

# PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

*Carolina Cisneros Serrano, M<sup>a</sup> Angeles Ruiz Cobos, Julio Ancochea  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid*

## Introducción

El abordaje actual en el tratamiento del asma se apoya en dos pilares fundamentales: por un lado, las medidas no farmacológicas, que influyen en evitar o reducir al máximo la exposición a los agentes desencadenantes, así como el proporcionar la educación necesaria al paciente en cuanto al manejo de su enfermedad; y, por otro, las medidas farmacológicas encaminadas a controlar la inflamación crónica y a mejorar la función pulmonar.

Conforme se ha ido avanzando en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, ha ido cambiando la visión clínica patológica de la misma y, por tanto, el enfoque terapéutico, por uno más actual basado en su mecanismo patogénico.

La inflamación crónica en el asma está caracterizada por la infiltración de la pared de la vía aérea y la luz bronquial, por diferentes células efectoras, incluyendo linfocitos T, eosinófilos, monocitos/macrófagos, mastocitos y eventualmente neutrófilos<sup>1,2,3</sup> (Fig.1). La movilización y activación de estas células está controlada por un complejo sistema de citocinas derivado de la activación de los linfocitos CD4 (linfocitos Th2) además de por otras células del propio epitelio bronquial y el músculo liso<sup>4,5</sup>.

El papel de los linfocitos T parece esencial en el mecanismo inflamatorio que caracteriza al asma. Los linfocitos T se diferencian en dos fenotipos, Th1 y Th2, los cuales generan diferentes perfiles de citocinas<sup>6</sup>.

En el asma existe una polarización hacia una respuesta linfocitaria Th2 y, por tanto, un aumento de la secreción de las citocinas que producen<sup>7</sup> (Fig. 2), entre las que se incluyen la IL-4, necesaria para dirigir la producción de IgE específica, la IL-3 que controla el desarrollo de los mastocitos y los basófilos, y la IL-5 que junto a la anterior y el factor estimulante del crecimiento de colonias macrofágicas, GM-CSF, regula el componente eosinófilo<sup>8</sup>. Otras interleucinas a las que cada vez se presta más interés son la IL-9, por su papel en la regulación de la producción de IgE y del crecimiento de los mastocitos, así como a la IL-13, por su posible relación con la hiperrespuesta bronquial. Los resultados de diferentes estudios muestran el papel clave de los linfocitos Th2 en el proceso inflamatorio del asma, si bien estudios más recientes realizados en animales de experimentación sugieren también la contribución de los linfocitos Th16,10.

Además del proceso inflamatorio, cada vez se dispone de más datos sobre la existencia de ciertos cambios estructurales crónicos en la vía aérea en el asma. Estos cambios que también están influenciados por citocinas y ciertos factores de crecimiento liberados por los linfocitos TH2 incluyen: engrosamiento de la pared por hipertrofia del músculo liso, hiperplasia y activación de miofibroblastos con incremento del colágeno depositado en la membrana basal, angiogénesis y aumento de la vascularización de la submucosa y del número de células cebadas del epitelio bronquial. Todo ello conduce al denominado remodelado bronquial<sup>11-15</sup>.

No se conoce con precisión, la relación exacta entre inflamación crónica y remodelado con la presentación clínica de asma, ni tampoco la contribución de cada uno de estos componentes a la hiperrespuesta bronquial y al broncoespasmo que se produce en las fases agudas de la enfermedad.

