma moderado no recibiendo terapias glucocorticoideas. En comparación, los niveles de neutrófilos fueron significativamente mayores en el grupo de asmáticos severos comparado con aquellos en los otros dos grupos, sugiriendo una forma distinta de inflamación en pacientes con asma severa a pesar del tratamiento con altas dosis de glucocorticoides. Es de importancia reconocer que aunque los neutrófilos son insensibles a los glucocorticoides, esta cada vez mas claro que diferentes aspectos de la función de los neutrófilos, incluyendo la prevención de la apoptosis, son controladas por los glucocorticoides.<sup>(183, 184, 185)</sup>

## **7.8 MANEJO DE LA RESISTENCIA A GLUCOCORTICOIDES**

El manejo de pacientes con asma corticorresistente representa un considerable desafío para el médico. Se sugiere el siguiente algoritmo:

- ✓ **PASO 1**: obtener una historia clínica completa, examen físico y exámenes de laboratorio apropiados que confirmen el diagnóstico de asma. En el caso de pacientes presentando asma corticorresistente, es también crítico descartar patologías concomitantes como la disfunción de las cuerdas vocales, el reflujo gastroesofágico, la traqueomalacia o la sinusitis crónica.<sup>(6)</sup>

- ✓ PASO 2: identificar y remover potenciales alérgenos los cuales podrían provocar la enfermedad del paciente e instituir apropiadas medidas de control ambiental en hogares, escuelas y lugares de trabajo, haciendo foco en áreas donde el paciente pasa la mayoría de su tiempo.<sup>(177)</sup>
- ✓ PASO 3: repasar la técnica inhalatoria del paciente. Esto podría ser incorporado como rutina durante el examen físico.<sup>(131)</sup>
- ✓ PASO 4: descartar factores psicosociales que afectan a la patología y al cumplimiento de los regímenes de tratamiento.<sup>(187, 125)</sup> Desarrollar estrategias que incrementen la adherencia al tratamiento, incluyendo simplicidad en el régimen terapéutico e implementando un plan de acción.<sup>(131)</sup>
- ✓ PASO 5: evaluar a los pacientes asmáticos por una potencial infección de las vías aéreas (ejemplo; mycoplasma y especies de clamidea) que llevan a otras infecciones oportunistas. Dichos pacientes podrían responder a un tratamiento a largo plazo con claritromicina.<sup>(131)</sup>
- ✓ PASO 6: maximizar las combinaciones terapéuticas para el control de los síntomas. Las combinaciones terapéuticas mejoran el control de los síntomas y la adherencia.<sup>(188, 189)</sup>
- ✓ PASO 7: evaluar la farmacocinética de los corticoides sistémicos para maximizar la función pulmonar con corticosteroides orales.<sup>(118)</sup> Esto es útil también para medir la compliance y debería ser considerado el uso de triamsinolona intramuscular como una alternativa.<sup>(119, 126)</sup> Pacientes con pobre absorción de prednisona frecuentemente responden bien a las preparaciones líquidas de esteroides orales. En pacientes con eliminación rápida de corticosteroides, un régimen dividido, con una segunda dosis del medicamento administrado por la tarde debería ser considerado. En estos pacientes la dosis matutina debería ser de 2/3 en un intento por mantener el ritmo circadiano.<sup>(131)</sup>
- ✓ PASO 8: sumar evidencia de inflamación persistente en los tejidos a pesar del tratamiento con altas dosis de glucocorticoides (ejemplo: óxido nítrico exhalado, eosinófi-

los en esputo o biopsia + BAL).<sup>(118, 190, 191)</sup> Esto es mas útil antes y después de un curso de 1 a 2 semanas de prednisona oral.<sup>(131)</sup>

- ✓ **PASO 9:** considerar como alternativas el uso de inmunomoduladores o antiinflamatorios (ejemplo; anti IGE, inmunoterapia, ciclosporina o metotrexato).<sup>(118, 192, 193)</sup>

En el futuro, mas información se necesitará sobre la patología del asma severa para determinar cuales de las anormalidades estructurales presentes serían irreversibles y glucocorticoideo resistente.<sup>(182)</sup> Es importante determinar cuales terapéuticas glucocorticoideas afectarían la inflamación, los componentes de la remodelación de la vía aérea o ambos o cuales pacientes poseen individualmente un curso no inflamatorio de su enfermedad.<sup>(118)</sup> En estos últimos pacientes, el tratamiento con glucocorticoides no sería efectivo y llevaría a efectos adversos, y una terapia máxima con broncodilatadores podría ser usada.<sup>(131)</sup>

No hay estudios sistemáticos que examinen el pronóstico a largo plazo en pacientes con asma corticoreistente. El mayor conocimiento con este grupo de pacientes es que estarían en un alto riesgo de morbilidad y mortalidad causados por asma y que los efectos adversos de la terapia, especialmente por las altas dosis y el uso prolongado de la terapia con esteroides, alterarían su calidad de vida.<sup>(187, 193)</sup> Por lo tanto, los pacientes que tomen altas dosis de glucocorticoides deben ser monitoreados cuidadosamente por los efectos adversos relacionados como la osteoporosis, controlada a través de densitometrías óseas, y otras medidas que deberían ser iniciadas prontamente para minimizar sus efectos, como lo es aportando una adecuada dieta con calcio y vitamina D.<sup>(116, 194, 195)</sup>

### **7.8.1 Implicancias Terapéuticas**

Recientemente, la introducción del hidrofluoroalcano como propelente en los inhaladores presurizados ha permitido producir drogas con partículas de menor tamaño, llevando a un incremento en los depósitos pulmonares y un mayor paso a través de la vía aérea.<sup>(196)</sup> El tratamiento con glucocorticoides inhalados administrados con aerosoles con hidrofluoroalcano permiten un control similar del asma con menores dosis de la misma

droga cuando esta era administrada por dispositivos sin hidrofluoroalcano.<sup>(196)</sup> En un intento especulativo podemos suponer que un tratamiento a largo plazo del asma corticoreistente con estos nuevos dispositivos podrían potencialmente mejorar la eficacia de los corticosteroides inhalados.<sup>(197)</sup> Además, los múltiples mecanismos subyacentes en la insensibilidad de los glucocorticoides indican la posibilidad que sea el reflejo de diferentes enfermedades con un fenotipo común, y deberían realizarse estudios examinando la eficacia de potenciales nuevos agentes sobre un grupo de pacientes con asma severa corticoreistente que claramente requieren nuevas drogas efectivas y otras medidas para mejorar el control del asma.<sup>(198)</sup> Por ejemplo, un estudio reciente de un anticuerpo anti CD<sub>4</sub><sup>+</sup> mostró efectos beneficiosos en un grupo de pacientes con asma corticodependiente.<sup>(199)</sup> Además, el tratamiento con anticuerpo con anti IGE en un pequeño grupo de pacientes con asma corticoreistente también mostró efectividad clínica.<sup>(192)</sup>

La sobreexpresión de IL<sub>2</sub> e IL<sub>4</sub> en pacientes con asma corticoreistente y sus efectos sobre la función de los glucocorticoides sugieren que los anti o receptores solubles dirigidos contra IL<sub>4</sub> o IL<sub>2</sub> podrían demostrar efectividad. En un pequeño estudio realizado en pacientes con asma corticoreistente con enfermedad inflamatoria intestinal, la terapia con anti IL<sub>2</sub> sería muy beneficiosa.<sup>(200)</sup> La actividad de MAPK estaría incrementada en las células de pacientes con asma corticoreistente, y esto afectaría la función de los glucocorticoides.<sup>(198)</sup> Varios agentes dirigidos a esta vía están bajo desarrollo clínico, y sería posible prevenir la activación de AP-1. Por ejemplo, por el uso de inhibidores de JNK solos o asociados a glucocorticoides para reducir la intervención y restablecer la sensibilidad a los corticoides.<sup>(201)</sup> De una forma similar, el desarrollo de inhibidores de P<sub>38</sub>MAPK sumaría un arma importante en la terapia contra el asma corticoreistente.<sup>(202)</sup> En suma, el incremento en la actividad de AP-1 podría deberse al marcado incremento en el estrés oxidativo visto en el asma severa,<sup>(190)</sup> sugiriendo que una potente terapia antioxidante, sería efectiva terapia o más aún como restauradora de la sensibilidad de los esteroides. Los inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico, previniendo la formación de peroxinitrito, podrían cumplir el mismo rol.<sup>(131)</sup>

Varios de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son medidos a través de la inhibición de NF-κβ y estudios genéticos implican la vía NF-κβ en el asma

corticorresistente.<sup>(203)</sup> La Pequeña molécula inhibidora de IKK-2 se encuentra en desarrollo<sup>(202)</sup> y evidencia reciente sugiere que la inhibición de IKK-2 podría prevenir la activación de la inflamación inducida por IFN- $\gamma$ ,<sup>(204)</sup> un evento que es un punto insensible a los glucocorticoides.<sup>(205)</sup> Hay preocupación sobre los posibles efectos adversos de estas drogas, como el incremento en la susceptibilidad a infecciones. La inhibición de coactivadores específicos activados por NF- $\kappa$ B podrían ser útiles, especialmente si esto reprime la acción de otros factores de transcripción preinflamatorios.<sup>(206)</sup> Como alternativa, la activación de moléculas corepresoras surgirían como potenciales terapéuticas.<sup>(207)</sup>

Varios pacientes con asma corticorresistente tienen neutrofilia en la vía aérea, mientras otros se asocian con eosinofilia.<sup>(135, 188)</sup> Esto haría posible que los antagonistas de los receptores de quemoquinas, tales como aquellos dirigidos contra neutrófilos (CXCR  $\frac{1}{2}$ ) y eosinófilos (CCR<sub>3</sub>), tengan la oportunidad de prevenir el reclutamiento de células inflamatorias a la vía aérea del paciente con asma corticorresistente y por lo tanto que como consecuencia de estos efectos resuelvan la remodelación de la vía aérea.<sup>(136, 198)</sup>

Otras aproximaciones terapéuticas que podrían ser útiles en el futuro incluyen la administración de citoquinas antiinflamatorias como la IL<sub>10</sub> o la inducción de secreción de IL<sub>10</sub> por los linfocitos T con la combinación de vitamina D<sub>3</sub> con glucocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa4 JAK3 o anti TNF- $\alpha$  y terapias con IL<sub>1</sub>.<sup>(208)</sup>

## **8. TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL SEVERO**

### **8.1 ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL SEVERO**

- ✓ Reconsiderar antiguos medicamentos
- ✓ Adaptar las drogas antiguas a formas innovadoras
- ✓ Usar las drogas antiguas de una manera mas específica
- ✓ Utilizar drogas que han demostrado ser eficaces en otras enfermedades
- ✓ Desarrollar nuevas terapéuticas.<sup>(209)</sup>

### **8.2 TRATAMIENTO DEL ASMA DE DIFICIL CONTROL**

- ✓ Toda estrategia terapéutica del asma implica tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la enfermedad.<sup>(210)</sup>

### **8.3 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

- ✓ Al abordar un tratamiento de un sujeto con asma de difícil control deben evaluarse exhaustivamente aquellos factores de riesgo que podrían contribuir al agravamiento evolutivo de la enfermedad. Estos pacientes requieren un seguimiento mas frecuente e intensivo que un asmático bien controlado. Por ello resulta importante considerar:
  - Si fuman: el tabaquismo, además de ser causa de EPOC, puede inducir y agravar el asma y, también, puede ser responsable de una respuesta disminuida a los corticoides tanto inhalatorios como sistémicos.<sup>(211)</sup>

- Si utilizan drogas: cocaína, crack o marihuana.<sup>(212)</sup>
- Si usan medicamentos capaces de agravar el asma: beta bloqueantes, aspirina o AINE en pacientes sensibles.<sup>(98)</sup>
- Si padecen de patología psiquiátrica: depresión o ataques de pánico (deberían ser tratados por un especialista).<sup>(213)</sup>
- A que alergenios ambientales se encuentran expuestos: las medidas de evitación de ácaros epitelios y pólenes pueden contribuir a reducir la gravedad de la enfermedad.<sup>(214)</sup>
- Si presenta comorbilidades:<sup>(215)</sup> el tratamiento de patologías asociadas como reflujo gastro esofágico poliposis nasal y la obesidad puede mejorar el control de la enfermedad. Tratar una sinusitis hiperplásica coexistente puede facilitar el manejo del asma concomitante.<sup>(216)</sup>
- Si el paciente adhiere minuciosamente al tratamiento indicado y si lo utiliza de manera adecuada: ello debería hacerse en cada visita, puesto que es frecuente la reducción o el abandono de la terapéutica cuando la sintomatología mejora y, también, cambios en la modalidad de uso de los dispositivos.<sup>(217)</sup> La pobre adherencia se relaciona con un pobre control de la enfermedad y peor pronóstico.
- Si trabaja con sustancias, especialmente en polvo, líquidas o gaseosas, que puedan impactar en la evolución y gravedad de la enfermedad.<sup>(218)</sup>

#### **8.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

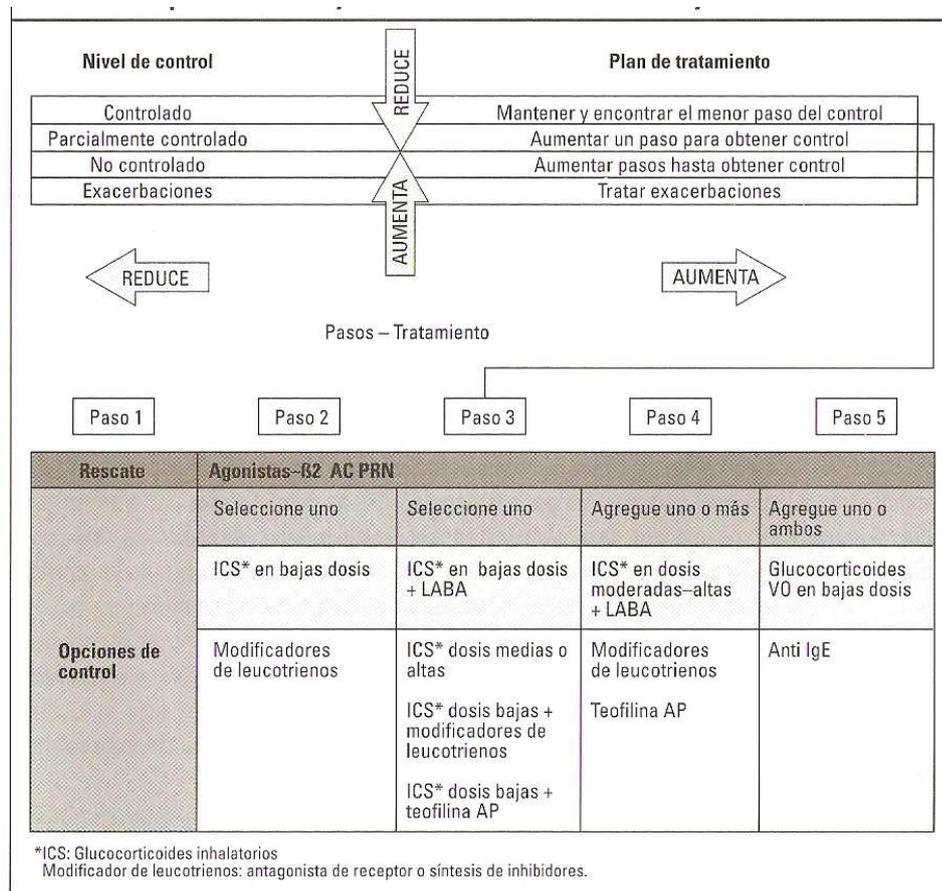
Metas de GINA para el manejo exitoso del asma:

- ✓ Lograr y mantener el control de los síntomas
- ✓ Prevenir las exacerbaciones del asma

- ✓ Mantener la función pulmonar cercana a los niveles normales.
- ✓ Mantener niveles normales de actividad incluyendo el ejercicio
- ✓ Evitar los efectos adversos de los medicamentos para el asma
- ✓ Prevenir el desarrollo de limitación irreversible del flujo de aire
- ✓ Prevenir la mortalidad por asma.

