

Opciones terapéuticas en el asma de difícil control

M.L. García García

Unidad de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento crónico del asma, tal como lo definen las guías nacionales e internacionales, se basa en la utilización de glucocorticoides inhalados y orales, agonistas β_2 de acción prolongada, antagonistas de los leucotrienos y en menor medida, cromonas y teofilinas. Generalmente, con la utilización de estos fármacos se consigue un adecuado control del asma en la mayoría de los casos y de hecho, las guías actuales terminan sus recomendaciones con la adición de corticoides orales, si tras un aumento progresivo del nivel de tratamiento, el paciente sigue sin alcanzar el control. Sin embargo, queda un pequeño pero importante grupo de asmáticos, con síntomas persistentes, exacerbaciones frecuentes y alteraciones de la función pulmonar, a pesar de estar recibiendo el máximo nivel de tratamiento convencional. Según la European Respiratory Society los niños asmáticos que no se controlan a pesar de tratamiento con más de 800 $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida o más de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona, con buen cumplimiento, presentan asma de difícil control¹. El pobre control se define como la necesidad de broncodilatadores más de tres veces por semana, absentismo escolar más de 5 días por trimestre o al menos un episodio de sibilancias al mes.

Afortunadamente el número de niños que precisa dosis mayores de 400-500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona es pequeño, ya que la mayor parte del efecto terapéutico se alcanza con dosis de 100-250 $\mu\text{g}/\text{día}$ y el máximo efecto, con dosis de alrededor de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ ². Sin embargo, estos hallazgos están limitados por la ausencia de estudios dosis-respuesta con dosis superiores a 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona. De cualquier manera, estas observaciones sugieren que todo niño que precise dosis superiores a

800 $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida o equivalente, requiere una cuidadosa evaluación que incluya descartar un diagnóstico erróneo, mal cumplimiento terapéutico, exposición continuada a alérgenos u otros factores desencadenantes, tratamiento inadecuado, dosis insuficiente, técnica de inhalación inapropiada, morbilidad asociada (reflujo gastroesofágico, sinusitis) así como factores psicológicos del niño y de la familia, que puedan relacionarse con sobreestimación de los síntomas. Si se descartan todos los factores anteriores y el niño continúa mal controlado, podría estar justificado realizar un estudio detallado de la función pulmonar e incluso una broncoscopia con biopsia bronquial para el análisis histológico de la vía aérea³.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Glucocorticoides inhalados

Por definición, el asmático con enfermedad de difícil control estará recibiendo glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis altas, acompañados a menudo de broncodilatadores de acción prolongada, antagonistas de los leucotrienos e incluso, glucocorticoides orales (GCO). Uno de los puntos más polémicos del tratamiento del asma es la utilidad de continuar aumentando la dosis de GCI, una vez alcanzadas dosis elevadas. Los estudios de dosis-respuesta de los GCI indican que, en términos de síntomas y *peak-flow* (PEF) hay una disminución progresiva de la respuesta por encima de 800 $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida o 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de fluticasona mientras que el perfil de seguridad de estas dosis no es completamente conocido. Recientemente se han publicado algunos casos de insuficiencia adrenal con manifestaciones clínicas graves, en asmáticos que en su mayoría estaban recibiendo flutica-

Correspondencia: Dra. M.L. García García.
Unidad de Neumología y Alergia Infantil.
Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.
Correo electrónico: marialuzgarcia@terra.es

sona a dosis iguales o superiores a 500 µg/día⁴. Sin embargo, dado que de forma individual algunos pacientes pueden responder a dosis mayores de GCI, parece recomendable realizar un ensayo terapéutico con dosis elevadas en los pacientes con asma de difícil control.

En los últimos años se está investigando en la búsqueda de nuevos y más potentes GCI, con menores efectos secundarios. En este sentido, ciclesonide es un nuevo GCI en desarrollo para el tratamiento del asma, que se administra como profármaco inactivo y es activado por las esterasas pulmonares para ejercer su acción. Una vez hidrolizado por las esterasas forma conjugados lipídicos, que actúan como reservorios de liberación lenta, permitiendo su administración una vez al día⁵. Los estudios realizados hasta ahora muestran una eficacia similar a fluticasona en asma persistente leve y moderado⁶, con un excelente perfil de seguridad. El depósito orofaríngeo de ciclesonide es aproximadamente la mitad que el de fluticasona y sólo una pequeña parte de él es transformado en su metabolito activo⁷. La pequeña fracción de ciclesonide que alcanza la circulación sistémica, se une a proteínas en un 99% y es extensamente metabolizado por las oxidasas hepáticas. Todo ello explica la escasa frecuencia de efectos secundarios locales y sistémicos asociados al tratamiento con ciclesonide inhalado⁸. De confirmarse estos resultados en pacientes con asma grave, ciclesonide sería una excelente opción terapéutica.

También se han llevado a cabo estudios encaminados a evaluar si la utilización de distintos sistemas de inhalación podría aumentar la eficacia de GCI en pacientes con asma grave. En el año 1996 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó los hidrofluoroalcanos (HFA 134a) como gases propelentes para los aerosoles presurizados⁹. Los clorofluoroalcanos (CFC) utilizados hasta ahora, producen un daño significativo en la capa de ozono, por lo que serán paulatinamente sustituidos por los HFA. La utilización de HFA como propelente de beclometasona da lugar a partículas de menor tamaño (1,1 µ frente a 3,5 µ con CFC) con mayor grado de penetración en la vía aérea (60% frente a 10% con CFC), lo que podría aumentar su potencial efecto terapéutico¹⁰.

La utilización de dosis elevadas de GCI, concretamente budesonida y beclometasona, mediante nebulización también ha sido evaluada en el tratamiento del asma de difícil control. La eficacia de la nebulización parece semejante a la encontrada con dosis similares administradas mediante presurizador y cámara espaciadora¹¹.

Glucocorticoides orales

Los corticoides orales son los fármacos con mayor potencia antiinflamatoria para el tratamiento del asma y por ello están indicados en los casos con asma grave que no se controlan con otras medidas terapéuticas. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible, en dosis única matutina y a ser posible, en días alternos para reducir al

máximo el efecto supresor sobre la función adrenal. Se puede considerar su administración en determinadas situaciones clínicas:

- En pacientes con síntomas crónicos no controlados se puede indicar un ciclo de prednisona oral, seguida de una pauta de descenso progresivo hasta llegar a la mínima dosis eficaz.