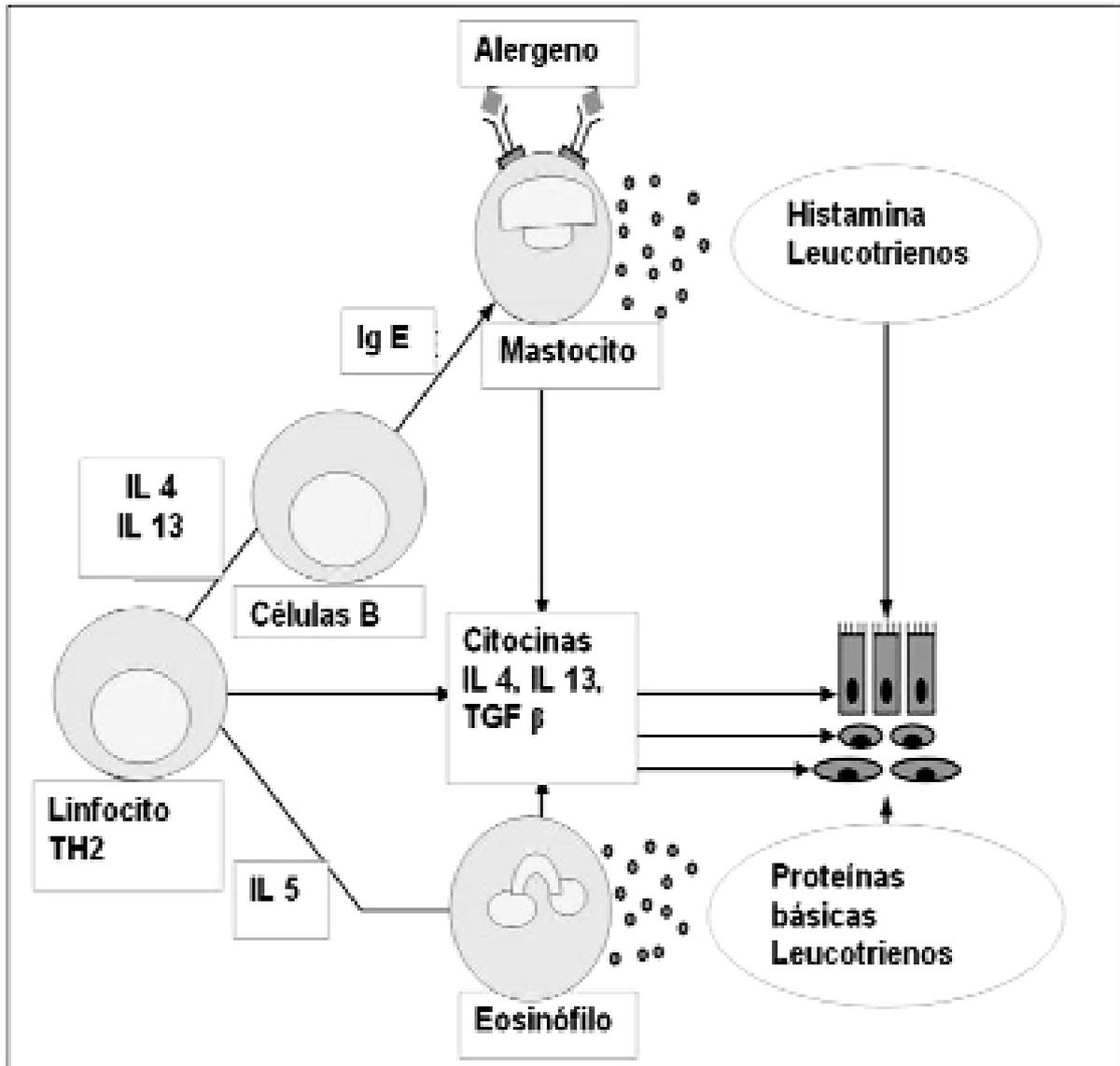
En la actualidad, la hipótesis más aceptada en cuanto al tratamiento es que la prevención o la inhibición del pro-

---

## Correspondencia:

*Carolina Cisneros Serrano  
S. Neumología. Hospital Universitario de la Princesa.  
C/Diego de León 62. Madrid 28006  
Teléfono: 915202277. Fax: 915202487  
E-mail: carol9199@yahoo.es  
Pneuma 2006; 5: 95 - 107*

Figura 1. Mecanismos implicados en la reacción inflamatoria aguda y crónica en la vía aérea. Modificado de referencia nº 3.