## Lineamientos para el control del asma (GINA)

Cuadro 1: niveles escalonados de tratamiento en los distintos estadios del asma



*Cuadro 2: dosis equipolentes estimadas de los glucocorticosteroides inhalados*

Medicamento	Adultos - Dosis diaria (µg)†			Niños - Dosis diaria (µg)†		
	Baja	Media	Alta‡	Baja	Media	Alta‡
Dipropionato de beclometasona	200-500	>500-1000	>1000-2000	100-200	>200-400	>400
Budesonida*	200-400	>400-800	>800-1600	100-200	>200-400	>400
Budesonid Nebiliz. Inhalación Suspensión	-	-	-	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonida*	80-160	>160-320	>320-1280	80-160	>160-320	>320
Flunisolid	500-1000	>1000-2000	>2000	500-750	>750-1250	>1250
Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1000	100-200	>200-500	>500
Furoato de mometasona	200-400	>400-800	>800-1200	100-200	>200-400	>400
Acetonida de triamcinolona	400-1000	>1000-2000	>2000	400-800	>800-1200	>1200

† Comparación basada en datos de eficacia.

‡ Los pacientes que requieran dosis altas diarias deben ser derivados al especialista, excepto si lo requieren por tiempo corto. En este caso el especialista debe recomendar, según las guías, la combinación con algún otro controlador.

\* Aprobada sólo para una única dosis diaria en pacientes con asma moderado.

Notas adicionales:

- El determinante más importante de la dosis apropiada para un determinado paciente lo define el médico, ya que usualmente es el que mide la respuesta al tratamiento. El clínico debe monitorear la respuesta de cada paciente en términos de controlado o simplemente ajustar la dosis a una más acorde al paciente. Una vez que se logró el control del asma la dosis debe ir disminuyendo paulatinamente hasta lograr llegar a un mínimo de dosis requerida para mantener control y así disminuir el riesgo de efectos adversos.
- Los laboratorios productores de los medicamentos determinan las dosis bajas, moderadas o altas. Una demostración de la dosis respuesta es provista o está disponible. El principio del tratamiento es establecer la mínima dosis requerida para poder mantener controlado al paciente. Dar dosis elevadas no implica que el tratamiento sea más eficiente, más bien podría generar más efectos secundarios.
- Las preparaciones ACF son tomadas del mercado, los medicamentos con HFA deben ser cuidadosamente revisados por el clínico para encontrar la dosis equivalente correcta.

Las actuales guías nacionales e internacionales para el manejo del asma recomiendan como tratamiento convencional para las formas de asma persistente severa la evitación de factores de riesgo y el uso regular de corticoides inhalatorios a altas dosis.<sup>(219)</sup>

Cuando la aplicación correcta de estas dos recomendaciones no consigue mantener el asma bajo un óptimo control, las guías sugieren adicionar broncodilatadores de acción prolongada (ICS), como los agonistas Beta<sub>2</sub> adrenérgicos de larga duración (LABA) y/o teofilina de liberación lenta y/o antagonistas de receptores de leucotrienos.<sup>(220)</sup>

La administración de corticoides sistémicos, usualmente por vía oral, quedaría limitada al tratamiento de forma de asma persistente severa que no responde a la terapia de mantenimiento convencional, suministrada correctamente.<sup>(219)</sup>

Con estas opciones terapéuticas recomendadas por las guías, la mayoría de los asmáticos persistentes severos son controlados<sup>(220,221)</sup> sin embargo, algunos pacientes de igual nivel de severidad, a pesar de ser tratados convenientemente con altas dosis de corticoides inhalatorios y dosis plenas de broncodilatadores de acción corta y acción prolon-

gada pueden requerir elevadas dosis de corticoides sistémicos para alcanzar el control, lo que lleva implícito efectos secundarios indeseados.

La presencia de asma de difícil control plantea la necesidad de utilizar drogas denominadas “Moduladoras de la Inflamación”, distintas a los corticoides sistémicos pero destinadas a sustituir y/o reducir el consumo de estos.

Como algunas de estas drogas tienen un alto grado de toxicidad, sobre todo aquellas con actividad citotóxica, el diagnóstico exacto de asma de difícil control debe ser confirmado previamente.<sup>(222,223)</sup>

## **8.5 DOSIS ELEVADAS DE CORTICOIDES SISTÉMICOS**

Una de las maneras de establecer la existencia de resistencia a los corticoides en asmáticos de difícil control es una prueba de quince días con 30-40 miligramos de metilprednisona diarios, considerándose ausente si se observa una mejoría del FEV<sub>1</sub> superior al 15 mientras que si no hay respuesta (que, en cambio, si se produce con broncodilatadores) se considera probable la existencia de resistencia a los corticoides. Aún así se ignora cuantos pacientes con asma de difícil control caen en una u otra categoría.

Algunos recién se permiten afirmar esto luego de otros quince días sin respuesta a una dosis doble (60-80 mg). En pacientes etiquetados como con resistencia a los corticoides y con eosinofilia persistente en esputo paso al uso de altas dosis de corticoides inhalatorios, se ha visto que la administración de triamcinolona intramuscular en altas dosis (40 mg Im) pudo mejorar notablemente los parámetros clínicos, mientras los eosinófilos desaparecieron del esputo inducido, circunstancia que no se observó en asmáticos que mostraron un perfil neutrofílico en el esputo. Esto implicaría que en muchos casos de supuesta resistencia a los corticoides podría deberse a una dificultad en el acceso de los esteroides inhalatorios al sitio de acción requerido (la pequeña vía aérea) ( ) mas que una verdadera resisnteica a nivel molecular o genético. ( )

## **8.6 DROGAS ALTERANTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE ASMA DE DIFICIL CONTROL**

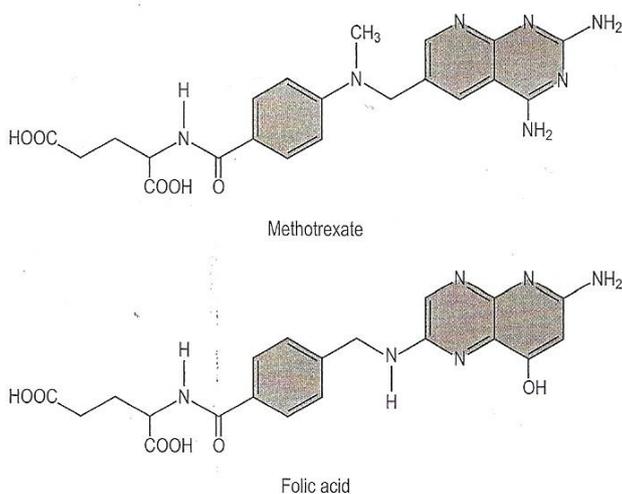
### **8.6.1 Inmunomoduladores**

El reconocimiento de la importancia de los linfocitos TH<sub>2</sub> como orquestador de la respuesta inflamatoria e inmune asociada con asma ha enfocado la atención en el uso de la terapia inmunomoduladora.

Los inmunomoduladores que han sido exitosamente usados en otras enfermedades inmunológicamente mediadas (ejemplo: metotrexate en artritis reumatoidea, ciclosporina en rechazo de transplantes, inmunoglobulina endovenosa en purpura trombocitopenica idiopatica) no son utilizadas actualmente en forma rutinaria en la terapia del asma o alergias, tanto porque hay escasos estudios mostrando un consistente efecto beneficioso y/o los potenciales efectos secundarios relacionados con la terapéutica. <sup>(224)</sup>

### **8.6.2 Metotrexate**

Es un antimetabolito, antagonista del ácido fólico, utilizado en la década del '40 para el tratamiento de las leucemias y el que mas ha sido utilizado como alternativa para el manejo del asma de difícil control. <sup>(210)</sup>



*Fig. 4: Estructura química del metotrexate y ácido fólico*

Puede ser administrado oral o en forma parenteral.<sup>(224)</sup> La administración oral resulta en una biodisponibilidad del 85% aproximadamente aunque esto puede disminuir en altas dosis.<sup>(224)</sup> Alrededor de la mitad del metotrexate absorbido se une a proteínas y puede ser desplazado por agentes como las drogas antiinflamatorias no esteroideas, sulfonamidas, y otras. La vida media del metotrexate es aproximadamente de 8 horas y la excreción ocurre predominantemente vía filtración glomerular. Por lo tanto, la función renal es un factor crítico en la farmacocinética del metotrexato y de su toxicidad.<sup>(224)</sup>

El metotrexato debería ser considerado tanto una droga como una prodroga, como es rápidamente absorbida y metabolizada a una serie de derivados poliglutamicos, los cuales persisten intracelularmente por largos períodos de tiempo.<sup>(224)</sup> Los metabolitos poliglutamicos intracelulares interfieren con las mismas vías metabólicas de los componentes emparentados.<sup>(224)</sup> Las concentraciones séricas de metotrexato no conrrelacionan con su eficacia clínica en afecciones no malignas, sin embargo los niveles intracelulares de metotrexato poliglutamato si lo hacen.<sup>(224)</sup>

El metotrexato y el ácido fólico son estructuralmente similares. El metotrexato y su metabolito poliglutamato se fijan avidamente al sitio activo de la enzima dihidrofolato reductasa, llevando al bloqueo en la conversión del ácido fólico de la dieta a su forma reducida, tetrahidrofolato. La depresión de la forma reducida de folato conduce a una reducción en la síntesis de timidina, por lo tanto a la alteración en la síntesis de ADN. Metotrexato también inhibe otras enzimas relevantes en la síntesis de nucleotidos, incluida la timidilate sintetasa.

### **8.6.3 Efectos Inmunologicos**

La inhibición de la replicación celular sería la llave terapéutica en el mecanismo del metotrexate en condiciones neoplasicas. Los linfocitos se dividen rápidamente en el curso de una respuesta inmune, y por lo tanto la inmunosupresión sería uno de los mecanismos de acción del metotrexate en la mayoría de las enfermedades inmunológicas en vivos, estudios han demostrado que el metotrexate puede inducir varios efectos inmu-

nológicos, incluyendo efectos en la inmunidad celular, inmunidad humoral, e inflamación.<sup>(224)</sup>

Dos mecanismos relevantes subyacen en los efectos antiinflamatorios del metotrexate en las dosis típicamente usadas en condiciones no – malignas:

1. La inhibición del paso intermedio en el metabolismo de las purinas catalizado por la amino – imidazol – carboxi – amido – ribonucleotido (AICAR) transformilasa, conduciendo a una incrementada liberación de adenosina; y
2. Interfiriendo con reacciones de transmetilación, como en la metilación de homocisteína a metionina.<sup>(224)</sup> el mecanismo preciso por el cual la inhibición de AICAR resulta en un incremento extracelular en las concentraciones de adenosina debe aún ser definidos pero a través de la interacción de la adenosina con receptores específicos ( $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$ ,  $A_3$ ) en varios tipos celulares, mostró una potente y diversa acción antiinflamatoria.<sup>(224)</sup>

Los primeros informes de su utilización para el tratamiento del asma se remontan al año 1988<sup>(225)</sup> y desde entonces la experiencia comunicada a través de la literatura sugiere que los potenciales beneficios observados en los pacientes con asma de difícil control se deberían a los siguientes mecanismos de acción:

- Inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos (mediada por los leucotrieno  $B_4$  y el complemento  $C_{5a}$ ).<sup>(226,227)</sup>
- Inhibe la producción de interleuquina 1 por los mastocitos.
- Inhibe la liberación de interleuquina 6, interleuquina 8 e histamina
- Inhibe la quimiotaxis de los eosinófilos.<sup>(228)</sup>
- Aumenta la sensibilidad de los monocitos sanguíneos a los corticoides.<sup>(229)</sup>

Se han publicado once ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>(230,231)</sup> y tres meta análisis en los que se evaluó la eficacia de dosis bajas de

metotrexato (15 – 30 mg/semana por vía oral o 15 mg/semana intramuscular) en pacientes asmáticos de difícil control, los resultados obtenidos fueron contradictorios, seis estudios demostraron una disminución de hasta el 50% de la dosis de corticoides orales, obteniéndose los mejores beneficios cuando el tratamiento con metotrexate dura al menos seis meses y cuando se disminuyó la dosis de corticoides orales previo al inicio del metotrexato; en los estudios restantes no hubo diferencia significativa entre la respuesta el metotrexate y al placebo.<sup>(210)</sup>

#### **8.6.4 Efectos Adversos**

Podríamos dividirlos en:

- ✓ Efectos adversos comunes: ulceraciones orales, reacciones “post dosis” como artralgias y fatiga, náuseas, diarrea.
- ✓ Efectos adversos menos comunes: anormalidad en los test de función hepática. Rash cutáneo.
- ✓ Efectos adversos infrecuentes: toxicidad pulmonar, mielosupresión, alopecia, incremento en el riesgo de infecciones, fibrosis hepática, linfoma asociado al virus de Epstein – Barr<sup>(224)</sup> o podríamos dividir los efectos tóxicos en leves / moderados. Incluyen trastorno gastrointestinales, cefaleas, alopecia, elevación de TGO y TGP, erupción cutánea; y severos / fatales tales como neumonía por pneumocistis.<sup>(232,233)</sup>

#### **8.6.5 Conclusion**

El metotrexato no ha sido aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) para el tratamiento del asma, no obstante, la experiencia de centros especializados en asma de difícil control, así como la experiencia obtenida a través de diferentes estudios de investigación clínica (grado de evidencia B), permiten sugerir que el metotrexato podría ser utilizado en los pacientes con asma de difícil control, a fin de disminuir la necesidad

de corticoides orales diarios teniendo en cuenta la relación riesgo / beneficio de la utilización de metotrexate. <sup>(210)</sup>

### 8.6.6 Ciclosporina

La ciclosporina A es un péptido 11 amino ácido cíclico inicialmente aislado en 1970 de un hongo (*Tolypocladium Inflatum*). Se halló que posee propiedades inmunosupresivas, particularmente inhibiendo la función de los linfocitos T Helper. <sup>(224)</sup> La ciclosporina bloquea las células vía inhibición de la calcineurina, la cual subsecuentemente regula la disminución de citoquinas como la  $IL_2$ , la cual es crítica para la activación de las células T.