- En caso de exacerbaciones asmáticas intermitentes pero frecuentes, a pesar de dosis elevadas de GCI, con necesidad frecuente de ciclos de corticoides orales.

Sin embargo, su uso se ve limitado por los importantes efectos secundarios asociados al tratamiento prolongado, que incluyen entre otros hipertensión arterial, insuficiencia adrenal, osteoporosis, disminución del crecimiento y alteraciones oculares. Por este motivo se han realizado numerosos estudios encaminados a investigar el papel de fármacos de segunda línea, que pudieran actuar como ahorradores de corticoides en aquellos pacientes que a pesar de dosis altas de GCI, precisan corticoides orales para su control. A continuación se enumerarán algunos de los fármacos más importantes.

INMUNOSUPRESORES: METOTREXATO, CICLOSPORINA, AZATIOPRINA

Metotrexato

Mecanismo de acción

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico introducido en los años cuarenta para el tratamiento de la leucemia. Sus propiedades antiinflamatorias a dosis bajas han llevado a utilizarlo en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. A pesar de que su utilidad en el tratamiento del asma grave fue descrita hace casi 20 años¹², su mecanismo de acción no está totalmente aclarado. Se ha demostrado que MTX inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos mediada por leucotrienos B₄ y C_{5a} *in vitro*¹³, aunque el número de células inflamatorias *in vivo* no se reduce durante el tratamiento¹⁴. Además parece inhibir la producción de IL-1 por los monocitos, la liberación de IL-6, IL-8 e histamina, así como la quimiotaxis de los eosinófilos inducida por el factor activador de las plaquetas¹⁵. MTX no parece interferir con el metabolismo de los glucocorticoides, aunque algunos datos apuntan la posibilidad de que puede aumentar la sensibilidad de los monocitos sanguíneos a los glucocorticoides en los casos de asma resistente a los esteroides¹⁶.

Ensayos clínicos

Desde la primera publicación en 1988¹² se han publicado 10 ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha evaluado la eficacia de dosis bajas de MTX oral o intramuscular en la reducción de corticoides orales, con dise-

ños paralelos o cruzados¹⁷⁻²⁶ y 3 metaanálisis²⁷⁻²⁹ con resultados contradictorios. Seis estudios demostraron una reducción de hasta el 50% en la dosis de corticoides orales tras tratamiento con MTX, siendo mayor la respuesta en los pacientes cuya dosis de corticoides se redujo antes de comenzar el estudio y en los que recibieron tratamiento con MTX al menos durante 24 semanas. En cambio no se encontraron diferencias en la función pulmonar.

En cambio, en otros cinco ensayos no se pudo demostrar diferencias en la necesidad de corticoides orales entre el grupo placebo y el grupo MTX.

El significado de estos resultados está limitado por el escaso número de pacientes incluidos (69 en la serie más larga), la elevada tasa de abandonos que frecuentemente no han sido incluidos en el análisis final y la ausencia de un período inicial (excepto en dos estudios) para intentar reducir la dosis de corticoides antes de comenzar el tratamiento con MTX.

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, controlados con MTX en niños. Sí se han publicado algunos estudios abiertos con escaso número de pacientes, en los que el uso de MTX permitió reducir la dosis de corticoides orales, sin efectos secundarios significativos^{30,31}.

Efectos secundarios

En general los efectos adversos descritos son leves y transitorios e incluyen fundamentalmente alteraciones de las transaminasas, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y diarrea), úlceras orales, estomatitis, cefalea y exantema. Se han descrito tres pacientes asmáticos córtico-dependientes, en tratamiento con MTX que presentaron una neumonía por *Pneumocystis carinii*³². También se ha descrito aumento de riesgo de neumonía bacteriana y de muerte por infección diseminada por varicela-zóster.

En las dosis utilizadas en el tratamiento del asma no se ha descrito toxicidad a nivel de la médula ósea.

Ciclosporina

Mecanismo de acción

Ciclosporina, bien conocida por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, ha sido ampliamente utilizada en el trasplante de órganos. La ciclosporina inhibe la activación de las células T CD4+ y la transcripción del ARN mensajero de las citoquinas³³. Además reduce la síntesis y la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos y los basófilos, la síntesis y liberación de IgE por los linfocitos B, la síntesis de IL-1 y la quimiotaxis de los neutrófilos³⁴.

Se ha demostrado que la ciclosporina bloquea la fase tardía de la reacción asmática e inhibe la producción de citoquinas por los eosinófilos tras la provocación con alérgeno.

Ensayos clínicos

Se han publicado tres ensayos prospectivos aleatorizados, controlados con placebo que han evaluado el efecto de 5 mg/kg de ciclosporina en pacientes con asma grave. El número de pacientes incluidos fue menor de 40 en todos ellos³⁵⁻³⁷. En uno de los ensayos, de 12 semanas de duración, se observó mejoría del FEV₁ y del *peak-flow*, así como reducción del número de exacerbaciones graves, pero no se evaluó el efecto ahorrador de corticoides orales³⁵. Lock et al en 39 pacientes tratados durante 36 semanas, encontró una reducción estadísticamente significativa de la dosis de corticoides orales, aunque no se acompañó de mejoría del FEV₁³⁶. Sin embargo, un tercer estudio, de 34 pacientes con asma grave seguidos durante 42 semanas, no encontró diferencias en la dosis de corticoides ni en los marcadores objetivos de función pulmonar entre el grupo tratado con ciclosporina y el grupo placebo³⁷.

No se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico con ciclosporina en niños asmáticos. El grupo de Bush et al³⁸ publicó un estudio abierto de 5 niños con asma grave dependiente de corticoides orales tratados con ciclosporina. En tres de ellos se pudo reducir o suspender el tratamiento con corticoides, en un caso no se observó ningún beneficio y una adolescente suspendió el tratamiento debido a la aparición de hirsutismo.

Se está ensayando la administración nebulizada de ciclosporina en el tratamiento del rechazo postrasplante pulmonar, ya que permite alcanzar mayores concentraciones intrapulmonares con menores niveles en sangre, riñón y corazón. De confirmarse estos resultados, podría ser una vía alternativa para su administración en el asma grave³⁹.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la ciclosporina incluyen nefrotoxicidad dependiente de la dosis, temblor, hirsutismo, hipertensión, hiperplasia gingival y aumento de las complicaciones infecciosas. La mayoría de estos efectos adversos no han aparecido con las dosis bajas empleadas en los ensayos previamente mencionados³⁵⁻³⁷, aunque algunos pacientes sí presentaron hipertricosis y empeoramiento de hipertensión preexistente, que obligaron a abandonar el estudio.