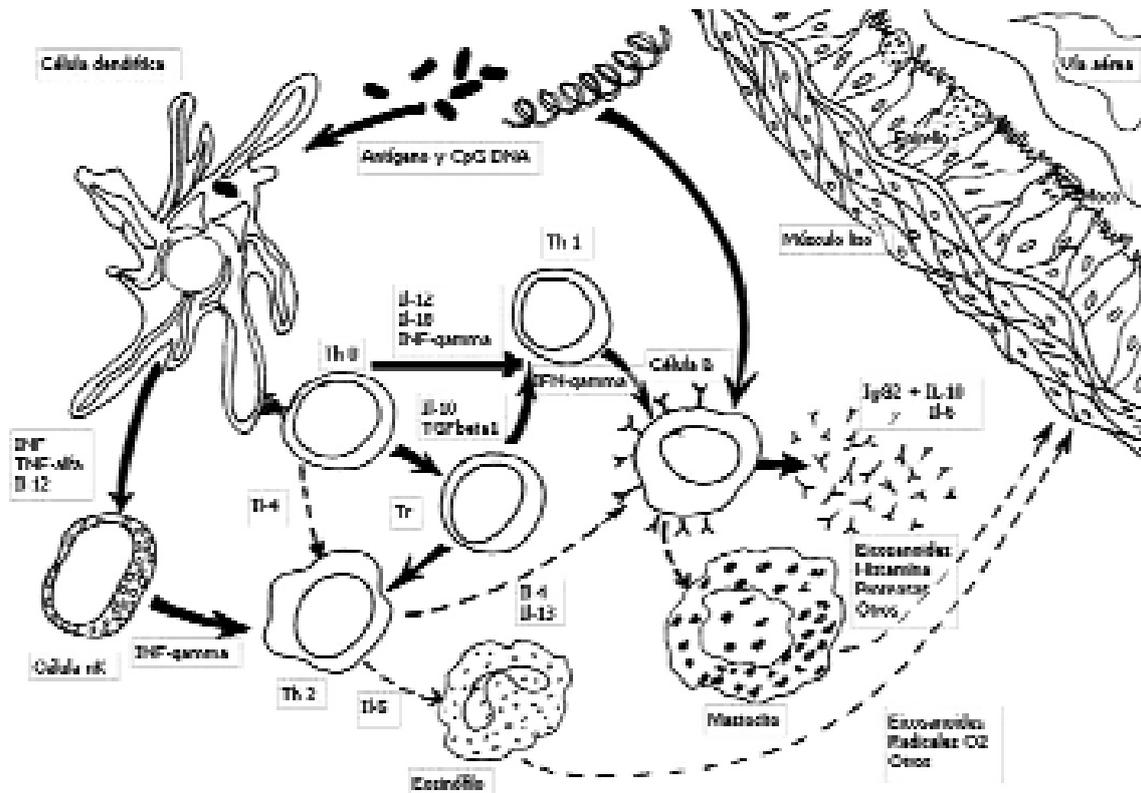
ceso inflamatorio mejora el control de la enfermedad. Ello se basa en los estudios que apoyan la potente acción de los corticoesteroides inhalados sobre la inflamación eosinofílica y linfocítica en el asma y su efectividad sobre la función pulmonar y la hiperrespuesta bronquial<sup>16,17</sup>.

Desde hace años las únicas novedades a que hemos asistido en el tratamiento del asma han sido en lo relativo al "manejo" de los medicamentos ya existentes, más que a la aparición de nuevas moléculas. Estas nuevas pautas han surgido tras analizar los modestos resultados que arrojan los diferentes estudios<sup>18-25</sup> y que ponen de manifiesto la falta de control que aún tenemos de esta enfermedad; lo que ha dado lugar a nuevos planteamientos o "estrategias" de tratamiento (terapia

de mantenimiento a dosis fijas en busca del control total<sup>26,27</sup>, terapia ajustable<sup>28,29</sup> y terapia única<sup>30</sup>), que no serán objeto de esta revisión.

A fecha de hoy, existen numerosos fármacos en investigación, todos ellos tienen en común el hecho de tratar de modular los mecanismos inmunológicos e inflamatorios implicados en las alteraciones funcionales y clínicas de la enfermedad, con mínimos efectos secundarios. Algunos de estos fármacos se encuentran en fases muy avanzadas de investigación y a punto de comercializarse en nuestro país<sup>31</sup>. En este documento se realiza una revisión de las moléculas en investigación, algunas de las cuales son aún tan solo promesas, y otras, ya una realidad.

Figura 2. Interacción entre células inflamatorias y citocinas. Modificado de referencia nº 7.



### Nuevos enfoques terapéuticos

El avance en los conocimientos sobre el papel de las citocinas en el balance Th1 - Th2<sup>4,5,8</sup>, ha aumentado las posibilidades de intervenir en diferentes puntos de la cascada inflamatoria. Sin embargo, muchas de estas terapias han sido investigadas únicamente en animales de experimentación y la aplicabilidad en humanos aún no está aclarada.

Los nuevos enfoques terapéuticos se podrían clasificar en varios apartados según su objetivo (Tabla I).