La ciclosporina ha sido introducida para el uso clínico en el seguimiento de transplantes o para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. <sup>(224)</sup>

La ciclosporina se encuentra disponible en forma oral o endovenosa. El monitoreo de las concentraciones de la droga en sangre no esta estandarizado en el seguimiento de pacientes con condiciones autoinmunes como la artritis reumatoidea y la psoriasis, particularmente por las bajas dosis utilizadas y por la pobre correlación de las concentraciones de la droga con los relevantes efectos clínicos en patologías no relacionadas con transplantes. <sup>(224)</sup>

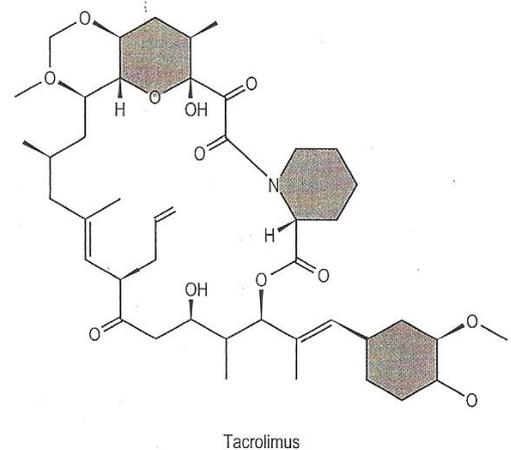
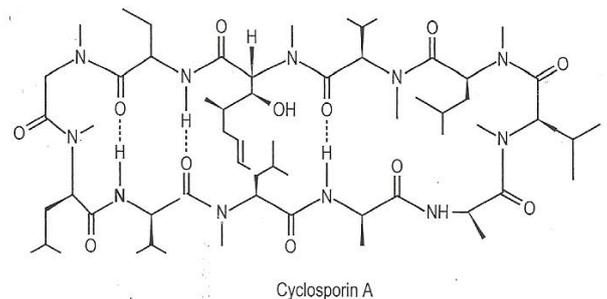


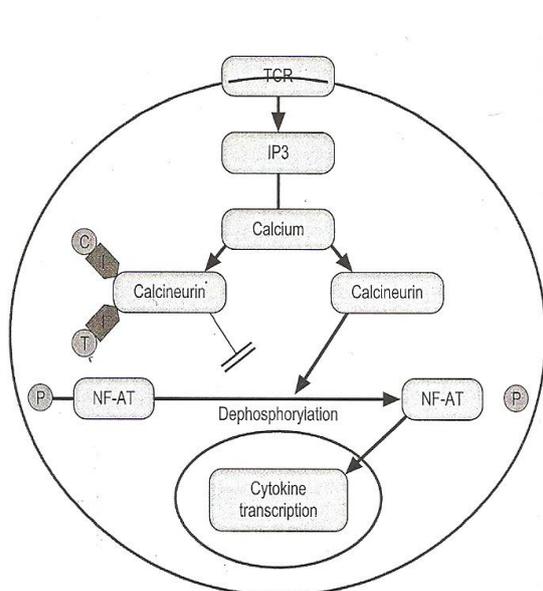
Fig.5 Estructura química de la ciclosporina A y tacrolimus

### 8.6.7 Efectos Inmunológicos:

La ciclosporina manifiesta sus mayores efectos inmunomoduladores sobre la función de las células T. Luego de ser incorporado a la célula, esta droga se une a proteínas citosolicas llamadas inmunofilinas: la ciclosporina A se une a ciclofilina. La combinación de la droga con la inmunofilina conduce a la inhibición de la calcineurina, una fosfatasa serin/treonina calcio-calmodulin dependiente, la cual activa diversos factores regulatorios transcripcionales.<sup>(224)</sup>

Un objetivo de la calcineurina es el factor nuclear de las células T activados (NF-AT). Este factor nuclear activado (NF-AT), activa la transcripción de genes que codifican citoquinas, críticas para la función celular T, particularmente IL<sub>2</sub>. Otras citoquinas de células T bloqueadas por este agente incluye a la IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, GM-CSF e INF- $\chi$ . Como los linfocitos T Helper juegan un rol central en la iniciación y propagación de las reacciones inmunes. La inhibición de la función de los linfocitos T Helper condiciona a la mayoría de los efectos modulatorios de otros componentes de la respuesta inflamatoria e inmune. Además, la ciclosporina A manifiesta efectos inmunomoduladores sobre otros tipos de células, por ejemplo bloqueando la degranulación e inhibición de la activación transcripcional de genes codificando IL<sub>3</sub> e IL<sub>5</sub> por mastocitos y basofilos.<sup>(224)</sup>

Otros cambios que han sido observados con los agentes fijadores de inmunofilina incluyen la regulación negativa de la expresión del receptor de alta afinidad para IGE.<sup>(224)</sup>



*Fig. 6 Mecanismo de acción de la ciclosporina A. la estimulación del receptor de células T (TCR) por el antígeno lleva a la generación de inositol trifosfato (IP3) aumentando el calcio citosólico y la formación de una calcineurina activada. La calcineurina es una fosfatasa la cual desfosforila el factor de transcripción fosforilado del factor nuclear de células T activadas (NF-AT), permitiendo que esta sea trasladada al núcleo para inducir la expresión de los genes de citoquinas. La ciclosporina se une a su respectiva inmunofilina (I) para bloquear la acción fosfatasa de la calcineurina y por lo tanto prevenir la expresión de los genes de citoquinas inducidos por NF-AT.*

### 8.6.8 Efectos Adversos

Uno de los efectos adversos mas comunes y significativos es la nefrotoxicidad. La hipertensión arterial es otro efecto adverso común, podría ser un factor contributivo en la disfunción renal. <sup>(224)</sup>

Tanto la insuficiencia renal aguda, nefrotoxicidad reversible relacionada con alteraciones hemodinámicas intrarenales, como la irreversible insuficiencia renal crónica pueden ser vistas. La importante vasoconstricción arteriolar causante del deterioro agudo de la función renal producida por estos agentes, puede ser mitigada con el uso de agentes bloqueantes de los canales de calcio. La hipertensión arterial puede llegar a ser un problema insidioso, aún a bajas dosis, lo que podría limitar el uso de esta droga a largo plazo. Una variedad de efectos adversos pueden ocurrir con ciclosporina A, los cuales aunque no pongan en riesgo la vida de los pacientes, podrían ser lo suficientemente discapacitantes como para mantener un tratamiento por largo plazo. Síntomas neurológicos, incluyendo cefaleas, temblores y disestecias han sido reportados en al menos un 20% de los pacientes transplantados. <sup>(224)</sup>

Hipertricosis, con crecimiento típico de bello en la cara, brazos y hombros ha sido reportado en cerca del 50% de los pacientes transplantados, así como hiperplasia gingival. Estos efectos son observados menos comúnmente en pacientes recibiendo bajas dosis. <sup>(224)</sup>

Colestasis e incremento en las concentraciones de transaminasas hepáticas han sido también documentadas en pacientes no transplantados, como los pacientes con enfermedades autoinmunes, no habría un incremento en la incidencia de infecciones o enfermedades malignas relacionadas con el uso de estos agentes. <sup>(224)</sup>

### 8.6.9 Estudios Clínicos en Asma

Se publicaron al menos tres estudios prospectivos aleatorizados controlados con placebo con el objeto de evaluar los efectos de la ciclosporina A en pacientes asmáticos graves.<sup>(210)</sup>

En un estudio a doble ciego durante 12 semanas en tratamiento con ciclosporina A a una dosis inicial de 5 mg/kg/día se obtuvo una mejoría en el FEV<sub>1</sub> del 12% comparado con placebo.<sup>(224)</sup>

En un estudio de seguimiento de 39 pacientes con asma cortico-dependiente, se experimentó una reducción del 25% en la dosis corticosteroideas al asociar ciclosporina A.

La potencial utilidad de la ciclosporina A en asma estaría convalidada por estudios que demuestran que esta podría atenuar la reacción de fase tardía inducida por alérgenos.<sup>(224)</sup> La inhibición de la respuesta asmática tardía se asocia con la atenuación del incremento de IL<sub>5</sub>, GM-CSF, eotaxina y eosinofilia en la vía aérea inducida por alérgenos.

No todos los estudios con ciclosporina han tenido un desenlace favorable. En un estudio ninguna mejoría en la función pulmonar o beneficios asociados con corticoides pudieron ser demostrados; por lo tanto, la ciclosporina se mantiene como tratamiento en investigación para asma.<sup>(224)</sup>

Los resultados de estos estudios son tan dispares y de escasa eficacia clínica (grado de evidencia B), lo que sumado a efectos secundarios observados (nefrotoxicidad, hipertensión arterial, neuropatías) no justifican, a la fecha, su recomendación en el tratamiento del asma de difícil control. Actualmente se está experimentando con formulaciones de ciclosporina suministradas por vía inhalatoria con el propósito de atenuar los efectos colaterales.<sup>(224)</sup>

### **8.6.10 Inmunoglobulinas Endovenosas**

La vida media de las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) oscila de 14 a 24 días en individuos sanos y es más prolongada (26 a 35 días) en pacientes con inmunodeficiencias humorales.<sup>(224)</sup>

### **8.6.11 Efectos Inmunológicos**

IVIG poseen una variedad de efectos inmunomoduladores. Estos efectos inmunomoduladores incluyen el bloqueo de las F<sub>C</sub> receptores, efectos anti citoquinas, regulación negativa de la función de células T y B, inhibición de la activación del complemento, aumento del clearance de IGG endógena, supresión de anti idiotipo y neutralización de superantígenos.

Cuales de estos efectos, si alguno, podría ser de utilidad en el tratamiento del asma o alergias es actualmente desconocido.

En vitro, estudios han demostrado que las IVIG inhiben la proliferación linfocitaria dependiente de citoquinas, como las citoquinas producidas por linfocitos T (IL<sub>2</sub>, IL<sub>4</sub>).<sup>(224)</sup>

### **8.6.12 Inmunoglobulina E**

La inhibición de la producción de ILE por las células B es uno de los mecanismos postulados por los cuales IVIG podrían manifestar un efecto inmunomodulador en asma.

Este efecto de las IVIG ocurrirían a través de la co-ligación del receptor F<sub>cγ</sub> RIIB de las células B y el receptor de antígenos de células B, lo cual resultaría en una señal negativa en las células B. Por lo tanto, las IVIG proveerían una señal “off” a la célula B para inhibir la proliferación y producción de inmunoglobulinas. En vitro, las IVIG inhiben la producción de IGE por las células B. En un estudio abierto las IVIG mostraron

reducción en la reactividad cutánea inmediata a alérgenos. Aunque hay alguna evidencia experimental que sugieren que las IVIG reducirían los niveles de IGE en vivo, la reducción de la IGE no se ha notado en la mayoría de los estudios que han investigado esta propiedad inmunomoduladora de las IVIG. <sup>(224)</sup>

### **8.6.13 Infecciones Senopulmonares**

Las IVIG teóricamente mejorarían el asma por la reducción en la incidencia de infecciones senopulmonares. Evidencia de esto aún no ha sido adecuadamente documentada en estudios actuales con IVIG. <sup>(224)</sup>

### **8.6.14 Efectos Adversos**

- Comunes: náuseas, cefalea, escalofríos, dolor de espalda, tuforadas.
- Poco comunes: insuficiencia renal, meningitis aséptica y anafilaxia. <sup>(224)</sup>

## **8.7 ACTUALES RECOMENDACIONES EN ASMA**

En el presente, las IVIG son una terapia experimental para el tratamiento del asma. Debería seguir siendo evaluada en el futuro en el contexto de estudios clínicos randomizados, controlados con placebo. <sup>(224)</sup>

### **8.7.1 Sales de Oro**

Las sales de oro han sido utilizadas como terapia antiinflamatoria específica en algunas formas severas de artritis reumatoidea, se observa que inducen su remisión. Su uso en el asma se remonta al año 1932, pero no tiene la misma eficacia que en la AR. <sup>(210)</sup>

Los mecanismos por los cuales las sales de oro ejercen su acción antiinflamatoria no han sido totalmente dilucidadas, no obstante, ha sido posible demostrar que disminuyen la quimiotaxis de los neutrofilos, reducen la liberación de histamina mediada por IGE, desde los basofilos y mastocitos, inhiben la supervivencia de los eosinófilos, disminuyen la producción de prostaglandinas y leucotrienos (in vitro) e interfieren con la función de los linfocitos T. <sup>(210)</sup>

Existen al menos cinco estudios prospectivos aleatorizados, controlados contra placebo (dos con sales de oro vía intramuscular y dos con sales de oro vía oral) en los que se evalúa la eficacia de las sales de oro en el tratamiento de pacientes con asma de difícil control. En tres estudios se constató una disminución en la necesidad de corticoides sistémicos, mejoría sintomática, disminución en el número de exacerbaciones, todo ello sin cambios evidentes en la función pulmonar. Los efectos secundarios observados fueron leves, tolerables y autolimitados, sobre todo con la forma oral. Entre ellas se destacan la presentación de trastornos gastrointestinales, estomatitis, eczemas, proteinuria, discrasias sanguíneas y afectación de la función hepática. El resultado de los estudios realizados con sales de oro indica que éstas podrían tener alguna utilidad en los pacientes con asma de difícil control (grado de evidencia B); no obstante serían necesarios estudios adicionales para evaluar los efectos favorables obtenidos y controlarlos con los efectos secundarios observados. <sup>(210)</sup>

### **8.7.2 Azatioprina**

Es un antimetabolito con un potente efecto inmunosupresor, utilizado sobre todo en pacientes con artritis reumatoidea severa y en la hepatitis crónica activa. Por su efecto supresor de la respuesta inmunitaria celular se sugiere su posible aplicación en el asma grave, como terapia ahorradora de corticoides sistémicos.

Los estudios aleatorizados controlados con placebo, realizados con escaso número de pacientes y evaluados durante un corto período de tiempo, no demostraron efectividad

evidente que justificara su uso y/o recomendación para el asma de difícil control en la práctica clínica (grado de evidencia B).<sup>(210)</sup>

### **8.7.3 Terapias Basadas en Citoquinas**

Las citoquinas juegan un rol clave en la regulación del inicio, perpetuación y resolución de la inflamación alérgica. Basado en estudios que demuestran que varias citoquinas se expresan en la vía aérea de los pacientes asmáticos, nuevas terapéuticas han sido desarrolladas destinadas a citoquinas individuales en pacientes con asma para determinar cuales de estas citoquinas en particular juegan un importante rol en la patogenia de la enfermedad.<sup>(224)</sup>

Estudios pre-clínicos en modelos animales con asma, han demostrado que actuando sobre citoquinas individuales como TNF, IL<sub>4</sub> o IL<sub>5</sub> se reducen los niveles de inflamación eosinofílica de la vía aérea y la respuesta de la misma.<sup>(224)</sup>

### **8.7.4 TNF**

Con la evolución de la enfermedad una vez alcanzada una gravedad extrema, puede ser útil el bloqueo de una citoquina TH-1. El fracaso de los corticosteroides inhalados para reducir el TNF- $\alpha$  y las citoquinas derivadas de TH<sub>1</sub> en la vía aérea de los asmáticos podría explicar porque los corticosteroides inhalados tienen efectos limitados en las formas mas graves del asma y es posible que los tratamientos que bloquean el TNF $\alpha$  e interfieren con las citoquinas derivadas de TH<sub>1</sub> puedan representar un avance en el manejo de aquellos pacientes asmáticos particularmente resistentes a las modalidades terapéuticas mas utilizadas.<sup>(245)</sup>

Como dato, el principio que actuando sobre una sola citoquina, y obteniendo un significativo impacto sobre la expresión de una enfermedad humana, ha sido bien validado en el tratamiento de una enfermedad autoinmune como la artritis reumatoidea median-

te la inhibición de la citoquina TNF $\alpha$ . Actualmente hay 3 inhibidores de TNF utilizados en la práctica clínica: Infliximab (un anticuerpo monoclonal quimérico), Etanercept (un receptor soluble TNF/proteína de fusión F<sub>C</sub>) y Adalimumab (un anticuerpo monoclonal humano).