En resumen, los efectos beneficiosos de ciclosporina en el asma son pequeños y de dudoso significado clínico, por lo que con la evidencia disponible no se puede recomendar su uso rutinario en el tratamiento del asma grave dependiente de corticoides orales⁴⁰.

Azatioprina

La azatioprina es un potente inmunosupresor utilizado a menudo para reducir la respuesta inmunitaria en la hepatitis crónica activa y en la artritis reumatoide. Debido a su efecto reductor de la respuesta inmunitaria celular, se

ha planteado su utilidad como ahorrador de corticoides orales en el tratamiento del asma grave. Sólo se han publicado dos pequeños ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con 23 participantes, recientemente revisados por la colaboración Cochrane⁴¹. No se aportan datos del consumo de corticoides orales. En estos dos estudios no se observan diferencias en cuanto a la función pulmonar (FEV₁, FVC, PaO₂) o a los síntomas entre el grupo placebo y el grupo tratado con azatioprina. Sin embargo, el pequeño tamaño de las muestras de pacientes, junto con el corto período de seguimiento hace que los resultados no sean generalizables. Por tanto se precisan estudios a largo plazo, con mayor número de pacientes, y con protocolos predefinidos para reducir los corticoides orales, antes de poder hacer recomendaciones en la práctica clínica.

OTROS FÁRMACOS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA O INMUNOMODULADORA

Oro

Las sales de oro se han usado en las formas agresivas de artritis reumatoide. Aunque las características inmunopatológicas del asma y la artritis reumatoide son bastante diferentes, se sabe que el oro puede inhibir algunos de los procesos implicados en el asma.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción no es totalmente conocido. Se ha demostrado que el oro disminuye la quimiotaxis de los neutrófilos, y la producción *in vitro* de prostaglandinas y de leucotrienos. Además disminuye la liberación de histamina mediada por IgE de los basófilos y los mastocitos pulmonares⁴². El aumento de la supervivencia de los eosinófilos con IL-5 es inhibido por el oro.

Ensayos clínicos

Los efectos beneficiosos del oro en el tratamiento del asma se describieron en 1932. Desde entonces se han descrito 3 ensayos prospectivos aleatorizados en los que se ha evaluado la eficacia de este tratamiento; la vía oral se utilizó en dos de ellos y la parenteral en un tercero⁴³⁻⁴⁵. En los tres estudios se demostró una reducción de la necesidad de corticoides orales. En la serie más numerosa, 136 pacientes recibieron tratamiento activo y al final de las 28 semanas del estudio, el 41% redujo la dosis de corticoides orales al menos en un 50% frente al 26% de los 139 pacientes de la rama placebo. No hubo diferencias en las medidas objetivas de función pulmonar, pero el grupo tratado con oro mostró una mejoría muy marcada en la sensación subjetiva de mejoría, posiblemente debida a la reducción de la dosis de corticoides orales. Así mismo, en este grupo se observó reducción de la IgE total.

Efectos adversos

Aproximadamente el 40% de los pacientes incluidos en los estudios mencionados experimentaron efectos secundarios, fundamentalmente gastrointestinales y cutáneos. También se ha descrito citopenias, úlceras orales, proteinuria e incluso síndrome nefrótico. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones estos efectos secundarios fueron leves y autolimitados.

Varios fármacos con actividad antiinflamatoria como dapsona, colchicina y cloroquina, han sido evaluados en el tratamiento crónico del asma grave. Todos ellos han sido utilizados previamente en diversas enfermedades reumáticas.

Dapsona

Dapsona, una sulfona con propiedades antiinflamatorias, inhibe la actividad de los neutrófilos, tiene actividad antibacteriana y es útil en el tratamiento de la lepra. Debido a su actividad antiinflamatoria se ha planteado su posible uso en el asma grave. Hasta ahora sólo se ha publicado un pequeño ensayo abierto en 10 asmáticos crónico-dependientes, con niveles normales de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, tratados con dapsona 100 mg dos veces al día durante 4 semanas⁴⁶. Sólo en un caso no se pudo reducir o suspender totalmente el tratamiento con corticoides orales. Sin embargo, no se ha publicado ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado, por lo que no se dispone de evidencia suficiente para juzgar si el tratamiento con dapsona es o no eficaz.

Colchicina

La colchicina es un fármaco antiinflamatorio con probada eficacia en el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar, la gota, la enfermedad de Behçet y la cirrosis biliar primaria. El interés de la colchicina como posible agente terapéutico en el asma se basa en sus propiedades farmacodinámicas y su bajo coste.

Mecanismo de acción

Las actividades antiinflamatorias más relevantes incluyen: interferencia con la quimiotaxis de los leucocitos y la liberación de enzimas lisosomales; reducción de los productos generados a partir de la 5-lipooxigenasa por los leucocitos activados, e inhibición de la liberación de histamina por los basófilos y los mastocitos pulmonares.

Ensayos clínicos

Los resultados de un ensayo aleatorizado con sólo 10 pacientes sugerían que la colchicina podía tener alguna utilidad en el tratamiento del asma⁴⁷, pero hasta la fecha no se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado, que compare la eficacia de colchicina frente a placebo como ahorrador de corticoides orales en el asma grave. Sí se han publicado en cambio dos pequeños es-

tudios que han evaluado la eficacia de colchicina como ahorrador de corticoides inhalados^{48,49}. Ninguno de ellos logró demostrar diferencias significativas entre colchicina y placebo.

Efectos adversos

Los más comunes son los síntomas gastrointestinales, e incluyen diarrea, ardor, molestias digestivas y flatulencia.

Cloroquina

La cloroquina es un fármaco antipalúdico, con actividad antiinflamatoria que ha sido empleado como agente de segunda línea en la artritis reumatoide, en la sarcoidosis y en el lupus eritematoso sistémico. La base fisiopatológica de todos estos procesos es una alteración inmunológica, por lo que se ha pensado que también podría tener un papel en el tratamiento del asma grave o mal controlado.