#### 1. Prevención de la activación de células T

Son muchas las posibilidades de actuar previniendo la activación de los linfocitos T. Algunas de ellas como, metrotexate<sup>32,33</sup> o ciclosporinas, están disponibles desde hace años. El tosilato de Suplastat, los anticuerpos monoclonales CD4 (anti CD4) y los linfocitos citotóxicos asociados a la inmunoglobulina 4 unida a una región constante de la IgG1 (CTLA-4-Ig) se incluyen también en este grupo.

Se han publicado estudios que demuestran que la ciclosporina A inhalada produce inhibición de la reacción inducida por alérgenos y en estudios realizados en pacientes con asma corticodependiente, se ha demos-

trado que dosis bajas de ciclosporina han producido una mejora significativa de la función pulmonar y una reduc-

Tabla I. Objetivos de los diferentes enfoques terapéuticos.

- 1. Prevención de la activación celular T**
- 2. Tratamiento inmunomodulador de las respuestas Th2 (prevención o reversión de la expresión Th2)**
  - Inmunoterapia
  - Inhibidores de citocinas Th2
  - Fármacos que promueven las citocinas Th1
- 3. Inhibición de los mediadores**
  - Citocinas con propiedades antialérgicas/antiinflamatorias
  - Inhibidores de la migración y activación de eosinófilos
  - Anti-Ig E
- 4. Nuevos glucocorticoides**
- 5. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4**
- 6. Predictores de respuesta al tratamiento (farmacogenómica)**

ción de un 62% de la dosis de corticoesteroides orales. Sin embargo, los datos no muestran una relación favorable entre efectos secundarios y beneficios del tratamiento<sup>34,35</sup>.

El Tosilato de Suplstat es un nuevo fármaco que actúa selectivamente sobre la liberación de IL-4 e IL-5 por los Th2 y reduciendo la eosinofilia bronquial en modelos de estudio experimentales. Parece que su acción produciría una normalización en el desbalance CD1/CD2 que podría ser responsable de la polarización de la respuesta tipo Th2 existente en el asma<sup>36</sup>. Un estudio reciente que analiza el efecto del Tosilato de Suplstat en asma demostró que este fármaco mejora la función pulmonar y el control de los síntomas y permite reducir la dosis de corticoesteroides orales en pacientes corticodependientes<sup>37-41</sup>.

Algunos estudios han demostrado ciertos beneficios al administrar Anticuerpos monoclonales-CD4 (Anti-CD4) en los procesos CD4 dependientes como la esclerosis múltiple o algunas enfermedades del colágeno. Sin embargo, están aún por demostrar sus efectos en enfermedades pulmonares<sup>43-45</sup>.

Por último, la CTLA4-Ig también ha demostrado en humanos su potencial capacidad como inmunomoduladora mediante la supresión de los linfocitos Th2<sup>46</sup>.

## 2. Prevención o reversión de la expresión Th2

### 2 a. Inmunoterapia

Tradicionalmente, una opción terapéutica en ciertas enfermedades de base alérgica ha sido la inmunoterapia. Su empleo ha sido muy distinto en los diferentes países; dado que su eficacia es muy variable, dependiendo tanto del alérgeno como de la enfermedad que produce. Así, mientras que en la rinitis alérgica polínica la eficacia parece demostrada, los resultados no son tan convincentes en el asma y, por tanto, la indicación sigue siendo controvertida. En la actualidad sigue sin conocerse el mecanismo exacto del efecto inmunomodulador de la inmunoterapia. Estudios recientes sugieren que actúa a través de la regulación a la baja de la actividad Th2 (disminución de la expresión de IL-4 y IL-5), con un aumento de la actividad de las células Th1 y sus citocinas (aumento de la expresión de IFN- $\gamma$  y de IL-12)<sup>47-52</sup>.

Respecto a la inmunoterapia con péptidos, los resultados de los estudios en los que se ha aplicado en humanos son variables. Mientras en un estudio realizado en pacientes con alergia al epitelio de gato se demostró la eficacia clínica y funcional de la inmunoterapia con péptidos, otro estudio no pudo mostrar que la aplicación de inmunoterapia con péptidos modifique el fenoti-

**Tabla II. Posibles dianas para los inhibidores de la IL-4.**

#### IL-4:

- Anticuerpos anti IL-4
- Recombinante soluble IL-4 (IL-4R)

#### Receptor IL-4:

- Anticuerpos anti IL-4R
- Recombinación mutante de la proteína (IL-4, Y124D, Bay 16-9996)

#### Señal de transducción del receptor

- Inhibiendo la señal de transducción del receptor
- Activando la transcripción 6 (STAT6) o suprimiendo las señales de la citocinas (SOCS-1).

po de las células T, ni siquiera sus efectos sobre la sensibilidad cutánea<sup>53-56</sup>.