Los inhibidores de TNF han demostrado también ser altamente efectivos en el tratamiento de un número de otras enfermedades sistémicas inflamatorias autoinmunes, incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriasica y enfermedad de Crohn. <sup>(224)</sup>

La inhibición de TNF ha sido también estudiada en pacientes con asma, aunque los resultados no fueron tan claros ni tan dramáticos en todos los estudios de asma como lo son en condiciones autoinmunes. <sup>(224)</sup>

Considerando que existe una expresión mayor de TNF $\alpha$  en las vías aéreas de los pacientes con asma refractaria grave, un gran adelanto ha sido la demostración de la eficacia del Etanercept, una proteína de fusión del receptor de TNF soluble. <sup>(224)</sup>

Ejemplos de estudios en asma que han mostrado un beneficio en el bloqueo de TNF, incluye estudios del receptor soluble de TNF Etanercept en 10 pacientes con asma severa, en los cuales se notaron mejorías en el FEV<sub>1</sub>, en la respuesta de la vía aérea a la metacolina, y en la calidad de la vida relacionada con asma.

En dos estudios pequeños se comprobaron resultados muy buenos sobre la hiperreactividad bronquial y la calidad de vida relacionada con asma, pero sorprende su escasa acción antiinflamatoria. Se cree que la acción principal del Etanercept esta dirigida hacia el músculo liso de la vía aérea. <sup>(224)</sup>

En otro estudio realizado con 38 pacientes sintomáticos con asma moderada, Infliximab no demostró eficacia clínica significativa en términos de mejoría primaria en la función pulmonar. Sin embargo, hubo una reducción significativa en el número de exacerbaciones en el grupo de asmáticos moderados con Infliximab comparado con placebo. Es posible que solo un subgrupo de asmáticos severos responda a la terapia con anti TNF

y que pueda predecirse la respuesta mediante los niveles de expresión de membrana TNF $\alpha$  en monocitos de sangre periférica. <sup>(224)</sup>

Los costos potenciales de estos tratamientos modernos realzan la importancia de establecer los subfenotipos de asma, para que puedan ser aplicados en los pacientes identificados como mas respondedores a un tratamiento específico. <sup>(224)</sup>

#### **8.7.5 IL-4**

Las IL<sub>4</sub> median varias importantes funciones proinflamatorias en la inflamación alérgica, incluyendo la inducción del switch de isotipo IGE, inducción de la molécula-1 de adhesión celular vascular, promoción de la trans migración del eosinófilo a través del endotelio, estimulación de la producción de moco y promoción de la diferenciación del linfocito TH<sub>2</sub>. El potencial terapéutico de un receptor soluble recombinante de IL<sub>4</sub> (IL<sub>4</sub>R), tanto como un antagonista de IL<sub>4</sub> han sido estudiados en asmáticos.

En dos pequeños estudios, el tratamiento con el receptor antagonista de IL<sub>4</sub> mejoró los síntomas asmáticos y la función pulmonar, reduciendo la necesidad del uso de B<sub>2</sub> agonistas de rescate, tanto como una disminución en los niveles de óxido nítrico exhalado. <sup>(224)</sup>

Sin embargo, dos grandes estudios subsecuentes de Fase III en asmáticos moderados – severos, fallaron en demostrar eficacia, posiblemente debido a las limitaciones en la dosis y por la corta duración de acción del antagonista del receptor de IL<sub>4</sub>. <sup>(224)</sup>

#### **8.7.6 IL-5**

Como la IL<sub>5</sub> es la llave reguladora de la proliferación de eosinófilos, estudios han investigado como actuando sobre IL<sub>5</sub> se podría reducir la inflamción eosinofílica y mejorar el pronóstico del asma.

En asmáticos, la terapia con un anticuerpo anti IL<sub>5</sub> tuvieron un dramático efecto en reducir la eosinofilia sanguínea (aproximadamente 90%), pero no pudo inhibir la respuesta en la vía aérea inferior de fase tardía frente a la inhalación de alérgenos y no mejoró las mediciones clínicas en asma. Subsecuentemente estudios han demostrado que los anti IL<sub>5</sub> son menos efectivos en inhibir a los eosinófilos en la pequeña vía aérea (aproximadamente 50%) que en la sangre (aproximadamente 90%), indicando que la depleción parcial de los eosinófilos en los tejidos sería insuficiente para la eficacia clínica en una compleja enfermedad como el asma.

Interesantemente, los anticuerpos anti IL<sub>5</sub> reducen los niveles de remodelación de la vía aérea en asma a través de la inhibición en la expresión de TGF- $\beta$  por los eosinófilos.<sup>(224)</sup>

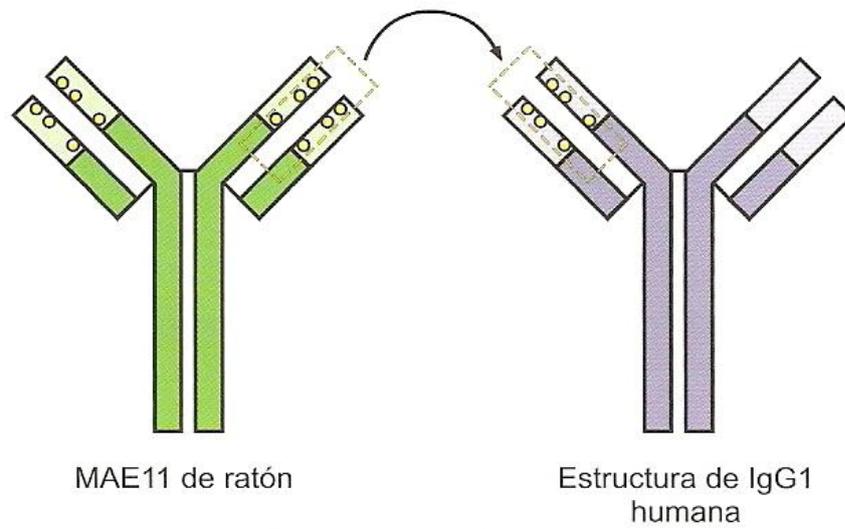
### **8.7.7 Omalizumab**

El Omalizumab es el primero de una nueva clase de agentes que están dirigidos específicamente a la IGE humana.

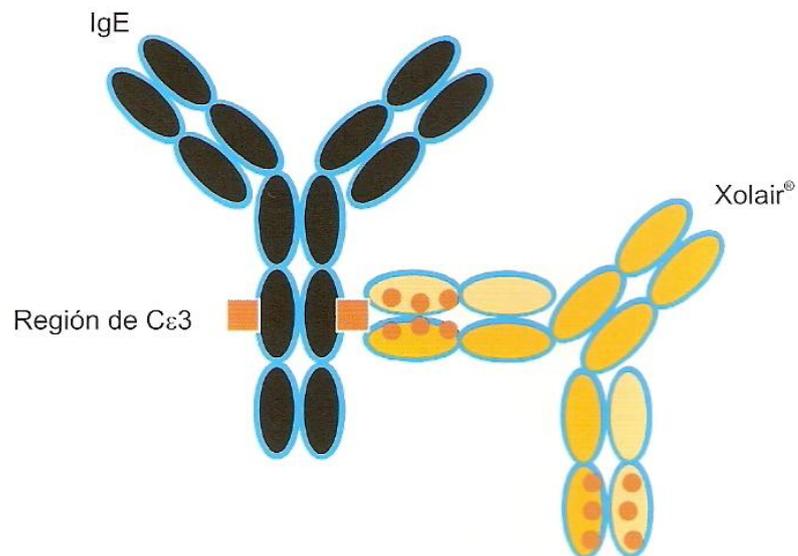
Se trata de un anticuerpo anti IGE monoclonal humanizado que se une a la IGE libre y previene las respuestas mediadas por IGE subsiguientes. El omalizumab reconoce únicamente a la IGE y se une a todas las formas de IGE circulante, independientemente de la especificidad del alérgeno. Por lo tanto, omalizumab inhibe las respuestas inducidas por el alérgeno independientemente de la especificidad del mismo.<sup>(234)</sup>

### **8.7.8 Características Estructurales y de Unión de Omalizumab**

La molécula está compuesta de una estructura de inmunoglobulina G (IGG) humana en la que se injerta la CDR del anticuerpo anti-IGE producido en ratones.<sup>(234)</sup>



*Fig. 7: Humanizando el antígeno anti-IGE monoclonal*



*Fig. 8: Anticuerpo anti-IGE monoclonal humanizado: Xolair®*

El anticuerpo monoclonal humanizado contiene únicamente 5% de residuos no humanos, lo que minimiza el potencial de desarrollar respuestas alérgicas a las proteínas animales. Esto mejora el perfil de seguridad. Adicionalmente, la eficacia farmacocinética y terapéutica mejoran.

Omalizumab se une a la región de la molécula de IGE que interactúa con los receptores de IGE. El sitio de unión en la IGE para los receptores de IGE se encuentra en el campo C<sub>3</sub> de la IGE, donde seis aminoácidos clave forman un sistema de tres asas. <sup>(234)</sup>

El epítopo de omalizumab reconoce estos mismos residuos de aminoácidos, se une fuertemente a la IGE humana con una afinidad comparable a la interacción entre IGE y sus receptores de F<sub>Cε</sub>RI. <sup>(234)</sup>

El omalizumab no se une a la IGE en la superficie celular, por ejemplo en los mastocitos y basófilos, ya que el sitio de unión del omalizumab es enterrado dentro del receptor y por lo tanto, se espera que sea no anafilactogénico en el uso clínico. En consecuencia, el omalizumab elimina la IGE libre en el suero, pero no se une a la IGE en la superficie celular, lo que evita la unión cruzada de F<sub>Cε</sub>RI que podría causar potencialmente anafilaxia. <sup>(234)</sup>

La IGE aumenta la expresión de los receptores F<sub>Cε</sub>RI y F<sub>Cε</sub>R2 (CD<sub>23</sub>) y lo contrario también resulta cierto en condiciones de niveles plasmáticos reducidos de IGE.

En una serie de estudios in Vitro, Mac Glashan y colaboradores estudiaron el efecto del tratamiento anti IGE en la expresión de los receptores F<sub>Cε</sub>RI en los basófilos. Se tomaron basófilos circulantes de quince individuos con rinitis alérgica perenne con resultados positivos en una prueba cutánea a ácaro de polvo. Se administraron dos dosis intravenosas de mantenimiento quincenalmente. Se hicieron las determinaciones de la densidad de receptores de basófilos antes del tratamiento y tres meses después del inicio del tratamiento. Con el tratamiento con omalizumab, la densidad total de F<sub>Cε</sub>RI disminuyó aproximadamente en un 97%. El número promedio de receptores de IGE de aproximadamente 240000 por célula a alrededor de 8600 receptores por célula luego de tres meses de tratamiento. Reflejando la reducción en la densidad de los receptores, la respuesta de los basófilos a la exposición con antígeno de ácaro de polvo (*D. Farinae*) se redujo en aproximadamente un 90%. Los receptores de alta afinidad de los basófilos se regularon

hacia arriba durante el período posterior a la discontinuación del tratamiento con omalizumab, simultáneamente con un aumento gradual de los niveles séricos de IGE libre (a 16% de los niveles pretratamiento durante un período de ocho semanas). No obstante un aumento mas rápido en las respuestas de liberación de histamina desencadenado por el antígeno a través de las células implica una disminución del umbral para la activación de los basófilos.<sup>(234)</sup>

Por lo tanto, los efectos del tratamiento con omalizumab en los mastocitos y basófilos se logran a través de una combinación de niveles reducidos de IGE libre y de la regulación hacia debajo de los receptores de IGE que lleva a la inhibición de la liberación de mediadores proinflamatorios por IGE.

Estos efectos duales son importantes ya que, sin la regulación hacia debajo de  $F_{C\epsilon}RI$ , sería necesario la eliminación casi completa de IGE libre para provocar consecuencias funcionales en los mastocitos y basófilos.<sup>(234)</sup>

También se ha observado una correlación estrecha entre los niveles séricos de IGE y la expresión de  $F_{C\epsilon}RI$  en las células dendríticas de los individuos con asma alérgica. Se ha evaluado el efecto de omalizumab en los subtipos de células dendríticas:  $DC_1$  y  $DC_2$  (dichos subtipos promueven el cambio de células T al fenotipo  $TH_1$  y  $TH_2$  respectivamente). En un estudio aleatorio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que sufrían rinitis alérgica estacional. El omalizumab redujo significativamente la expresión  $F_{C\epsilon}RI \alpha$ , desde el día siete en adelante, para las células  $DC_1$  y  $DC_2$ , lo que indica que omalizumab causa una disminución rápida en la expresión de la superficie de  $F_{C\epsilon}RI\alpha$  mediante las células dendríticas.<sup>(234)</sup>

La disminución máxima en la expresión de  $F_{C\epsilon}RI$  en el grupo tratado con omalizumab fue de 52% y 83% en las células  $DC_1$  y  $DC_2$  respectivamente. El cambio en la expresión de  $F_{C\epsilon}RI$  estuvo sumamente correlacionado con el cambio en la IGE libre (y con

la regulación hacia abajo de  $F_{C\epsilon}RI$  en los basófilos). Al regular hacia abajo la expresión de  $F_{C\epsilon}RI$  en las células dendríticas, omalizumab puede inhibir el procesamiento y presentación del antígeno a las células T.

En consecuencia, esto podría llevar a una reducción en la diferenciación de las células  $TH_2$ , la inhibición de la activación de las células  $TH_2$  y la reducción en la generación en las citoquinas de  $TH_2$ , que constituyen mediadores importantes en la respuesta inflamatoria.

Omalizumab inhibe las respuestas asmáticas tempranas y tardías inducidas por el alérgeno en los pacientes con asma alérgica.<sup>(234)</sup>

Además reduce significativamente las células  $IGE+$  y  $F_{C\epsilon}RI+$  de las submucosas en pacientes con asma alérgica. En pacientes con asma alérgica, los efectos antiinflamatorios del omalizumab incluyen una reducción significativa en la eosinofilia. La reducción en los recuentos de eosinófilos del esputo se reflejó a través de una disminución significativa en el número de eosinófilos en los compartimientos del epitelio y submucosa.<sup>(234)</sup>

El omalizumab redujo significativamente el número de células T y células B de la submucosa en pacientes con asma alérgica y puede causar una reducción en la supervivencia de los mastocitos.