Mecanismo de acción

La cloroquina inhibe la fosfolipasa A₂ y reduce la liberación de histamina y de leucotrienos.

Ensayos clínicos

En el primer ensayo aleatorizado, controlado con placebo, llevado a cabo en 9 asmáticos adultos córtico-dependientes durante 2 meses, cloroquina no mostró ninguna eficacia⁵⁰. Tras algún estudio abierto en el que el tratamiento con cloroquina parecía aportar cierto beneficio en los síntomas y en la función pulmonar de los pacientes con asma grave, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, en 17 asmáticos tratados con dosis altas de GCI mostró mejoría de la función pulmonar y disminución de los niveles de IgE en el grupo de cloroquina. No se evaluó el efecto como ahorrador de corticoides orales⁵¹.

Efectos secundarios

En los escasos estudios realizados, cloroquina fue bien tolerada, sin efectos secundarios significativos.

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

La experiencia con IGIV en el tratamiento del asma es limitada y los mecanismos implicados en su posible efecto ahorrador de corticoides no es totalmente conocido.

Mecanismo de acción

La IGIV reduce la reactividad inmediata de las pruebas cutáneas a alérgenos, reduce los niveles de IgE total, inhibe la activación de los linfocitos y la producción de IL-2 e IL-4 *in vivo*, y suprime la proliferación de los linfocitos dependiente de citoquinas *in vitro*⁵². Además, IGIV aumenta la sensibilidad de los linfocitos a los efectos supresores de dexametasona, incluso en pacientes con resistencia documentada a esteroides⁵³.

Ensayos clínicos

En 1991 Mazer y Gelfand publicaron un estudio abierto de 6 meses de duración en el que 8 pacientes pediátricos con asma grave córtico-dependiente recibieron tratamiento con dosis altas de IGIV, observándose una importante disminución de la necesidad de corticoides orales, así como mejoría de los síntomas y de la función pulmonar⁵⁴. Posteriormente otro pequeño estudio abierto mostró cierta mejoría tras tratamiento con IGIV⁵⁵. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo llevado a cabo en 31 niños y adolescentes no se pudo demostrar mejoría clínica o funcional en los tratados con IGIV en comparación con el grupo placebo⁵⁶. Igualmente, Salmun et al⁵⁷ aleatorizado 38 pacientes con asma grave córtico-dependiente a recibir IGIV o placebo, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. En un análisis posterior se observó que un subgrupo de 9 pacientes tratados en el año previo con dosis de GCI > 2.000 µg/día, sí pudo reducir la dosis de corticoides orales. Finalmente, en otro ensayo, en el que los pacientes eran asignados aleatoriamente a recibir dosis mensuales de IGIV de 1 o 2 g/kg o placebo, no sólo no se comprobó mejoría, sino que el estudio hubo de ser suspendido prematuramente por aumento de los efectos adversos (meningitis asépticas) en los tratados con IGIV a altas dosis⁵⁸.

Efectos adversos

Entre los efectos secundarios leves figuran náuseas y cefalea que generalmente aparecen durante la infusión y que son autolimitados. Aunque los preparados comerciales de IGIV disponibles actualmente no deberían suponer un riesgo de transmisión de hepatitis viral, existe la posibilidad remota de transmisión de infecciones virales aún no conocidas. Además, su uso se ha relacionado infrecuentemente con nefritis intersticial y meningitis aséptica⁵⁸.

La administración repetida de IGIV debe ser evitada en los pacientes con déficit de IgA, ya que pueden presentar reacciones graves.

Macrólidos

A pesar de que el tratamiento con troleandomicina fue introducido en 1957 en el asma grave, el mecanismo de acción de los antibióticos macrólidos sigue siendo controvertido.

Mecanismo de acción

Se piensa que aumentan la biodisponibilidad de los corticoides, mediante la disminución de su metabolismo hepático por el citocromo P450. Sin embargo, los estudios a largo plazo con dosis bajas de macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (eritromicina, claritromicina, azitromicina) parecen mostrar efectos beneficiosos más allá de su posible papel ahorrador de corticoides. Parece que

los macrólidos pueden interferir con la producción de citoquinas (IL-8, TNF- α) y con el metabolismo de diversas células implicadas en el proceso inflamatorio asmático. Además disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de moco.

Otra posible explicación de la eficacia de dosis bajas mantenidas de macrólidos es el posible papel desempeñado en el asma por algunos patógenos como *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por estos agentes pueden precipitar exacerbaciones y contribuir a la persistencia del asma. La infección por *Mycoplasma* induce un aumento de la expresión de RANTES en células cultivadas de la vía aérea que es inhibida por eritromicina⁵⁹.

Ensayos clínicos

Spector et al en 1974 realizaron un estudio de diseño cruzado, doble ciego comparando troleandomicina con placebo en 74 pacientes crónico-dependientes con asma grave⁶⁰. El 75% de los pacientes mostró marcada mejoría en la producción de esputo, función pulmonar, necesidad de broncodilatadores y sensación subjetiva de mejoría. Sin embargo, se abandonó su utilización por la aparición de efectos adversos intolerables, particularmente osteoporosis, asociada a la prolongación de la vida media de la metilprednisolona. Posteriormente se han publicado series pequeñas en las que la administración de claritromicina durante un año permitió discontinuar la prednisona en algunos pacientes.

Más recientemente se ha ensayado el tratamiento con azitromicina, en pacientes con asma leve, no tratados con corticoides (250 mg/12 h en 11 pacientes durante 8 semanas), observándose aumento de la PC₂₀ a metacolina, pero sin ningún cambio en el FEV₁ o en FVC⁶¹.

También reciente es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluó el efecto de dosis bajas de claritromicina en 52 pacientes con asma estable. Tras 6 semanas de tratamiento, se objetivó mejoría significativa de la función pulmonar (FEV₁) pero sólo en los pacientes con evidencia de infección por *Chlamydia* o *Mycoplasma*⁶².

En conclusión, los antibióticos macrólidos representan una opción prometedora en el tratamiento del asma, fundamentalmente por sus propiedades inmunomoduladoras, aunque la erradicación de la infección persistente por *Chlamydia* o *Mycoplasma* puede desempeñar también algún papel.

FUTURAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

Anti-inmunoglobulina E (Omalizumab. Xolair®)

Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que ha sido evaluado para el tratamiento de las enfermedades alérgicas de las vías aéreas.