También se incluyen dentro del grupo de inmunomoduladores Th2 los denominados DON (Desoxiligonucleótidos CpG) cuya eficacia en el asma humano está pendiente de demostrar, aunque los estudios realizados en experimentación animal han confirmado la capacidad de estos nuevos productos farmacológicos como inmunomoduladores<sup>57-60</sup>.

### 2 b. Inhibidores de citocinas Th2

- Inhibidores de la IL 4

La IL-4, producida por las células Th2, es una de las principales inductoras de Th2, al igual que sucede con la IL-13. Actúa sobre receptores específicos del linfocito B, contribuyendo a su maduración en célula plasmática formadora de IgE específica y en el proceso de retroalimentación de desarrollo de células Th2, por lo que la supresión de su efecto se ha considerado de interés en el tratamiento del asma (Tabla II).

El inhibidor de IL-4 más desarrollado hasta el momento es el recombinante soluble de la IL-4 (IL4R) que actúa como antagonista del receptor de la IL-4 de los linfocitos B y T, evitando que se realicen las funciones de la IL-4. En dos estudios realizados hasta el momento este fármaco ha demostrado su efectividad y parece seguro en el asma moderada<sup>61</sup>.

Otros productos como el STAT6 y el SOCS-1 se encuentran en fases menos avanzadas de investigación<sup>62</sup>.

- Inhibidores de la IL5

Los eosinófilos se consideran un elemento particularmente lesivo en el proceso inflamatorio que se presenta

en el asma. Por otro lado, la IL-5 (Tabla III) es esencial en la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos y participa también, en la quimioatracción de estas células, estando sus efectos funciones muy limitadas a la función del eosinófilo. Además, existen evidencias de que la IL-5 inhalada causa hiperreactividad bronquial y eosinofilia en esputo. Por lo tanto, disponer de fármacos antagonistas de la IL-5 sería una oportunidad única para neutralizar selectivamente el efecto de los eosinófilos. En la Tabla IV se muestran las dianas sobre las que se está investigando en la actualidad el desarrollo de nuevas terapias cuyo objetivo es inhibir las funciones de la IL563.

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento con anticuerpos monoclonales frente a la IL-5, no sólo han sido decepcionantes al demostrar que el fármaco no inhibía la respuesta tardía de la reacción alérgica tras la provocación y que la disminución de eosinófilos no se acompaña de ningún efecto sobre la hiperreactividad bronquial habitualmente presente en sujetos asmáticos, sino que además cuestiona la relación entre eosinofilia y respuesta alérgica tardía y la hiperreactividad bronquial, así como el protagonismo real del eosinófilo en la respuesta inflamatoria de las vías aéreas en el asma. El resto de dianas terapéuticas están en fase de experimentación animal<sup>63,64</sup>.

### 2 c. Promoción de las citocinas TH1

Entre las citocinas con capacidad antiinflamatoria destacan las interleucinas 10 (IL-10) y 12 (IL-12).

Varios estudios han demostrado que los niveles de IL-10 están reducidos en los pacientes asmáticos. En uno de ellos se observó además que los glucocorticoides aumentaban la síntesis de IL10. Estos resultados, junto el hallazgo de que algunos polimorfismos de la región promotora del gen que regula la IL-10 se asocian a una mayor gravedad del asma, han aumentado el interés por esta citocina. Hasta la fecha, no se han publicado estudios en humanos al respecto, aunque los estudios realizados en animales de experimentación muestran la capacidad que tiene la IL-10 para atenuar la inflamación producida por la reacción alérgica inmediata<sup>65-69</sup>.

La IL-12 es una citocina derivada de los macrófagos que modula la respuesta de los linfocitos T y tienen capacidad para suprimir la inflamación eosinofílica, así como la producción de IgE y de citocinas proinflamatorias. Una deficiente producción de estas citocinas puede motivar que las respuestas linfocitarias de tipo Th2 predominen sobre las Th1. En los pacientes asmáticos se ha detectado una disminución en los niveles séricos de IL-12, lo cual ha sido interpretado como un factor que predispone a la producción excesiva de IgE lo que, a su vez,

Tabla III. Funciones de la IL-5.