El número de células T ( $CD_{4+}$  y  $CD_{28+}$ ) y células B en la submucosa también disminuyeron significativamente con el tratamiento, si bien a un número más modesto que el observado para los eosinófilos, la reducción total en el número de mastocitos en comparación con placebo no alcanzó significación estadística.<sup>(234)</sup>

En estudios clínicos se ha suministrado evidencia ulterior de la acción antiinflamatoria de omalizumab que muestra una disminución significativa en la dosis requerida de corticoides inhalatorios en pacientes con asma moderada severa.<sup>(234)</sup>

### 8.7.9 Farmacocinética del Omalizumab

Fue absorbido lentamente en los pacientes adultos y adolescentes con asma, alcanzando concentraciones séricas pico luego de un promedio de siete a ocho días desde la primera dosis subcutánea. El volumen de distribución luego de la administración subcutánea estuvo cerca o fue ligeramente mayor que el volumen sérico y fue típico de los observados con macromoléculas grandes, lo que indicó que existe poca acumulación de omalizumab en los tejidos periféricos. <sup>(234)</sup>

La biodisponibilidad promedio luego de la dosificación subcutánea fue de 62%. Las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas son aproximadamente proporcionales a las dosis. La exposición total al medicamento también es por lo general proporcional y predecible en el rango de dosificación clínica. Las vidas medias terminales tienen un promedio de aproximadamente tres semanas para las vías de administración endovenosa y subcutánea con tasas de depuración de  $2,4 \pm 1,1$  ml/kg/día. <sup>(234)</sup>

La disposición de omalizumab se determina por su estructura en IGG<sub>1</sub> y su unión específica a IGE. El hígado es un sitio de eliminación para la IGG, incluyendo la degradación en el sistema retículoendotelial hepático y células endoteliales. La IGG intacta también se excreta en la bilis y, por lo tanto, se degrada en el tracto gastrointestinal. El omalizumab es reciclado por el sistema del receptor F<sub>C</sub> neonatal (neonatal F<sub>C</sub> receptor – F<sub>C</sub>R<sub>N</sub>) y eliminado de la circulación a través de la unión y formación del complejo con IGE. Se piensa que los complejos omalizumab/IGE se eliminan a través de las interacciones con FC $\chi$ R. La IGE es eliminada al unirse a sus receptores de alta afinidad (F<sub>C $\epsilon$</sub> RI) y al unirse a las proteínas no específicas. La eliminación de IGE usualmente es rápida con una vida media de pocos días. La formación de complejos con omalizumab cambia la depuración de IGE de la vía F<sub>C $\chi$</sub> RI rápida a una vía de depuración DF<sub>C $\chi$</sub> R mas lenta. <sup>(234)</sup>

El omalizumab se une a la IGE libre y forma pequeños complejos de tres a seis moléculas (trimeros o hexameros).

Cuando omalizumab esta presente en exceso molar (de acuerdo al programa de dosificación recomendado), los trimeros mas pequeños predominan. Si estan presentes

las dos moléculas en concentraciones equimolares, se forma una mayor cantidad de hexámeros. Los complejos muy grandes constituyen un problema potencial para el desarrollo de enfermedad por inmunocomplejos. No obstante, incluso la molécula hexamérica mas grande de IGE y omalizumab solo tiene un peso molecular de aproximadamente 1000 kd. <sup>(234)</sup> El tamaño relativamente pequeño de los complejos trimericos y hexaméricos supone que estos deben eliminarse fácilmente del organismo. Con el predominio de los trimeros mas pequeños, los complejos se eliminan del organismo a través de la interacción de avides baja con los receptores  $F_{C\chi}$  de leucocitos y el sistema retículoendotelial. <sup>(234)</sup> Esta vía de depuración de IGG es mas lenta que la depuración rápida de IGE, lo que proporciona una vida media terminal de omalizumab de aproximadamente tres semanas.

Los complejos de omalizumab/IGE no pueden unirse a los receptores de IGE, por lo tanto, carecen de la actividad biológica de IGE. <sup>(234)</sup>

En los estudios clínicos realizados hasta la fecha, con la administración de omalizumab durante un año, no se han observado efectos adversos que sugieran la ocurrencia de inmunocomplejos grandes que son difíciles de eliminar.

#### **8.7.10 Eficacia Clínica en el Asma Severa**

En pacientes tratados con omalizumab durante cincuenta y seis semanas se advierte reducción de las respuestas asmáticas inmediatas y tardías. En estos estudios se observó que omalizumab indujo la reducción de eosinófilos en el esputo inducido, así como una disminución de las células que expresan receptores de alta afinidad para IGE, eosinófilos y mastocitos en la submucosa. <sup>(235)</sup>

Desde el punto de vista clínico, omalizumab ha demostrado ser eficaz en niños y adultos con asma moderada a severa que recibían corticoides inhalados, mejorando significativamente el registro de síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida con cuestionarios validados. <sup>(236,237)</sup> La administración de omalizumab a largo plazo ha demostrado que posee un alto perfil de tolerabilidad y seguridad. <sup>(238)</sup> Uno de los aspectos mas desta-

cados del empleo de omalizumab es la significativa disminución de las exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma severa persistente, con significativa disminución de la necesidad de medicación de rescate.<sup>(239)</sup> La disminución de las exacerbaciones se ha evidenciado aún en las fases de reducción de las dosis de esteroides hasta más del 50%.

GINA ha redefinido la clasificación de severidad no solo considerando los síntomas y la función pulmonar aisladamente, sino también teniendo en cuenta la medicación recibida.<sup>(240)</sup>

Pese a la incorporación de la combinación de corticoides inhalados + agonistas B<sub>2</sub> adrenérgicos de larga duración, un grupo mayor al 20% de pacientes no logra tener adecuado control de síntomas.<sup>(241)</sup> Recientemente se ha publicado un estudio en el que se utilizó omalizumab en pacientes con asma persistente severa con exacerbaciones importantes en el último año e inadecuadamente controlada con esta combinación de corticoides inhalados + agonistas B<sub>2</sub> adrenérgicos de larga duración (con dosis de corticoides inhalados > 1000 mcg). Los pacientes que recibieron omalizumab tuvieron significativa disminución de las exacerbaciones, con reducción de visitas a salas de guardia por asma y mejoría de la calidad de vida.<sup>(210)</sup>

Los pacientes con rinitis concomitante suelen experimentar un asma más severo, toda vez que refieren peores desenlaces de los síntomas asmáticos.<sup>(242)</sup> En un grupo seleccionado de pacientes con asma y rinitis persistente se pudo encontrar que omalizumab mejoró los síntomas de rinitis y, adicionalmente, se evidenció una reducción de los síntomas asmáticos y de las visitas no programadas.<sup>(210)</sup>

Un análisis de la suma de siete estudios que incluyeron 4308 pacientes con asma severa persistente (2511 fueron tratados con omalizumab) demostró significativa reducción en el número de visitas a salas de emergencia, hospitalizaciones y visitas no programadas en los pacientes que recibían omalizumab.<sup>(210)</sup>

Todas estas evidencias han permitido establecer que omalizumab es altamente eficaz como medicación adicional en pacientes con asma severa persistente no controlada a pesar de recibir dosis altas de corticoides inhalatorios solos o en combinación con agonis-

tas B<sub>2</sub> de larga duración. Omalizumab ha sido aprobado para su uso clínico en Estados Unidos, Europa, Argentina, Chile y Brasil, entre otros países para el manejo de pacientes con asma alérgica persistente severa refractaria a la medicación habitual, y asma como una opción eficaz, segura y bien tolerada para el tratamiento de estos pacientes. Omalizumab puede ser administrada solamente a pacientes cuya IGE sérica se encuentra entre 30 y 700 UI/ml y un peso entre 30 y 150 kg de acuerdo con una tabla preestablecida.<sup>(210)</sup>

Nivel basal de IgE (UI/ml)	Peso corporal (kg)																	
	> 20-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150									
> 30-100	Ver figura 7.1																	
> 100-200																	225	300
> 200-300														225	225	225	300	375
> 300-400												225	225	225	300	300		
> 400-500											225	225	300	300	375	375		
> 500-600											225	300	300	375				
> 600-700										225	225	300	375					
NO ADMINISTRAR																		
Dosis en mg																		

Tabla N° 1: Administración cada dos semanas: dosis (mg) de Xolair administradas mediante inyección s.c. cada 2 semanas para adultos y adolescentes (mayores 12 años de edad inclusive) con asma alérgica persistente severa.

Nivel basal de IgE (UI/ml)	Dosis total (mg) durante 28 días									
	Peso corporal (kg)									
	> 20-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150	
> 30-100	150	150	150	150	150	150	150	300	300	Cada 4 semanas
> 100-200	150	150	300	300	300	300	300	225	300	Cada 2 semanas
> 200-300	150	300	300	300	225	225	225	300	375	
> 300-400	300	300	225	225	225	300	300			
> 400-500	300	225	225	300	300	375	375			
> 500-600	300	225	300	300	375					
> 600-700	225	225	300	375						
NO ADMINISTRAR										

Tabla N° 2: Dosificación personalizada de Xolair para el asma en adolescentes y adultos

Nivel basal de IgE (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	> 20-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150	
> 30-100	150	150	150	150	150	150	150	300	300	
> 100-200	150	150	300	300	300	300	300	Ver figura 7.2		
> 200-300	150	300	300	300						
> 300-400	300	300								
> 400-500	300									
> 500-600	300									
> 600-700										
Dosis en mg										

Tabla N° 3: Administración cada cuatro semanas: dosis (mg) de Xolair administradas mediante inyección s.c. cada 4 semanas para adultos y adolescentes (mayores 12 años de edad inclusive) con asma alérgica persistente severa.

La respuesta terapéutica pico de omalizumab se alcanza a las doce a dieciséis semanas de tratamiento, dado que solo dos tercios de los pacientes responde al omalizumab, sería necesario hacer una evaluación mas allá de las dieciséis semanas de tratamiento. Como en otras enfermedades, existe la necesidad de saber si existe estados de respondedor y no respondedor, con el fin de desarrollar un test sencillo que pueda predecir cuales son los pacientes que pueden mejorarse con este tratamiento. <sup>(243)</sup>

### 8.7.11 Seguridad Clínica

Omalizumab ha demostrado un excelente perfil de seguridad y tolerancia en estudios clínicos que incluyeron a mas de 7500 pacientes adultos y adolescentes con asma, rinitis o condiciones relacionadas. La frecuencia y naturaleza de los efectos adversos fueron similares en los grupos de tratamiento con omalizumab y control. Los efectos adversos por lo general fueron leves a moderados en seguridad y tuvieron una breve duración. No existe evidencia de mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, enfermedad por inmunocomplejos, cáncer o infección por geohelminthos. <sup>(234)</sup>

### 8.7.12 Macrolidos

Los macrólidos son una clase de antibióticos aislados a partir del streptomycetes desde hace ya mas de 50 años, extensivamente usados para el tratamiento de infecciones respiratorias. Un creciente número de estudios experimentales y evidencias clínicas indican que el empleo prolongado y a dosis bajas (sub-antimicrobianas) de estos macrolidos, tales como triacetiloleandomicina (TAO), eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina, es capaz de inducir efectos inmunomodulatorios independientes de su actividad antiinfecciosa.<sup>(210)</sup>

En tal sentido, se han propuesto los siguientes mecanismos de acción:

- ✓ Aumento de la biodisponibilidad de los corticoides (metilprednisolona) al modificar el metabolismo hepático por medio del citocromo p450, lo que permite disminuir la dosis.
- ✓ Inhibición de la proliferación de las células mononucleares en sangre periférica por disminución de la secreción de GM-CSF.
- ✓ Interferencia en la producción de citoquinas IL<sub>8</sub>, TNF $\alpha$ .
- ✓ Disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos.
- ✓ Disminución de la secreción de rantes.

La TAO es el macrolido que mas se ha utilizado para el tratamiento del asma de difícil control, pero los resultados a la fecha (grado de evidencia B) no permiten justificar su uso en pacientes con asma de difícil control.

Por otra parte, TAO ha sido retirada del mercado farmacéutico por serios efectos adversos, que incluyen disfunción hepática, hepatitis colestásica, náuseas, vómitos y diarreas.<sup>(210)</sup>

## **9. CONCLUSIÓN**

El reconocimiento de que existe un número importante de pacientes cuya asma no tiene un control adecuado con los tratamientos convencionales revela una necesidad clínica no satisfecha en esta enfermedad. Con la tendencia creciente actual que tiene el asma infantil, se puede esperar el aumento del asma grave en los adultos.

Los autores sostienen que el diagnóstico precoz y la subclasificación de los fenotipos del asma pueden lograr un diagnóstico más correcto y dirigir las intervenciones preventivas y terapéuticas en forma más adecuada y específica. La aplicación de tecnologías genéticas, farmacogenéticas y proteómicas para identificar los biomarcadores importantes de asma grave permitirá la implementación de estrategias preventivas y terapéuticas personalizadas para cubrir las necesidades individuales de los pacientes. <sup>(243)</sup>

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. WENZEL Sally. “The Phenotypes of Severe Asthma: evidence for heterogeneity of the disease – up to date”. 2006
2. LIU A., BRUGMAN S., Schaeffon E., et al. “Reduced Lung Elasticity May Characterize Children with Severe Asthma (abstract)”. Am Rev Respir Dis 1990; 141: a 906.
3. WENZEL S., SCHWARTZ LB, LANGMACK E., et al: “Evidence that severe Asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics”. Am J Respir Crit Med 1999; 160:1001.
4. WOOLCOCK A., SALOME C., YAN K.: “The shape of the dose – response curve to histamine in asthma and normal subjects”. Am Rev Respir Dis 1984; 130:71.
5. WIGGS BR., BOSKEN C., PARO PD, et al: “A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease”. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1251.
6. WENZEL S., SZEFLER SJ., LEUNG DY, et al: “Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids”. Am J Respir Crit Med 1997; 156:737.
7. LOUIS R, LAU L., BRON A., et al: “The relationship between airways inflammation and asthma severity”. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:9.
8. CHU H., HALLIDAY J., MARTIN R., et al: “Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from Milder forms of the disease”. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:1936.
9. SHER E., LEUNG DY., SURS W.: “Steroid resistant asthma cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy”. J Clin Invest 1994; 93:33

10. ADCOCK IM., LANE SJ., BROWN C., et al: "Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid resistant asthma". J Immunol 1995; 154: 3500.
11. "Global Initiative for Asthma". Page 2. 2006.
12. LOPEZ – VIÑA A., AGÜERO – BALBIN R., ALLER – ALVAREZ JL., et al.: "Normativa para el control del asma difícil". Arch bronconeumología 2005;41:513-523.
13. WENZEL Sally. "The Phenotypes of Severe Asthma: evidence for heterogeneity of the distase – up to date". 2006
14. AYROS JG., MILES JF., BANA PJ.: "Brittle asthma thorax" 1998; 53:315.
15. GIBBS R., MIRANDA C., WENZEL S.: "Initial demographic information from an extensive data base of severe Steroid dependent asthmatics studied at Nacional Jewish". Am J Rev Respir Crit Care Med 2002; 165:A119.
16. MIRANDA T., STRAUD MS., TRUDVAN JB., FISHON SF., WENZEL S.: "Severe asthmatics (SA) with late onset disease (LOD) have greater eosinophilic inflammation, airway obstruction and are less steroid responsive than early onset disease (EOD)". Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:A856.
17. "Clinical & Experimental Allergy". Volume 33, Issue 12, Page 1625. December 2003.
18. ADELMAN DC., CASALE TB., CORREN J.: "Manual de alergia e inmunología". 4º edición 2005.
19. LIU A., BRUGMAN S., SCHARFFON E., et al: "Reduced lung elasticity may characterize children with severe asthma". (abstract). Am Rev Respir Dis 1990; 141: A906.