Mecanismo de acción

Omalizumab se une selectivamente al dominio C3 ϵ de la IgE libre, bloqueando la unión al receptor de alta afinidad⁶³. La unión de este anticuerpo anti-IgE con la IgE libre forma complejos, bloqueando la interacción entre la IgE y las células efectoras. Los complejos de omalizumab e IgE son pequeños y se considera que no desencadenan la activación del complemento ni originan enfermedades mediadas por inmunocomplejos. Omalizumab no se une a la IgE fijada a los mastocitos y los basófilos y por tanto, no induce la liberación de mediadores. Por ello no es anafilactogénico.

El tratamiento con anti-IgE reduce los niveles séricos de IgE entre un 89 y 99% de una manera dosis-dependiente. Además inhibe la reacción alérgica precoz y la tardía y da lugar a *down-regulation* de los receptores de alta afinidad para la IgE de los basófilos⁶⁴.

Ensayos clínicos

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en adultos asmáticos y sólo uno en niños. Los resultados muestran que omalizumab es eficaz en mejorar los síntomas, la calidad de vida relacionada con el asma, en reducir la dosis de GCI, la frecuencia de las exacerbaciones y las hospitalizaciones en los pacientes con asma alérgica⁶⁵⁻⁷⁰. Muy recientemente se ha evaluado el efecto del tratamiento con omalizumab en la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en 419 pacientes de 12 a 75 años, con asma grave persistente no controlada a pesar de dosis altas de GCI y agonistas α_2 de acción prolongada⁷¹. Los resultados muestran disminución significativa en el número de exacerbaciones graves así como en el número de visitas a urgencias en el grupo tratado con omalizumab en comparación con el grupo placebo. Además omalizumab mejoró el *peak-flow* matutino, los síntomas clínicos y la calidad de vida.

Es importante señalar que los datos disponibles en la actualidad indican que los pacientes con asma alérgica grave y con peor función pulmonar, tienen mayor probabilidad de responder a omalizumab⁷² y por tanto, podría considerarse como terapia coadyuvante en estos casos. Está aún por determinar si la respuesta a omalizumab es similar en los casos de asma intrínseca.

Omalizumab también parece reducir la gravedad y la frecuencia de los síntomas de la rinitis alérgica⁷³. Dada la estrecha relación existente entre rinitis y asma se ha evaluado el papel de omalizumab en pacientes con asma moderada-grave asociada a rinitis alérgica persistente⁷⁴. Los resultados muestran que, comparado con placebo, los pacientes tratados con omalizumab presentan menos exacerbaciones asmáticas (20,6% frente a 30,1%) y mejores puntuaciones en las escalas de calidad de vida relacionadas con el asma y la rinitis.

La dosis de omalizumab se calcula en función del peso corporal y de los niveles de IgE, siendo la dosis mínima

0,016 mg/kg por U/ml de IgE. La vía de administración es subcutánea cada 2-4 semanas. Este sistema de administración puede ser especialmente beneficioso en los pacientes con mal cumplimiento terapéutico.

Uno de los mayores problemas que plantea el tratamiento con omalizumab es el elevado coste. Se estima que conseguir un día libre de síntomas con este tratamiento supone un gasto adicional de 523 dólares (del año 2003), y mejorar 0,5 puntos la escala de calidad de vida AQLQ, representa 378 dólares diarios. Por ello y dado que la magnitud del beneficio clínico no es tan espectacular como la reducción de los niveles de IgE, la indicación de omalizumab se restringiría a aquellos asmáticos mayores de 12 años, con asma moderada-grave, que presentan sensibilización a algún aeroalérgeno perenne y cuyos síntomas están mal controlados a pesar del máximo nivel de tratamiento recomendado en las guías para el tratamiento del asma⁷⁵. Actualmente omalizumab está autorizado en Estados Unidos, Australia, Brasil, Canadá, Nueva Zelanda y Venezuela y se está siendo evaluando en la Unión Europea.

Efectos adversos

En general el tratamiento con omalizumab es bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentemente descritos son cefalea y dolor local en la zona de inyección. Se han observado neoplasias malignas en el 0,5% de los pacientes tratados con omalizumab, frente al 0,2% de los controles. También de forma muy esporádica (<0,1%) se han descrito reacciones anafilácticas (urticaria o edema laríngeo) tras la administración del fármaco.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) son un nuevo grupo de fármacos que actúan inhibiendo la PDE4, dando lugar a aumento de la concentración intracelular de AMP-cíclico. La PDE4 es una enzima que está presente en todas las células inmunológicas e inflamatorias, por lo que su inhibición afecta a la actividad de eosinófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos B y T, neutrófilos, etc. Los inhibidores de PDE4 muestran acción supresora *in vitro* sobre la liberación de citoquinas, la proliferación y quimiotaxis celular, la liberación de mediadores inflamatorios y la actividad de la NADPH oxidasa⁷⁶.

Existen dos subtipos de receptores de la PDE4: el subtipo B, que parece ser el principal responsable de los efectos antiinflamatorios, y el subtipo D, que está relacionado con el principal efecto adverso, las náuseas, debidas a estimulación cerebral del centro del vómito. De los dos inhibidores de la PDE4 que han llegado a ensayos de fase III, cilomilast es 10 veces más selectivo para los receptores tipo D, lo que explica que sea peor tolerado que roflumilast.

Ensayos clínicos

El desarrollo clínico de cilomilast en asma fue interrumpido en fase II debido a su escasa eficacia. Actualmente está siendo evaluado en ensayos de fase III para la EPOC.

En cambio, roflumilast ha continuado su programa de desarrollo clínico tanto en asma como en EPOC. En los ensayos preclínicos realizados hasta ahora, roflumilast y su metabolito N-óxido roflumilast, han mostrado una potencia muy superior a cilomilast en la inhibición de los neutrófilos, monolitos y linfocitos T CD4⁷⁷.

Se han realizado diversos ensayos clínicos en pacientes asmáticos evaluando el papel de roflumilast, observándose que atenúa la reacción asmática precoz y tardía tras exposición a alérgenos y mejora la función pulmonar de forma dosis-dependiente⁷⁸. La mejoría en la función pulmonar es ya evidente a las 24 h de iniciado el tratamiento y la dosis de 500 µg/día de roflumilast parece equivalente a 400 µg/día de beclometasona en la reducción de los síntomas, de la medicación de rescate y en la mejoría de la función pulmonar⁷⁹.