#### Sobre los Eosinófilos

- Proliferación, diferenciación, maduración, activación
- Aumento de la supervivencia
- Sensibilidad a las señales sobre sus dianas
- Quimioatracción a concentraciones elevadas

**Basófilos:** aumenta la liberación de mediadores (histamina, leucotrieno C4 (LTC4).

**Células B:** estimula la diferenciación

#### Células T

- Promoción de IL-2 dependiente de la proliferación de células T citotóxicas
- Incremento de la expresión IL-2R de las células T

podría favorecer el desarrollo del asma. La IL-12 es capaz, además, de disminuir la hiperreactividad y la eosinofilia bronquiales en diversos modelos animales sensibilizados frente al alérgeno. Estas son las razones por las que se ha planteado la posibilidad de administrar IL-12 en el asma<sup>70,71</sup>.

Un estudio reciente ha evaluado la eficacia de la IL-12 en un grupo de asmáticos que fueron sometidos a pruebas de provocación frente a alérgenos habituales a los que eran sensibles. La administración de IL-12 redujo la eosinofilia en sangre y en esputo de forma significativa pero, al igual que ocurre con la administración de anticuerpos monoclonales frente a la IL-5, no se modificó la respuesta bronquial a la histamina, ni la respuesta alérgica tardía. Además, los efectos adversos como fiebre, dolores musculares, arritmia y elevación de transaminasas pueden ser barreras para incluir estos fármacos en el arsenal de la terapia antiasmática<sup>72,73</sup>.

Tabla IV. Dianas terapéuticas para la inhibición de la IL-5.

#### Expresión genética de IL-5

- oligonucleótidos no sensibles
- antagonistas GATA-3

#### IL-5/interacción con el receptor de IL-5

- Anticuerpos anti-IL-5
- Receptor soluble IL-5
- Mutante de la proteína IL-5
- Moléculas no peptídicas (isothiazolones)

#### Señal de transducción del receptor IL5

### 3. Anticuerpo monoclonal anti-IgE : Omalizumab

Como ya se ha dicho, la inflamación que tiene lugar en el asma está orquestada por un desbalance a favor de la respuesta Th2. La IgE juega un papel primordial en esta enfermedad, permaneciendo elevada en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos que no presentan sensibilización a aeroalergenos<sup>74</sup>. Estudios recientes señalan que los pacientes con asma sin test cutáneos positivos, producen IgE en las vías respiratorias y tienen mayor densidad de células que expresan receptores de alta afinidad (FcεRI) para la IgE (basófilos y mastocitos) que los controles sanos<sup>75,76</sup>, lo que sugiere que la IgE sería anormal en todos los pacientes asmáticos, independientemente de su estado de atopía.

En los últimos años se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado (omalizumab), que se liga a la IgE con alta afinidad. Una importante propiedad de este anticuerpo es que se une al dominio C3 de la IgE circulante, pero no lo hace al FcεRI y, por tanto, no activa a los mastocitos ni a los basófilos<sup>77</sup>. Tampoco se liga a otras Inmunoglobulinas como IgA o IgG.

Los estudios avalan su efectividad cuando se administra por vía subcutánea, cada 2 o 4 semanas, a diferentes dosis que vienen marcadas por los niveles de IgE. Se ha mostrado eficaz sobre todo en asma severo y como adyuvante para reducir o espaciar las dosis de corticoides orales.

En un principio, este compuesto se probó en modelos murinos con niveles circulantes de IgE elevados; posteriormente se procedió a su "humanización" para ser utilizado en humanos<sup>78</sup>. El anticuerpo se une a las regiones puente de la IgE humana, localizada en el dominio CH3 de la IgE, que se une firmemente al FcεRI<sup>79</sup>, ligando de esta manera la IgE circulante y la expresada en las células B. También podrían inhibir la producción de nuevas moléculas de IgE, actuando sobre las células B transformadas por IgE.

Una ventaja es que estos anticuerpos no son capaces de originar respuesta de tipo anafiláctico, no fijan el complemento y no interfieren en la producción de otros anticuerpos IgM, IgG e IgA por las células B.