20. WENZEL S., SCHWARTZ LB., LANGMACK EL., et al: "Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics". *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001.
21. WOOLCOCK A., SALOME C., YAN K.: "The shape of the dose response curve to histamine in asthma and normal subjects". *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:71.
22. WIGGS BR., BOSKEN C., PARE PD., et al: "A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease". *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1251.
23. BURROWS B., MARTINEZ FD., HALONEN M., BARBEE RA., CLINE MG.: "Association of asthma with serum IGE levels and skin – test reactivity to allergens". *N Eng J Med* 1989; 320:271-277.
24. VARRER AE., LEMANSKE RF Jr.: "The early and late response to allergen". In BUSSE WW., HOLGATE ST., *EDS Asthma and Rhinitis*. 2nd ed. London: Blackwell Science, 2000; 1272-85.
25. NOAH TL., BECKER S.: "Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus". *Clin immunol.* 2000; 97:43-49.
26. WILLS – KARP M., LUYIMBAZI J., XV X., et al: "Interleukin-13: central mediator of allergic asthma". *Science* 1998; 282:2258-2261.
27. BACHARIER LB., JABARA H., GEHA RS.: "Molecular mechanisms of immunoglobulin E regulation". *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115:257-269.
28. BUSSE WW., LEMANSKO RF.: "Asthma". *N E J M.* Feb 2001; volumen 344:350-362.
29. SIRAGANIAN RP.: "Biochemical events in basophil or mast cell activation and mediator release". In: MIDDLETON EJr., READCE E., ADKINSON NF., YUN-

- GINGER JW., BUSSE WW., Ede Allergy: Principles & Practics. 5th Ed Vol 1. St Louis. Mosby – Year Book. 1998:204-27.
30. GALLI SJ.: “Complexity and redundancy in the pathogenesis of asthma: reassessing the roles of mast cells and T cells”. J Exp Med 1997; 186: 343-347.
  31. LANE SJ., LEE TH.: “Mast cell effector mechanism”. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98:s67-s72.
  32. CLARK JM., ABRAHAM WM., FISHMAN CE., et al: “Tryptase inhibitors block allergen – induced airway and inflammatory response in allergic sheep”. Am J Respin Crit Care Med 1995; 152: 2076-2083.
  33. BALZAR S., WEI CHU H., STRAND M., WENZEL S.: “Relationship of small airway chimase – positive mast cells and lung function in severe asthma”. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:431-439.
  34. BRANDENBURG AH., VAN BEEK R., MOLL HA., OSTERHAUS ADME., CLAAS ECJ.: “g proteína variation in respiratory Sinsytial virus Group A does not correlate with clinical severity”. J Clin Microbiol 2000; 38:3849-3852.
  35. PETERS SP., ZANGRILLI JG., FISH JE. “Late phase allergic reactions”. In: MIDDLETON EJr., REED CE., ELLS EF., ADKINSON NF Jr., YUNGINGER JW., BUSSE WW., EDS. Allergy: principles & practice. 5th Ed Vol 1. St Louis. Mosby – Yonse Book. 1998:342-55.
  36. SANDERSON CJ.: “Interleukin-5, eosinophils, and disease”. Blood. 1992; 79:3101-3109.
  37. ROTHEMBERG ME.: “Eosinophils”. N Eng J Med 1998; 338:1592-1600.
  38. SEDGWICK JB., CALHOUN WJ., GLEICH GJ., et al: “Inmediate and late airway respnse of allergic rhinitis patients to segmental antigen Challenge: characterization of eosinophil and mast cell mediators”. Am Rev Respir Dis 1988; 144:1274-1281.

39. BOCHNER BS.: "Cellular adhesion and its antagonism". *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100:581-585
40. WARDLAW A.: "Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma = a multistep paradigm". *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 109:917-926.
41. NAGATA M., SEDWICK JB., BUSSE WW.: "Eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule – 1 activates superoxide anion generation". *J Immunol* 1998; 155:2194-2202.
42. YAMAMOTO H., SEDWICK JB., BUSSE WW.: "Differential regulation of eosinophil adhesion and transmigration by pulmonary microvascular endothelial cells". *J Immunol* 1998; 161:971-977.
43. HAMID QA., MINSHALL EM.: "Molecular pathology of chronic disease. A lower airway disease". *J Allergy Clin Immunol* 2000; 150:20-36.
44. WENZEL SE., SCHWARTZ LB., LANGMACK EL., et al.: "Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics". *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001-8.
45. CHU HW., BALZAR S., WESTCOTT J., et al.: "Expression and activation of 15-lipoxygenase pathway in severe asthma: relationship to eosinophilic phenotype and collagen deposition". *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1558-65.
46. MIRANDA T., BUSACKER A., SCHMAUN LR., WENZEL S.: "Severe asthmatics with early onset disease (EOD) are more likely to be atopic, response to allergic triggers and have a family history of asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A116.
47. "The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma". *Eur Respir.* 2003;22:470-7.

48. WENZEL S.: "Clinical & experimental Allergy mechanisms of severe asthma". Volume 33 Issue 12 Page 1622-1628. December 2003.
49. AZZAW M., BRADLEY B., JEFFERY PK., et al.: "Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsias in stable atopic asthma". Am Rev Respir Dis 1990; 142:1407-1413.
50. NAKAMURA Y., GHAFAR O., OLIVENSTEIN R., et al: "Gene expresión of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma". J Allergy Clin Immunol 1999; 130:215-222.
51. WALKER C., BAVER W., BRAUN RK., et al.: "Activated T cells and citokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilis". Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1038-1048.
52. WENZEL S., SZEFLER SJ., LEUNG DY., et al.: "Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids". Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:737.
53. LOUS R., LAU LC., BRON AO., et al: "The relationship between airways inflammation and asthma severity". Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:9.
54. WENZEL Sally. "The Phenotypes of Severe Asthma: evidence for heterogeneity of the distase – up to date". 2006
55. NICKEL R., BECK LA., STELLATO C., SCHLEIMER RP.: "Chemokines and allergic disease". J Allergy Clin Immunol 1999; 104:723-742.
56. LUSTER AD.: "Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation". N Eng J Med 1998; 338:436-445.
57. WENZEL S., SZEFLER SJ., LEUNG DYM., SLOAN SI., REX MD., MARTIN RJ.: "Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high date glucocorticoids". Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 737-43.

58. JATAKANON A., VASUF C., MAZIAK W., LIM S., CHUNG KF., BARNES PJ.: "Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1532-9.
59. LOUIS R., LAU LCK, BRON AO., ROLDAAN AC., RADERMECKON M., DJUKANOVI R.: "Relationship between airways inflammation and asthma severity". *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9-16.
60. JENSEN SP., LYNCH DA., BROWN KK., WENZEL S., NEWELL JD.: "High – resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans". *Clin Radiol* 2002; 57:1078-85.
61. COX G: "Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. separation of survival and activation outcomes". *Am Assoc Immunologists* 1995; 154:4719-28.
62. VAILLANT B., CHIARAMONTE MG., CHEEVER AW., SOLOWAY PD., WYNN TA.: "Resolution of hepatic fibrosis and extracellular matrix genes by the th response: new insight into the role of tissue inhibitions of matrix metalloproteinase". *J Immunol* 2001; 167:7017-26.
63. WENZEL S., BALZAR S., CUNDALL M., CHU HW.: "Subepithelial Basement membrane immunoreactivity for matrix metalloproteinase 9: association with asthma severity, neutrophilic inflammation, and wound repair". *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1345-52.
64. LANGE P., PARNER J., VESTBO J., SCHONOHR P., JENSEN G.: "a 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma". *N ENG J Med* 1998; 339:1194-1200.
65. REDINGTON AE., HOWARTH PH. "Airway wall remodeling in asthma". *Thorax* 1997; 52:310-312.

66. AGENTOFT L., PEDENSON S.: "Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children". *Respir Med* 1994; 88: 373-381.
67. HAAHTELA T., JARVINEN M., KAVA T., et al.: "Comparision of a B<sub>2</sub>-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma". *N Eng J Med* 1991; 325:388-392.
68. SELROOS O., PIETINALHO A., LOFROOS A-B., RISKKA H.: "Effects of early us late intervention with inhaled costicosteroids in asthma". *Chest* 1995; 108:1228-1234.
69. KUWANO K., BOSKEN C., PARE PD., BAI TR., WIGGS BR., HOGG JC.: "Small airway dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary dis-tase". *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-1225.
70. DUNNILL MS., MASSARELLA GR., ANDERSON JA.: "A comparison of the quantitative anathomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmatics, in chronic bronchitis, and in emphysema". *Thorax* 1969; 24:176-179.
71. HOSSAIN S.: "Quantitative measurement of bronchial muscle in man with asthma". *Am Rev Resir Dis* 1973; 107:99-109.
72. PAGANIN F., SENETOME E., CHAVEZ P., et al: "Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology". *Am J Respir Crit Ca-re Med* 1996; 153:110-114.
73. MINSHALL EM., HOGG JC., HAMID YA.: "Citokines M Rna expresión in asthma is not restricted to the large airways". *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:386-90.
74. WENZEL S.: "Severe / fatal asthma". *Chest* 2003; 123:405-105.

75. WENZEL S., BARNES S., WESTCOTT J., et al.: "TGF-Beta + IL<sub>13</sub> increases eotaxin in a cell and mediator specific manner associated with increases in procollagen". *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:A730.
76. WENZEL S., TRUDEAU JB., BARNES S., et al.: "TGF – Beta and IL<sub>13</sub> synergistically increase eotaxin -1 production in human airway fibroblasts". *J Immunol* 2002; 169:4613-9.
77. TAKEYAMA K., FAHY JV., NADEL JA.: "Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi". *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 511-6.
78. CHU HW., BALZAR S., TILSTRA JA., WENZEL S.: "TGF – Beta 2 expression in bronchial epithelium is increased and associated with goblet cell metaplastia in asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A45.
79. SHORE S.: "Airway smooth muscle in asthma – not just more of the same". *New Eng Jour.* Vol 531-532. August 5, 2004. Number 6.
80. JAMES AL., PARE PD., HOGG JC.: "The mechanics of airway narrowing in asthma". *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:242-6.
81. BOUSQUET J., LACOSTE J-Y., CHAVEZ P., VIC P., GODARD P., FRANCOIS BERNARD M.: "Bronchial elastic fibers in normal subjects and asthmatic patients". *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1648-54.
82. MAUAD T., XAVIER ACG., SALDIVA PHN., DOLHNIKOFF M.: "Elastosis and fragmentation of fibers of the elastics system in fatal asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 1990; 160:968-75.
83. VIGNOLA AM., RICCOBONO L., MIRABELLA A., et al.: "Sputum metalloproteinase – 9 / tissue inhibitor of metalloproteinase – 1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis". *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1945-50.

84. LEMJABBAN H., GOSSET P., LAMBLIN C., et al.: “Contribution of 92 kDa gelatinase / type IV collagenase in bronchial inflammation during status asthmaticus”. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1298-307.
85. CARROLL NG., ELLIOT J., MORTON AL., JAMES AL.: “The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma”. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:405-10.
86. CARROLL NG., MUTAVDZIC S., JAMES AL.: “Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects”. *Eur Respir J* 2002; 19:879-85.
87. KRAFT M., DJUKANOVIC R., WILSON S., HOLGATE ST., MARTIN R.: “Alveolar tissue inflammation in asthma”. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1505-10.
88. BALZAR S., WENZEL S., CHU HW.: “Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma”. *Eur Respir J* 2002; 20:254-9.
89. BALZAR S., CHU HU., STRAUD MS., WENZEL S.: “Chymase positive mast cells in distal airways of severe asthma: positive correlation with lung function”. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A71.
90. SCHOONOWN K., BARNES SM., TRUDEAU JB., TILSTRA JA., WENZEL S.: “The inflammatory / fibrotic phenotype of proximal airway fibroblasts differs from that of distal lung fibroblasts”. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A958.
91. LEACH CL., DAVIDSON PJ., BOUDREAU RJ.: “Improved airway targeting with the CFC-free HFA – beclomethasone”. *Eur Respir J* 1998; 12:1346-53.
92. WC MOORE., PETERS SP.: “Journal of clinical immunology”. Vol 117. Issue 3. page 487-494. March 2006.
93. BOUSQUET J., BOUSQUET PJ., GODARD P., DAVID JP.: “The public Health implications of asthma”. *Bull World Health organ.* 2005; 83:548-554.

94. MANNINO DM., HOMA DM., AKIMBAMI LJ., MOORMAN JE., GWYNNEC, REDD SC.: "Surveillance for asthma united states". 1980-1999. MMWR SURVEILL SUMM. 2002; 51:1-13.
95. "Trends in asthma morbidity and mortality. American lung association. Epidemiology & statistics unit. Research and program services". May 2005. available At: [www.lungusa.org](http://www.lungusa.org) accessed december 1, 2005.
96. "National asthma education and prevention program expert pane report 2: guidelines for the diagnostics and Management of asthma. Bethesda (MD): National institutes of Health, National Heart, lung, and blood institute". 1997; #97-4051.
97. "National asthma education and prevention program expert panel report 2: guidelines for the diagnostics and Management of asthma. Update on selected topics". J Allergy Clin Immunol. 2002; 110:S141-S219.
98. "Global initiative for asthma. Global strategy for asthma Management and prevention. Bethesda (MD): National institutes of health, National Heart, lung, and blood institute". 1995; #95-3659.
99. GODARD P., CHANEZ P., SIVAUDIN L., NICOLOYANNIS N., DUW G.: "Costs of asthma are correlated with severity". Eur Respir J. 2002; 19:61-67.
100. ANTONICELLI L., BUCCA L., NERI M., DE BENEDETTO F., SABBATINI P., BONIFAZI F., et al.: "Asthma severity and medical resource utilization". Eur Respir J. 2004; 23:723-729.
101. CISTEMUAS MG., BLANC PD., YEN IH., KATZ PP., EDMIST G., EISON MD., et al.: "A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma". J Allergy Clin Immunol. 2003; 111:1212-1218.
102. SERRA-BATLLES J., PLAZA V., MOREJON E., COMELLA A., BRUGUES J.: "Costs of asthma according to the degree of severity". Eur Respir J. 1998; 12:1322-1326.