La vía de administración de roflumilast es oral, una vez al día, sin que su absorción se interfiera por la ingesta de alimentos.

Efectos secundarios

En los estudios de búsqueda de dosis se ha evaluado la seguridad de 100, 250 y 500 µg/día durante 12 semanas. La mayor frecuencia de efectos adversos se ha descrito con la dosis de 500 µg/día, siendo los más frecuentes, cefalea, diarrea, náuseas y dolor abdominal. Sin embargo, en un seguimiento a largo plazo durante 40 semanas la frecuencia de efectos adversos se reduce considerablemente, sugiriendo que la tolerabilidad de roflumilast mejora con el uso prolongado.

No se han publicado hasta ahora estudios controlados con placebo ni estudios en pacientes con asma grave. Por tanto, antes de definir con claridad el papel de roflumilast en el asma de difícil control, se necesitan estudios encaminados a clarificar su utilidad en este grupo de pacientes.

Citocinas

Clásicamente se ha considerado a los eosinófilos una célula fundamental en la patogénesis del asma. El bloqueo de algunas de las interleucinas relacionadas con los eosinófilos ha sido investigado como posible estrategia terapéutica en el asma.

La IL-5 es una citocina clave en la diferenciación y maduración de los eosinófilos en la médula ósea, así como en su reclutamiento y activación en el lugar de la inflamación alérgica. El primer estudio en el que se administró anticuerpos monoclonales frente a IL-5 (mepolizumab) a pacientes con asma leve, demostró que aunque su administración reduce espectacularmente el número

de eosinófilos en sangre periférica, no tiene ninguna acción sobre la hiperrespuesta bronquial o la reacción asmática tardía tras la provocación con alérgeno⁸⁰. Estos hallazgos llevaron a pensar que el papel del eosinófilo en la respuesta asmática tardía pudiera no ser tan importante como inicialmente se había pensado. Sin embargo, recientemente se ha observado que aunque el bloqueo de IL-5 mediante anticuerpos monoclonales efectivamente reduce el número de eosinófilos en sangre periférica, produce una reducción mucho más modesta en la mucosa bronquial⁸¹. Ello explicaría la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento.

Además se ha sugerido que dado que los anticuerpos anti-IL-5 reducen la expresión de procolágeno III en la membrana basal reticular de la mucosa bronquial, podrían prevenir el proceso de remodelado inducido por eosinófilos en el asma⁸².

La IL-4 también ha sido implicada en el asma a través de sus efectos sobre la IgE y sobre la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1), favoreciendo la migración de las células inflamatorias al lugar de la reacción alérgica. Se ha evaluado el papel de los anticuerpos recombinantes frente a IL-4, con resultados menos prometedores que los obtenidos con los anti-IL-5. Una línea de investigación más prometedora es el uso nebulizado de receptores solubles IL-4 para bloquear la acción de la IL-4. Este tratamiento que parece ser seguro y eficaz en el tratamiento del asma moderado⁸³.

En base a su antagonismo con IL-4 en la regulación de las células B, se ha sugerido que el IFN- γ podría ser eficaz contra la inflamación alérgica. Sin embargo, cuando se ha administrado IFN- γ parenteral a pacientes con asma córtico-dependiente, no se ha observado ningún beneficio en la función pulmonar o en las necesidades de corticoides orales, a pesar de que sí se observó una reducción significativa de los eosinófilos en sangre periférica⁸⁴.

Otra posible diana terapéutica es la IL-12, con actividad pro-Th1, que atenúa la eosinofilia de la vía aérea en modelos animales. Sin embargo, cuando se ha administrado en pacientes con asma alérgico leve no ha mostrado ningún beneficio en la hiperrespuesta bronquial o en la reacción asmática tardía tras exposición a alérgenos⁸⁵.

Quimiocinas

Las quimiocinas son péptidos quimiotácticos que desempeñan un papel central en enfermedades alérgicas, autoinmunes e inflamatorias debido a su capacidad de activar y atraer leucocitos. Median sus efectos por la unión a receptores de la superficie celular de linfocitos Th2, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Se han implicado distintos receptores de quimiocinas en enfermedades alérgicas, sobre todo el receptor CCR3, que podrían actuar como posibles dianas en el tratamiento de las mismas. Todas las células implicadas en la inflamación alérgica

expresan CCR3, que es activado por las quimiocinas eotaxina, eotaxina-2, eotaxina-3, RANTES, MCP-3, MCP-4 y MCP-5. Tras la unión de la eotaxina al CCR3, el receptor se internaliza en menos de 15 min y los eosinófilos ya no son capaces de responder al mismo ligando. Por este motivo, sería útil encontrar fármacos que induzcan una internalización prolongada del receptor, y por tanto inactivación de células relevantes en el asma y en este sentido se están desarrollando diversas líneas de investigación.

TRATAMIENTO FENOTÍPICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN EL NIÑO

Como ya se ha comentado, las opciones del tratamiento del asma grave en el niño se basan fundamentalmente en el uso de corticoides inhalados a dosis altas, corticoides orales y fármacos ahorradores de corticoides. Los neumólogos pediátricos del Hospital Brompton de Londres han publicado recientemente un protocolo en el que se propone un enfoque terapéutico de los niños con asma grave, en función del fenotipo asmático⁸⁶. La clasificación de los distintos fenotipos se basa en las componentes fundamentales del síndrome asmático:

- Extensión y naturaleza de la inflamación de la vía aérea.
- Grado de hiperreactividad bronquial.
- Extensión de la obstrucción aparentemente irreversible de la vía aérea.

La aplicación de este protocolo estaría indicada en el niño mayor con asma grave, en el que se ha descartado cualquier otra patología, se ha asegurado el cumplimiento terapéutico y permanece mal controlado a pesar de dosis de fluticasona inhalada igual o superior a 1 mg/día, antagonistas de los leucotrienos y agonistas β_2 de acción prolongada.

Según el protocolo propuesto por los autores en la primera visita se realizaría espirometría basal con test broncodilatador y se entregaría al paciente un diario para anotar los síntomas. Dado el mal cumplimiento de la medición del PEF en domicilio, los autores no recomiendan esta medida.

En la segunda visita se realizarían mediciones no invasivas de la inflamación de la vía aérea (medición del óxido nítrico en el aire exhalado y estudio de la celularidad de la vía aérea en una muestra de esputo inducido). Se repetiría la espirometría y se administraría una inyección intramuscular de una preparación *depot* de triamcinolona.