En los distintos ensayos clínicos realizados hasta la fecha, omalizumab administrado por vía parenteral, reduce significativamente la concentración de IgE circulante. Por el contrario, no ha demostrado ser eficaz administrado en forma de aerosol<sup>80</sup>.

Omalizumab ha sido probado en 12 ensayos clínicos controlados (en fase IIB/III) en más de 5.243 pacientes, mostrando un perfil de efectos adversos similar al grupo control y una buena tolerancia<sup>81</sup>.

Dos ensayos randomizados y controlados en fase III han investigado el papel del omalizumab, en el control de pacientes asmáticos con test cutáneos positivos, de grado moderado-grave, tratados con glucocorticoides inhalados<sup>82,83</sup>. Ambos estudios compartían un diseño similar; tras 4-6 semanas de fase de estabilización con corticoides inhalados, los pacientes se randomizaban para recibir placebo o omalizumab en inyecciones mensuales (0,016 mg/kg). Posteriormente era seguidos durante 16 semanas, sin variar su dosis habitual de esteroides y durante otras 12 semanas en las que se realizaba una retirada gradual de los corticoides inhalados.

Los resultados derivados de estos estudios mostraron: 1) Una mayor mediana de reducción de dosis de corticoides inhalados (83% frente a 50%); 2) Mayor porcentaje de pacientes con supresión de los mismos (43% frente a 19%); 3) Menor número de exacerbaciones durante la fase a dosis fija de esteroides (13% frente a 31%) y la fase de supresión (16% frente a 30%). También se observó un menor uso de medicación de rescate y un descenso en el grado de severidad del asma, en el grupo tratado con omalizumab.

En estudios posteriores se ha tratado de identificar al grupo de pacientes que más se beneficiarían del tratamiento coadyuvante con omalizumab, dado que presenta un coste muy elevado. Así se ha visto que dichos pacientes serían aquellos que reciben dosis altas de corticoides inhalados, con historia de frecuentes visitas a urgencias y con una pobre función pulmonar<sup>84</sup>.

En un reciente estudio (INNOVATE)<sup>85</sup> de 28 semanas de duración, en pacientes con asma alérgico severo e inadecuado control a pesar de tratamiento optimizado, omalizumab consigue reducir el número de exacerbaciones severas y las visitas a urgencias.

En la actualidad se siguen llevando a cabo ensayos clínicos en fase III de larga duración para probar el mantenimiento de la respuesta al tratamiento.

Hasta la fecha, todos los estudios realizados han demostrado la tolerabilidad de omalizumab, tan sólo se han comunicado efectos adversos del tipo de urticaria<sup>86</sup>. Un 0.1% de pacientes desarrollaron anafilaxia. Tampoco se ha visto disminución de eficacia en tratamientos prolongados, ni existe evidencia del desarrollo de anticuerpos.

En Junio del 2003, el omalizumab por vía subcutánea, fue aprobado por la FDA en los Estados Unidos para su uso en pacientes con asma moderado-grave con tests cutáneos positivos a aeroalergenos perennes y con mal control de su enfermedad<sup>87</sup>. En 2005 ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, para el trata-

miento del asma grave y ha sido comercializado recientemente, en nuestro país, en 2006.

#### 4. Nuevos glucocorticoides: Ciclesonide

Hoy día, nadie duda que los glucocorticoides inhalados son los fármacos antiinflamatorios más potentes y con un mayor espectro de actividad en el control del asma, al ejercer acciones inhibitoras directas sobre distintas células inflamatorias y estructurales, disminuyendo la expresión de los genes de una gran variedad de mediadores inflamatorios, incluidas diversas citocinas y productos de secreción implicados en el asma.

Los glucocorticoides ejercen su actividad penetrando a través de la membrana celular y uniéndose al receptor, que se mantiene en fase inactiva en el citoplasma por medio de su unión a las proteínas de las que se disocia una vez que se une a la hormona.

Tras activar al receptor, se introduce en el núcleo uniéndose a zonas concretas de los genes, denominadas "elementos receptores de los glucocorticoides" (GRE), activando la producción de sustancias antiinflamatorias. Todo este proceso se conoce como "transactivación" y para que se produzca, la unión al GRE debe hacerse en forma de dímero. Pero dicho efecto es "no selectivo", con lo que además de producirse la transactivación de los genes que controlan el proceso antiinflamatorio, se transactivan otros genes como por ejemplo los que controlan el metabolismo de los glúcidos o el calcio, produciéndose de este modo la aparición de los efectos secundarios indeseables ya conocidos<sup>88</sup>.