103. COLICE GL.: "Categorizing asthma severity: an overview of nacional guide-lines". Clin Med Res 2004; 2:155-163.
104. BACHARIER LB., STRUNK RC., MAUGER D., WHITE D., LEMASKE RF., SORKNESS CA.: "Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms medication use and lung function". Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:426-432.
105. TEETER JG., BLEECKEN ER.: "Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics". Chest 1998; 113:272-277.
106. BOULET LP., PHILLIPS R., O'BYRN P., BECKER A.: "Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines". Can Respir J 2002; 9:417-423.
107. WOLFENDEN LL., DIETTE GB., KRISHNAN JA., SKINNER EA., STEINWACHS DM., WU AW.: "Lower physician estimate of underlying asthma severity leads to undertreatment". Arch Intern Med. 2003; 163:231-236.
108. MILLER MK., JOHNSON C., MILLER DP., DENIZ Y., BLEECKER ER., WENZEL S.: "For the TENOR study Group. Severity assesment in asthma: an evolving concept". J Allergy Clin Immunol 2005; 116:990-995.
109. "Proceedings of the ATS Workshops on refractory asthma: current understanding, recomendations, and unanswered questions". Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2341-2351.
110. DIETTE GB., KRISHNAN JA., WOLFENDEN LL., SKINNER EZ., STEINWACHS DM., WV AW.: "Relationship of physician estimate of underlying asthma severity to asthma outcomes". Ann Allergy asthma inmunol 2004; 93:546-552.
111. MOORE W., PETERS S.: "Severe asthma: an overview". The Journal of Allergy and Clinical Immunology". Vol 117, Issue 3, Page 487-494. March 2006.

112. LEUNG DY., SPAHN JD., SZEFLER SJ.: "Immunologic basis and management of steroid resistant asthma". *Allergy asthma proc.* 1999; 20:9-14.
113. NORMAN M., HEARING SD.: "Glucocorticoid resistance – what is known? *Curr opin pharmacol*". 2002; 2:723-729.
114. LANE SJ., LEE TH.: "Corticosteroid resistance in other disease states and tissues". *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (suppl): S62-S65.
115. ADCOCK IM., LANE SJ.: "Corticosteroid – insensitive asthma: molecular mechanisms". *J Endocrinol.* 2003; 178:347-355.
116. SCHACKE H., DOCKE WD., ASADULLAH K.: "Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids". *Pharmacol ther* 2002; 96:23-43.
117. "Global initiative for asthma. Global strategy for asthma Management and prevention". Bethesda (MD): National institutes of Health. 2002; NIH Publication N° 02-3659.
118. LEUNG DY., BLOOM JW.: "Update on glucocorticoid action and resistance". *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:3-22.
119. TEN BA., STERK P., MASCLEE AA., SPINHOVEN P., SCHMIDT JT., ZWINDERMAN AH., et al.: "Risk factors of frequent exacerbations in difficult to treat asthma". *Eur Respir J.* 2005; 26:812-818.
120. RABE KF., ADACHI M., LAI CK., SORIANO JB., VERMEIRE PA., WEISS KB., et al.: "World wide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys". *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:40-47.
121. CHUNG KF., GODARD P., ADELROTH E., AYRES J., BARNES P., et al.: "Difficult therapy resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find

- novel therapies”. Ers task force on difficult therapy resistant asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999; 13:1198-1208.
122. “Proceedings of the ATS Workshops on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions”. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.
  123. BUMBACEA D., CAMPBELL D., NEUJEN L., CARR D., BARROS PJ., ROBINSON D., et al.: “Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma”. *Eur Respir J.* 2004; 24:122-128.
  124. ROBINSON DS., CAMPBELL D., DURHAM SR., PFEFFER J., BARNES PJ., CHUNG KF.: “Systematic assessment of difficult to treat asthma”. *Eur Respir J.* 2003; 22:478-483.
  125. SILKOFF PE., LENT AM., BUSACKER AA., KATIAL RK., BALZAR S., STRAND M., et al.: “Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma”. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 1249-1255.
  126. TEN BA., ZWINDERMAN AH., STERK PJ., RABE KF., BELE H.: “Refractory eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids”. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:601-605.
  127. KAZUHIRO ITO., CHUNG K., ADCOCK IM.: “Update on glucocorticoid action and resistance”. *The Journal of Allergy and clinical immunology.* Vol 117, Issue 3, Page 522-543. (March 2006)
  128. BARNES PJ., ADCOCK IM.: “How do corticosteroids work in asthma?” *Ann Immun med* 2003; 139:359-370.
  129. BARNES PJ., GREENING AP., CROMPTON GK.: “Glucocorticoid resistance in asthma”. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S125-S140.

130. DOLAN CM., FRAHEN KE., BLEECKER ER., BORISH L., CHIPPS B., HAYDEN ML., et al.: "Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regiment (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult to treat asthma". *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 32-39.
131. MILLER MK., JOHNSON C., MILLER DP., DENIZ Y., BLEECKER ER., WENZEL S.: "Severity assessment in asthma: an evolving concept". *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 990-995.
132. CORRIGAN CJ.: "Asthma refractory to glucocorticoids: the role of newer immunosuppressants". *Am J Respir Med.* 2002; 1: 47-54.
133. ECKSTEIN JW., FUNG J.: "A new class of ciclosporin analogues for the treatment of asthma". *Expert Opin Investig Drugs.* 2003; 12:647-653.
134. "The ENFUMOSA cross sectional. European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma". European network for understanding of severe asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22:470-477.
135. WENZEL S., SCHWARTZ LB., LANGMACK EL., HALLIDAY JL., TRUDEAU JB., GIBBS RL., et al.: "Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics". *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001-1008.
136. FLOOD – PAGE P., MENZIES – GOW A., PHIPPS S., YING S., WANGOO A., LUDWIG MS., et al.: "Anti IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial Basement membrane of mild atopic asthmatics". *J Clin Invest* 2003; 112: 1029-1036.
137. LEUNG DY., MARTIN RJ., SZEFLER S., SHER ER., YING S., KAY AB., et al.: "Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid resistant asthma". *J Exp Med.* 1995; 181: 33-40.

138. CHAKIR J., HAMID Q., BOSSE M., BOULET LP., LAVIOLETTE M.: "Bronchial inflammation in corticosteroid sensitive and corticosteroid resistant asthma at baseline and on oral corticosteroid treatment". *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 578-582.
139. LAZAAR AL., PANETTIERI RA.: "Is airway remodeling clinically relevant in asthma". *Am J Med* 2003; 115: 652-659.
140. VONK JM., JONGEPIER H., PANHUYSEN CL., SCHOUTEN JP., BLEECKER ER., POSTMA DS.: "Risk factors associated with the presence of irreversible airway limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up". *Thorax* 2003; 58: 322-327.
141. MALCHOFF DM., BRUFISKY A., REARDON G., MCDERMOTT P., JAVIER EC., BONGH CH., et al.: "A mutation on the glucocorticoid receptor in primary cortisol resistance". *J Clin Invest* 1993; 91: 1918-1925.
142. LANE SJ., ATKINSON BD., SWAMINTHAN R., LEE TH.: "Hypothalamic Pituitary adrenal axis in corticosteroid resistant bronchial asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 557-560.
143. LANE SJ., ARM JP., STAYNOU DZ., LEE TH.: "Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor C DNA in glucocorticoid resistant bronchial asthma". *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 42-48.
144. SZEFLER SJ., LEUNG DY.: "Glucocorticoid resistant asthma: pathogenesis and clinical implications for Management". *Eur Respir J* 1987; 10: 1640-1647.
145. SHER ER., LEUNG DY., SURS W., KAM JC., ZIEG G., KAMADA AK., et al.: "Steroid resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy". *J Clin Invest* 1994; 93: 33-39.
146. IRUSEN E., MATHEWS JG., TAKAHASHI A., BARNES PJ., CHUNG KF., ADCOCK IM.: "P38 mitogen activated protein kinase induced glucocorticoid re-

- ceptor phosphorylation reduces ITS activity: role in steroid insensitive asthma". *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 649-657.
147. CHO YJ., LEE KE.: "Decreased glucocorticoid binding affinity to glucocorticoid receptor is important in the poor response to steroid therapy of older aged patients with severe bronchial asthma". *Allergy asthma proc.* 2003; 24: 353-358.
  148. TORREGO A., PUJOL SL., ROCA – FERRER J., MUILOL J., XAUBET A., PICADO C.: "Glucocorticoid receptor isoforms alpha and beta in in Vitro cytokine - induced glucocorticoid insensitivity". *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 420-425.
  149. GAGLIARDO R., CHANEZ P., VIGNOLA AM., BOUSQUET J., VACHIER I., GODARD P., et.al.: "Glucocorticoid receptor alpha and beta in glucocorticoid dependent asthma". *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 7-13.
  150. STRICKLAND I., KISICH K., HAUK PJ., VOTTERO A., CHOUSOS GP., KLEMN DJ., et al.: "High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids". *J Exp Med.* 2001; 193: 585-593.
  151. SOUSA AL., LANE SJ., CIADLOWSKI JA., STAYNOV DZ., LEE TH.: "Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform". *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 843-950.
  152. GOLEVA E., LI LB., EVES PT., STRAND MJ., MARTIN RJ., LEUNG DY.: "Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid insensitive asthma". *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; Epub ahead of print.
  153. SAVORY JG., HSU B., LAQUIAR IR., GIFFIN W., REICH T., HACHE RJ., et al.: "Discrimination between NL1 and NL2 mediated nuclear localization of the glucocorticoid receptor". *Mol Cell Biol.* 1999; 19: 1025-1037.

154. ROGATSKY I., LOGAN SK., GARABEDIAN MJ.: "Antagonism of glucocorticoid receptor transcriptional activation by the C-JUN N-terminal kinase". *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 2050-2055.
155. MATHEWS JG., ITO K., BARNES PJ., ADCOCK IM.: "Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid resistant patients". *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 1100-1108.
156. LASA M., ABRAHAM SM., BOUCHERON C., SAKLATVALA J., CLARK AR.: "Dexamethasone causes sustained expression of mitogen activated protein kinase (MAPK) phosphatase 4 and phosphatase mediated inhibition of MAPK P38". *Mol Cell Biol*. 2002; 22: 7802-7811.
157. CLARK AR., LASA M.: "Crosstalk between glucocorticoids and mitogen activated protein kinase signalling pathways". *Curr Opin Pharmacol*. 2003; 3: 404-411.
158. ITOH K., ADACHI M., YASUI H., TAKEKAWA M., TANAKA H., IMAI K.: "Nuclear export of glucocorticoid receptor is enhanced by C-JUN N-terminal kinase mediated phosphorylation". *Mol Endocrinol*. 2002; 16: 2382-2392.
159. HAWRYLOWICZ C., RICHARDS D., LOKE TK., CORRIGAN C., LEE T.: "A defect in corticosteroid - induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid resistant asthmatic patients". *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 369-370.
160. XYSTRAKIS E., KUSAMAKAR S., BORWELL S., PEEK E., URRY Z., RICHARDS DF., et al.: "Reversing the defective induction of IL-10 secreting regulatory T cells in glucocorticoid resistant asthma patients". *J Clin Invest*. 2006; 116: 146-155.
161. TSITOURA DC., ROTHMAN PB.: "Enhancement of MEK/ERK signaling promotes glucocorticoid resistance in CD4(+) T cells". *J Clin Invest*. 2004; 113:619-627.

162. CHALMERS GW., MACLEOD KJ., LITTLE SD., THOMPSON LJ., MC SHARRY CP., THOMSON NC.: "Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatments in mild asthma". *Thorax*. 2002; 57:226-230.
163. CHAUDHURI R., LIVINGSTON E., MC MAHON AD., THOMSON L., BORLAND W., THOMSON NC.: "Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma". *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1308-1311.
164. OKAMATO K., TANAKA H., OGAWA H., MAKINO Y., EGUCHI H., HAYASHI S., et al.: "Redox dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor". *J Biol Chem*. 1999; 274: 10363-10371.
165. BARNES PJ., ITO K., ADCOCK IM.: "Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase". *Lancet*. 2004; 363: 731-733.
166. ITO K., HANAZAWA T., TOMITA K., BARNES PJ., ADCOCK IM.: "Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration". *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 315:240-245.
167. KHARITONOV SA., BARNES PJ.: "Nitric oxide, nitrotyrosine and nitric oxide modulations in asthma and chronic obstructive pulmonary disease". *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003; 3: 121-129.
168. KATSOUKLIS K., KONTAKIOTIS T., LEONARDO PAULOS I., KOTSOVILI A., LEGAKIS IN., PATAKAS D.: "Serum total antioxidant status in severe exacerbation of asthma: correlation with the severity of the disease". *J Asthma*. 2003; 40:847-854.
169. BARALDI E., GHIRO L., PIOVAN V., CARRARO S., CIABATTONI G., BARNES PJ., et al.: "Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma". *Chest*. 2003; 124:25-31.

170. ITO K., ITO M., ELLIOTT WM., COSIO B., CARAMONI G., KON OM., et al.: “Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease”. *N Eng J Med.* 2005; 352: 1967-1976.
171. ITO K., YAMANURA S., ESSILFIE – QUAYE S., COSIO B., ITO M., BARNES PJ., et al.: “Histone deacetylase 2 mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enhances NF-KB supresión”. *J Exp Med.* 2006; 203: 3-13.
172. WEISS ST., RABY BA.: “Asthma genetics 2003”. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: R83-R89.
173. COOKSON W., MOFFATT M.: “Making sense of asthma genes”. *N Eng J Med.* 2004; 351:1794-1796.
174. ZHANG Y., LEAVES NI., ANDERSON GG., PORTING CP., BROXHOLME J., HOLT R., et al.: “Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q 14 that influences immunoglobulin E levels and asthma”. *Nat Genet.* 2003; 34:181-186.
175. ALLEN M., HEINZMANN A., NOGUCHI E., ABECASIS G., BROXHOLME J., PONTING LP., et al.: “Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q 14”. *Nat Genet.* 2003; 35:258-263.
176. BELLATTATO C., ADCOCK IM., ITO K., CARAMORI G., CASOLARI P., CIACCIA A., et al.: “Rhinovirus infection reduces glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway epithelial cells”. *Eur Respir J.* 2003; 22(Suppl): 565.
177. BUSSE PJ., WANG JJ., HALM EA.: “Allergen sensitization evaluation and allergen avoidance education in an inner – city adult cohort with persistent asthma”. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 146-152.
178. HAUK PJ., WENZEL SE., TRUMBLE DE., SZEFLER SJ., LEUNG DY.: “Increased T cell receptor vbeta 8 + T cells in bronchoalveolar lavage fluid of subjects with poorly controlled asthma: a potencial role for microbial superantigens”. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 37-45.