En la tercera visita, 2 semanas después, se repetiría la espirometría y las medidas no invasivas, realizándose además una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia. En función de los resultados, el paciente sería clasificado en uno de los siguientes fenotipos:

Asma sensible a corticoides

Es el fenotipo más común. Típicamente el niño, tras recibir dosis altas de corticoides sistémicos, está asintomático, con función pulmonar normal y sin alteraciones inflamatorias en la biopsia o el LBA.

El tratamiento de estos pacientes consistiría en administrar corticoides orales en la mínima dosis posible. Si no se puede reducir la dosis a un nivel en que los efectos secundarios sean tolerables, se podría añadir ciclosporina o metotrexato, aunque parecen ser más eficaces en los casos de resistencia a corticoides.

Asma eosinofílica, resistente a corticoides

Este fenotipo incluye los niños con persistencia de síntomas y evidencia de inflamación eosinofílica en la biopsia o LBA a pesar de tratamiento con triamcinolona *depot* intramuscular.

Los autores proponen para este grupo, tratamiento antiinflamatorio alternativo fundamentalmente metotrexato o ciclosporina, durante al menos 3 meses, y posteriormente, intentar reducir al mínimo la dosis de corticoides orales.

Asma con inflamación eosinofílica persistente, sin síntomas

Este fenotipo se ha descrito sobre todo en adultos jóvenes, que desde el punto de vista clínico están asintomáticos, pero que mantienen eosinofilia persistente en la vía aérea. La interpretación de estos hallazgos es difícil y en la práctica es poco probable que estos pacientes tomen medicación de forma crónica porque subjetivamente se encuentran bien. Además la evidencia disponible en la actualidad sugiere que el remodelado de la vía aérea ocurre precozmente en el curso de la enfermedad, siendo poco probable la aparición de cambios progresivos en la edad adulta⁸⁷.

Asma resistente a los esteroides, con inflamación no eosinofílica

Está descrito un fenotipo en el que los neutrófilos son las células predominantes en las muestras obtenidas mediante biopsia o LBA en pacientes con asma grave, que se mantienen sintomáticos a pesar de dosis altas de corticoides orales⁸⁸. No está claro cuál es el papel del neutrófilo en estos pacientes, aunque se baraja, entre otras posibilidades, que el neutrófilo puede ser la célula efectora en este tipo de asma. No hay estudios que demuestren que la reducción de los neutrófilos de la vía aérea mejore los síntomas asmáticos. Sin embargo, se han utilizado de forma empírica distintos fármacos que pueden reducir la neutrofilia de la vía aérea. Algunos de ellos, como los antibióticos macrólidos actúan bloqueando la producción de IL-8⁸⁹; otros como las teofilinas aceleran la apoptosis de los neutrófilos⁹⁰. Anecdóticamente se ha empleado la azitromicina en este tipo de asmáticos, durante

6 meses, con respuestas espectaculares en algunos casos, aunque no se puede descartar el efecto placebo.

En resumen este fenotipo de asma está en fase de investigación y se necesitan más datos antes de poder hacer recomendaciones.

Hiperreactividad bronquial persistente, no inflamatoria

Los niños con este fenotipo no tienen evidencia de inflamación residual en la vía aérea en la segunda visita. Sin embargo, permanecen sintomáticos y muestran reversibilidad tras la administración de broncodilatador. La base molecular de este fenotipo no está clara, pero no parece lógico tratar a estos pacientes con tratamientos antiinflamatorios más potentes. Se ha ensayado el tratamiento con dosis altas de agonistas β_2 inhalados con poco éxito. Los autores refieren cierta respuesta con terbutalina subcutánea en perfusión continua en 5 de 8 niños⁹¹. Se necesitan estudios controlados para evaluar este tratamiento.

En conclusión, a la vista de los resultados parece aconsejable, siempre que sea posible, utilizar los fármacos habitualmente recomendados por las guías terapéuticas para el tratamiento del asma. Los posibles beneficios de la mayoría de los tratamientos alternativos descritos en esta revisión, necesitan ser confirmados con estudios multicéntricos que reúnan número suficiente de pacientes para poder evaluar con claridad su utilidad. La posibilidad de emplear un enfoque terapéutico racional en el asma grave, en función de los cambios histológicos y funcionales de la vía aérea es muy atractiva, pero se necesitan estudios que la validen y que evalúen la relación coste-beneficio de esta práctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, 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;13:1198-208.
2. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ*. 2001; 323:253-6.
3. McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax*. 2002;57:915-6.
4. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002; 87:457-61.
5. Postma DS, Sevette C, Martinat Y, Schlosser N, Aumann J, Kafe H. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J*. 2001; 17:1083-8.
6. Lee DK, Haggart K, Currie GP, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of hydrofluoroalkane formulations of ciclesonide 400 μg once daily vs fluticasone 250 μg twice daily on methacholine

- hyper-responsiveness in mild-to-moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:26-33.
7. Richter K, Kannies F, Bibberger C, Nave R, Magnussen H. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:146-52.
 8. Weinbrenner A, Huneke D, Zschiesche M, Engel G, Timmer W, Steinijans VW, et al. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2160-3.
 9. Meyer RJ. A United States regulators's perspective on the ongoing chlorofluorocarbon transition. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:236-8.
 10. Davies RJ, Stampone P, O'Connor BJ. Hydrofluoroalkane-134^a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to approximately half the total daily dose. *Respir Med.* 1998;92 Suppl A:23-31.
 11. Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J, Zarkovic J. Comparison of the efficacy and safety of high doses of beclomethasone dipropionate suspension for nebulization and beclomethasone dipropionate via a metered-dose inhaler in steroid-dependent adults with moderate to severe asthma. *Respir Med.* 2003;97:S21-6.
 12. Mullarkey MF, Webb DR, Pardee NE. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy.* 1986;56:347-50.
 13. Suarez CR, Pickett WC, Bell DH, McClintock DK, Oronsky AL, Kerwar SS. Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. *J Rheumatol.* 1987;14:9-11.
 14. Cronstein BN. Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation. *Inflammation.* 1992;16:411-23.
 15. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:395-420.
 16. 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;15:478-85.
 17. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet.* 1990;21:137-40.
 18. Erzurum SC, Leff JA, Cochran JE, Ackerson LM, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med.* 1991;114:353-60.
 19. Dyer PD, Vaughan TR, Weber RW. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:208-12.
 20. Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: a 12-week double-blind, cross-over study. *Respir Med.* 1993;87:211-6.
 21. Taylor DR, Flannery EM, Herbison GP. Methotrexate in the management of severe steroid dependent asthma. *N Z Med J.* 1993;22:409-11.
 22. Stewart GE, Díaz JD, Lockey RF, Seleznick MJ, Trudeau WL, Ledford DK. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:482-9.
 23. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL, Tsien A, Ramesh S, Weber RW, et al. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest.* 1994;105:117-21.
 24. Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. Short term effect of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Lung.* 1995;173:223-31.
 25. Ogirala RG, Sturm TM, Aldrich TK, Meller FF, Pacia EB, Keane AM, et al. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetonide versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: a double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1461-6.
 26. Hedman J, Seideman P, Albertioni F, Stenius-Aarniala B. Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;49:347-9.
 27. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest.* 1997;112:29-33.
 28. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med.* 1998;92:1059-65.
 29. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2004.* Oxford: Update Software.
 30. Stempel DA, Lammert J, Mullarkey MF. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent asthmatics. *Ann Allergy.* 1991;67:346-8.
 31. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics.* 1992;89:635-9.
 32. Kuitert LM, Harrison AC. *Pneumocystis carinii* pneumonia as a complication of methotrexate treatment of asthma. *Thorax.* 1991;46:936-7.
 33. Sihra BS, Kon OM, Durham SR, Walker S, Barnes NC, Kay AB. Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. *Thorax.* 1997;52:447-52.
 34. Frew AJ, Plummeridge MJ. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:3-10.
 35. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, Corrigan CJ. Can clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma be predicted by an in vitro T-lymphocyte proliferation assay? *Eur Respir J.* 1996;9:1421-6.
 36. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:509-14.
 37. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J.* 1995;8:1091-9.
 38. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporine in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child.* 1997;77:522-3.
 39. Burkart GJ, Smaldone GC, Eldon MA, Venkataramanan R, Dauber J, Zeevi A, et al. Lung deposition and pharmacokinetics of cyclosporine after aerosolization in lung transplant patients. *Pharm Res.* 2003;20:252-6.
 40. Evans D J, Cullinan P, Geddes DM, Walters EH, Jones PW. Ciclosporina como agente economizador de corticosteroides orales en el asma estable. En: *La Cochrane Library plus en español.* Oxford: Update Software.
 41. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4.*
 42. Ledford DK. Treatment of steroid-resistant asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1996;16:777-96.
 43. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax.* 1992;47:349-54.

44. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:317-24.
45. Klaustermeier WB, Noritake DT, Kwong FK. Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:720-5.
46. Berlow BA, Liebhaber MI, Dyer Z, Spiegel TM. The effect of dapsone in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:710-5.
47. Schwarz YA, Kivity S, Ilfeld DN, Schlesinger M, Greif J, Topilsky M. A clinical and immunologic study of colchicine in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:578-82.
48. Fish J, Peters S, Chambers Ch, McGeady S, Epstein K, Boushey H. An evaluation of colchicines as an alternative to inhaled corticosteroids in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1165-71.
49. Newman K, Mason UG, Buchmeier A, Schmalings KB, Nelson HS. Failure of colchicines to reduce inhaled triamcinolone dose in patients suffering with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:176-8.
50. Roberts JA, Gunneberg A, Elliot JA, Thomson NC. Hydroxychloroquine in steroid dependent asthma. *Pulm Pharmacol.* 1988;1:59-61.
51. Charous BL, Halpern EF, Steven GC. Hydroxychloroquine improves airflow and lowers circulating IgE levels in subjects with moderate symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:198-203.
52. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:976-83.
53. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, Szeffler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:421-6.
54. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:976-83.
55. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy.* 1994;49:413-20.
56. Niggemann B, Leupold W, Schuster A, Schuster R, Berg A, Grubl A, et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:205-10.
57. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy Clin Immunol.* 1999;103:810-5.
58. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol.* 1999;91:126-33.
59. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Low dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin Mol Allergy.* 2004;2:4.
60. Spector S, Katz M, Farr R. Troleandomycin: effectiveness in steroid dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;54:367-9.
61. Ekici A, Ekici M, Erdemoglu AK. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma.* 2002;39:181-5.
62. Kraft M, Cassell G, Pak J. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: Effect of clarithromycin. *Chest.* 2002;121:344-51.
63. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O'Connell L, Fendly B, Presta LG, et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107:308-12.
64. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1828-34.
65. 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;34:632-8.
66. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:154-9.
67. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *Allergy Clin Immunol.* 2003;111:87-90.
68. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20:1088-94.
69. Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics.* 2002;110:e55.
70. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001;108:E36.
71. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
72. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125:1378-86.
73. Casale TB, Condeemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:2956-67.
74. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59:709-17.
75. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:265-9.
76. Souness JE, Aldous D, Sargent C. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitors. *Immunopharmacology.* 2000;47:127-62.
77. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:267-79.
78. Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C, Bredenbröcker D, Rathgeb F, Wurst W. Roflumilast, a new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor is effective in the treatment of asthma. *Eur Respir J.* 2002;20 Suppl 38:303S (abstract).

- 79.** Albrecht A, Leichtl S, Bredenbröker D, Bethke T, Wurst W. A new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor with beclomethasone propionate in asthma control *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 38:304S (abstract).
- 80.** Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144-8.
- 81.** Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:199-204.
- 82.** Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, 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;112:1029-36.
- 83.** Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:963-70.
- 84.** Boguniewicz M, Schneider LC, Milgrom H, Newell D, Kelly N, Tam P, et al. Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant interferon-gamma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:785-90.
- 85.** Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2149-53.
- 86.** Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paed Respir Rev*. 2004;5:116-23.
- 87.** Payne DN, Rogers V, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:78-82.
- 88.** Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:737-43.
- 89.** Jaffe A, Bush A. Antiinflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:464-73.
- 90.** Yasui K, Hu B, Nakazawa T, Komiyama A. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest*. 1997;100:1677-84.
- 91.** Payne DN, Balfour-Lynn IM, Biggart EA, Bush A, Rosenthal M. Subcutaneous terbutaline in children with chronic severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:356-61.