179. KOTZIN BL., LEUNG DY., KAPPLER J., MARRACK P.: "Superantigens and their potential role in human disease". *ADV Immunol.* 1993; 54:99-166.
180. HAUK PJ., HAMID QA., CHROUSOS GP., LEUNG DY.: "Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCS by microbial superantigens". *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 782-787.
181. LI LB., GOLEVA E., HALL CF., OV LS., LEUNG DY.: "Superantigen induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen activated protein kinase kinase / extracellular signal regulated kinase (MEK-ERK) pathway". *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1059-1069.
182. WENZEL SE., SZEFLER SJ., LEUNG DY., SLOAN SI., REX MD., MARTIN RJ.: "Bronchoscopic evaluation of severe asthma persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids". *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 16: 737-743.
183. WALMSLEY SR., CADWALLADER KD., CHILUERS ER.: "The role of HIF-1 alpha in myeloid cell inflammation". *Trends Immunol.* 2005; 26: 434-439.
184. CAMPS M., RUCKLE T., JI H., ARDISSONE V., RINTELEN F., SHAW J., et al.: "Blockade of PI 3k gamma suppresses Joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis". *Nat Med.* 2005; 11:936-943.
185. ZHANG X., MOILANEN E., ADCOCK IM., LINDSAY MA., KANKAANRANTA H.: "Divergent effect of mometasone on human eosinophil and neutrophil apoptosis". *Life Sci.* 2002; 71:1523-1534.
186. BARNES PJ., WOOLCOCK AJ.: "Difficult asthma". *Eur Respir J.* 1998; 12:1209-1218.
187. ROBINSON DS., CAMPBELL DA., DURHAM SR., PFEFFER J., BARNES PJ., CHUNG KF.: "Systematic assessment of difficult to treat asthma". *Eur Respir J.* 2003; 22:478-483.

188. CHUNG KF., ADCOCK IM.: "Combination therapy of long acting beta 2 adrenoceptor agonists and corticosteroids for asthma". *Treat Respir*. 2004; 3:279-289.
189. NELSON HS.: "Combination therapy of long acting beta agonists and inhaled corticosteroids in the Management of chronic asthma". *Curr Allergy Astham Rep*. 2005; 5: 123-129.
190. KHARITONOV SA., BARNES PJ.: "Effects of corticosteroids on non invasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease". *Proc Am Thorax Soc*. 2004; 1: 191-199.
191. BRIGTHLING CE., GREEN RH., PAVORD ID.: "Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma". *Treat Respir Med*. 2005; 4: 309-316.
192. HOLGATE ST., CHUCHALIN AG., HEBERT J., LOTVALL J., PERSSON GB., CHUNG KF., et al.: "Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma". *Clin Exp Allergy*". 2004; 34: 632-638.
193. WAMBOLDT FS., SPAHN JD., KLINNERT MD., WAMBOLDT MZ., GAVIN LD., SZEFLER SJ., et al.: "Clinical outcomes of steroid insensitive asthma" *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 55-60.
194. LEDFORD D., APTER D., BRENNVER AM., RUBIN K., PRESSWOOD K., FRIERI M., et al.: "Osteoporosis in the corticosteroid treated patient with asthma". *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 353-362.
195. COVAR RA., LEUNG DY., MC CORMICK D., STEELMAN J., ZEITLER P., SPAHN JD.: "Risk factors associated with glucocorticoid induced adverse effects in children with severe asthma". *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 651-659.
196. MARTIN RJ., SZEFLER SJ., CHINCHILL VW., KRAFT M., DOLOVICH M., BOUSHEY HA., et al.: "Systemic effects comparisons of six inhaled corticosteroid preparations". *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 1377-1383.

197. SZEFLER S., ROHATAGI S., WILLIAMS J., LLOYD M., KUNDU S., BANERJ D.: "Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic pituitary adrenal axis function in patients with moderate to severe persistente asthma". *Chest*. 2005; 128: 1104-1114.
198. BARNES PJ.: "New drugs for asthma". *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3: 831-844.
199. KON OM., SIHRA BS., LOH LC., BARKANS J., COMPTON CH., BARNER NC., et al.: "The effects of an anti CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4(+) T cells in asthma". *Eur Respir J*. 2001; 18: 45-52.
200. CREED TJ., NORMAN MR., PROBERT CS., HARVEY RF., SHAW IS., SMITHSER J., et al.: "Basiliximab (anti CD25) in combination with steroids may be an effective new treatment for steroid resistant". *Ulcerative colitis Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 65-75.
201. MANNING AM., DAVIS RJ.: "Targeting JNK for therapeutic benefit: from junk to gold?". *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2: 554-565.
202. ADCOCK IM., CARAMORI G.: "Kinase targets and inhibitors for the treatment of airway inflammatory disease: the next generation of drugs for severe asthma and COPD?". *Biodrugs*. 2004; 18: 167-180.
203. HAKONARSON H., BJORNSDOTTIR VS., HALAPI G., BRADFIELD J., ZINK F., MOUY M., et al.: "Profiling of genes expressed in Peripherals blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients". *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 14789-14794.
204. SIZEMORE N., AGARWAL A., DAS K., LERNER N., SULAK M., RANI S., et al.: "Inhibitor of kappa B kinase is required to activate a subset of interferon gamma stimulated genes". *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 7994-7998.
205. PAWLICZAK R., LOGUN C., MADARA P., BANB J., SUFFREDINI AF., MUNSON PJ., et al.: "Influence of IFN-gamma on gene expression in normal

- human bronchial epithelial cells: modulation of IFN-gamma effects by dexamethasone". *Physiol Genomics*. 2005; 23: 28-45.
206. TURLAIS F., HARDCASTLE D., ROWLANDS M., NEWBATT Y., BANNISTER A., KAUZARIDES T., et al.: "High throughput screening for identification of small molecule inhibitors of histone acetyltransferases using scintillating microplates (flashplate)". *Anal Biochem*. 2001; 298: 62-68.
207. ITO K., CARAMORI G., COSIO B., CHUNG KF., ADCOCK IM., et al.: "Molecular mechanism of action of theophylline: induction histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression". *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 8921-8926.
208. JAYARAM L., DUONG M., PIZZICHINI MM., PIZZICHINI E., KAMADA D., EFTHIMIADIS A., et al.: "Failure of montelukast to reduce sputum eosinophilia in high dose corticosteroid dependent asthma". *Eur Respir J*. 2005; 25: 41-46.
209. WENZEL S.: "Congreso de la American Thoracic Society". San Diego. Estados Unidos. 2006.
210. *Archivos de alergia e inmunología clínica*. Vol 37. Suplem 1. Año 2006.
211. THOMSON NC., CHAUDHURI R., LIVINGSTON E.: "Asthma and cigarette smoking". *Eur Respir J*. 2004; 24: 822-33.
212. ROME LA., LIPPMAN ML., DLASEY WC.: "Prevalence of cocaine use and impact on asthma exacerbation in an urban population". *Chest*. 2000; 117: 1324-1329.
213. EISNER MD., KATZ PP., LACTAO G., et al.: "Impact of depressive symptoms in adult asthma outcomes". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 99: 566-74.
214. MORGAN WJ., CRAIN EF., GRUCHALLA RS., et al.: "Results of a home based environmental intervention in urban children with asthma". *N Eng J med*. 2004; 351: 1068-80.

215. "British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the Management of Asthma". 2005.
216. TOSCA MA., COSENTINO C., PALLESTRINI E., et al: "Improvement of clinical and immunopathological parameters in asthmatics childrens treated for concomitant rhinosinusitis". *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 71-8.
217. BENDER B., RAND C.: "Medication non adherence and asthma treatment cost". *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 191-5.
218. MALO JL.: "Asthma may be more severe if it is work related (editorial)". *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 406-7.
219. LI JD., et al.: "Attaining optimal asthma control a pratice". *J Allergy Clin Immunol.* 2005: 116: S3-S111.
220. "Global iniciative for asthma. Global strategy for asthma Management and prevention". NHLBI/Who Workshops Report. 2004.
221. ADELROTH E., ROSENHALL L., GLENNOW C.: "High dose inhaled budesonide in the treatment of severe steroid dependent asthma". *Eur J Respir Dis.* 1986; 68: 19-28.
222. BARNES PJ.: "Corticosteroids in: O'BYRNE P., THOMSON NC. *Manual of asthma management*". London: WB Saunders. 1995; 219-253.
223. WOOLCOCK AJ.: "Steroid resistant asthma: what is the clinical definition?". *Eur Respir J.* 1993; 6: 743-747.
224. MIDDLE TONS.: "Allergy, principles & pratice". Sevendth Edition. 2009.
225. MULLARKEY MF., BLUMENSTEIN BA., ANDRADE WP., BAILEY GA., OLASON I., WETZEL CE.: "Methotrexate in the treatment of corticosteroid dependent asthma". *New J med.* 1988; 318: 603-607.

226. SUAREZ CR., PICKETT WC., BELL DH., MC CLINTOCK DK., ORONSKY AL., KERWAR SS.: "Effects of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a". *J Rheumatol.* 1987; 14: 9-11.
227. CRONSTEIN BN.: "Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation". *Inflammation* 1992; 16: 411-423.
228. LYNCH JP., MC CUNE WJ.: "Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders". *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 395-420.
229. VRUGT B., WILSON S., BRON A., SHUTE J., HOLGATE ST., DJUKANOVIC R.: "Low dose methotrexate treatment in severe glucocorticoid dependent asthma effect on mucosal inflammation and in vitro sensitivity to glucocorticoids of mitogen induced T cell proliferation". *Eur Respir J.* 2000; 15: 478-485.
230. ERZURUM SC., LEFF JA., COCHRAN JE., ACKERSON LM., SZEFLER SJ., MARTIN RJ., et al.: "Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid dependent asthma". *Ann Intern Med.* 1991; 114: 353-360.
231. COMET R., DOMINGO C., LARROSA M., et al.: "Benefits of low weekly doses of methotrexate in steroid dependent asthmatic patients". *Respir Med.* 2006; 100: 411-419.
232. KVITERT LM., HARRISON AC., et al.: "Pneumocystis carinii pneumonia as a complication of methotrexate treatment of asthma". *Thorax.* 1991; 46: 936-937.
233. TSAI JJ., SHIN JF., CHEN CH., WANG SR.: "Methotrexate pneumonitis on bronchial asthma". *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1993; 100: 287-290.
234. XOLAIR – OMALIZUMAB. Monografía del producto. Enero 2004.
235. DJUKANOVIC R., WILSON SJ., KRAFT M., JANJOUR NN., STEEL M., CHUNG KF., BAO W., FOWLER – TAYLOR A., MATTHEWS J., BUSSE WW., HOLGATE ST., FAHY JV.: "Effects of treatment with immunoglobulin E

- antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma". *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 583-93.
236. BUSSE W., CORREN J., LANIER BQ., MC ALARY M., FOWLER – TAYLOR A., CIOPPA GD., VAN ASA., GUPTA N.: "Omalizumab, anti IGE recombinant humanized monoclonal antibody for the treatment of severe allergic asthma". *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 184-90.
237. H BUHL R., HANF G., SOLER M., BENSCH G., WOLFE J., EVERHARD F., CHAMPAIN K., FOX H., THIRPWELL J.: "The anti IGE antibody omalizumab improves asthma related quality of life in patients with allergic asthma". *Eur Respir J.* 2002; 50 (S): 1088-94.
238. BERGER W., GUPTA N., MC ALARY M., FOWLER – TAYLOR A.: "Evaluation of long safety of the anti IGE antibody omalizumab in children with allergic asthma". *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 182-8.
239. BOUQUET J., WENZEL S., HOLGATE S., LUNRY W., FREEMAN P., FOX H.: "Predictin response to omalizumab in patients with allergic asthma". *Chest* 2004; 125: 1378-1386.
240. *ERJ.* 1999; 13: 1198.
241. BATEMAN ED., BOUSHEY HA., BOUSQUET J., BUSSE WW., CLARK TJ., PAUWELS RA., PEDERSEN SE.: "Goal investigators Group can guideline defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study". *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 836-44.
242. ARIA. "Allergy Rhinitis and Its Impact on Asthma". *Allergy Clin Immunol.* 2001.
243. STEPHEN T., HOLGATE., POLOSA R.: "The mechanisms diagnosis and management of severe asthma in adults". *Lancet.* 2006; 368: 780-93.

## INDICE

1. Introducción .....	1
2. Definición Asma Severa .....	3
3. Epidemiología .....	5
4. Fisiopatología .....	6
5. Inflamación – Mediadores .....	7
5.1. Mastocitos .....	9
5.2. Eosinofilos .....	10
5.3. Linfocitos .....	12
5.4. Neutrofilia .....	13
6. Remodelacion de La Via Aérea .....	14
6.1. Localización de la Enfermedad .....	16
7. Resistencia a Glucocorticoides en Asma .....	17
7.1. Limitaciones de la Terapia con Glucocorticoides .....	17
7.2. Tratamiento del Asma Severo No Sensible a Corticoides .....	18
7.3. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a Corticoesteroides .....	21
7.4. Defectos en la Secuencia del Receptor de Glucocorticoides .....	21
7.5. Defectos en la Unión al Ligando .....	22
7.6. Traslocación Nuclear de Receptor de Glucocorticoides .....	23
7.7. Otros Factores Que Contribuyen A La Resistencia A Glucocorticoides .....	24
7.7.1. Inmunomodulación .....	24
7.7.2. Tabaquismo .....	25
7.7.3. Predisposición Genetica .....	26
7.7.4. Infecciones Virales .....	26
7.7.5. Exposicion a Alergenos .....	27
7.7.6. Superantigenos Microbianos .....	27

7.7.7. Neutrofilia .....	28
7.8. Manejo de la Resistencia a Glucocorticoides .....	28
7.8.1. Implicancias Terapéuticas .....	30
8. Tratamiento del Asma Bronquial Severo .....	33
8.1. Estrategias para Mejorar el Tratamiento del Asma Bronquial Severo .....	33
8.2. Tratamiento del Asma de Dificil Control .....	33
8.3. Tratamiento No Farmacológico .....	33
8.4. Tratamiento Farmacológico .....	34
8.5. Dosis Elevadas de Corticoides Sistémicos .....	37
8.6. Drogas Alterantivas Para El Tratamiento De Asma De Dificil Control .....	38
8.6.1. Inmunomoduladores .....	38
8.6.2. Metotrexate .....	38
8.6.3. Efectos Inmunologicos .....	39
8.6.4. Efectos Adversos .....	41
8.6.5. Conclusion .....	41
8.6.6. Ciclosporina .....	42
8.6.7. Efectos Inmunológicos .....	43
8.6.8. Efectos Adversos .....	44
8.6.9. Estudios Clínicos En Asma .....	45
8.6.10. Inmunoglobulinas Endovenosas .....	46
8.6.11. Efectos Inmunológicos .....	46
8.6.12. Inmunoglobulina E .....	46
8.6.13. Infecciones Senopulmonares .....	47
8.6.14. Efectos Adversos .....	47
8.7. Actuales Recomendaciones en Asma .....	47
8.7.1. Sales de Oro .....	47
8.7.2. Azotioprina .....	48
8.7.3. Terapias Basadas en Citoquinas .....	49
8.7.4. TNF .....	49
8.7.5. II – 4 .....	51

8.7.6. II – 5 .....	51
8.7.7. Omalizumab .....	52
8.7.8. Características Estructurales Y De Unión De Omalizumab .....	52
8.7.9. Farmacocinética de Omalizumab .....	57
8.7.10. Eficacia Clínica en Asma Severa .....	58
8.7.11. Seguridad Clínica .....	62
8.7.12. Macrodidos .....	62
9. Conclusión .....	63
10. Bibliografía .....	64