Los efectos secundarios de los glucocorticoides inhalados son producidos por la parte del fármaco que pasa a la circulación sistémica a través del pulmón y por la parte deglutida que no logra ser desactivada por el hígado.

Los corticoides inhalados de que disponemos en la actualidad han probado sobradamente su eficacia. Así pues, los nuevos avances deberían ir encaminados a lograr reducir los efectos indeseables. Una de las vías que se han seguido para conseguir el corticoide ideal, ha consistido en el uso de "pro fármacos" que se activan en la mucosa respiratoria, donde se metabolizan e inactivan rápidamente, no desarrollando efectos sistémicos al ser absorbidos.

En esta vía se ha desarrollado el Ciclesonide, un pro fármaco tipo éster que, por sí mismo, apenas presenta afinidad por el receptor y necesita ser hidrolizado por esterasas endógenas de la vía aérea, en la zona éster para formar el principio activo (desisobutiril-ciclesonide)<sup>89</sup>. Esto le permite tener un buen perfil de seguridad incluso a dosis altas, mejorando los efectos locales

indeseables como la disfonía y la candidiasis oral comparado con budesonida y fluticasona<sup>90,91</sup> (50% menor depósito de ciclesonide y 90% de su metabolito activo en orofaringe que fluticasona). Además, Ciclesonide es más lipofílico que otros corticoides y por tanto menos soluble en los medios fisiológicos acuosos, con lo que tendría una mayor duración de acción<sup>92,93</sup> permitiendo su administración como dosis única diaria.

Ciclesonide se ha probado en diversos ensayos clínicos en fase III, demostrando actividad antiasmática similar pero con menores efectos sistémicos que los corticoides inhalados actuales<sup>94,95</sup>. Así por ejemplo ha demostrado atenuar la respuesta temprana y tardía, tras la inhalación de alérgeno a dosis bajas frente a placebo<sup>96</sup> y ha conseguido un buen control del asma leve-moderado<sup>97</sup>. En asma moderado-severa ha demostrado un mejor ratio terapéutico frente a fluticasona a dosis altas<sup>98</sup> sin afectar al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal<sup>99</sup>.

Ciclesonide se encuentra pendiente de su aprobación y comercialización en breve plazo.

#### 5. Inhibidores de la fosfodiesterasa: Roflumilast.

Además de los mencionados con anterioridad son muchos los fármacos que se investigan en la actualidad, entre los que se encuentran los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE). Desde hace tiempo se investigan fármacos inhibidores de esta enzima que inactiva el AMPc (monofosfato de adenosina), por lo que aumenta las concentraciones de este segundo mensajero que interviene en la relajación del músculo liso e inhibe la quimiotaxis, citotoxicidad y activación de las células inflamatorias. La inactivación de AMPc está catalizada por un grupo de isoenzimas de la fosfodiesterasa de las cuales la PDE4 es la principal responsable de este sistema. La concentración intracelular de AMPc puede elevarse por la estimulación de la adenilciclase, lo que incrementa la tasa de síntesis del AMPc (como sucede con los agonistas  $\beta_2$ ) o inhibiendo la PDE con el fin de reducir su tasa de metabolismo.

Hasta la fecha, se han descrito 9 familias de isoenzimas de la PDE cada una de las cuales está codificada por un gen o familia de genes distinto. El papel dominante de la PDE4 en casi todas las células inflamatorias inmunocompetentes y, en menor grado, en el músculo liso de la vía aérea, ha hecho que esta isoenzima sea un campo atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos en asma.

Los inhibidores de la PDE4 de primera generación produjeron efectos secundarios relacionados con la dosis, como consecuencia de su acción farmacológica en otros sistemas (fundamentalmente toxicidad neuroló-

gica y gástrica)<sup>100</sup>. El desarrollo de nuevas moléculas de segunda generación (roflumilast, cilomilast, piclamilast, roliplam) administradas por vía oral, ha permitido mejorar la capacidad de inhibir la actividad catalítica de la PDE4 derivada del monocito, con menos actividad sobre el sistema nervioso central. De este modo, los nuevos inhibidores de la PDE4, teóricamente, podrían tener un efecto favorable en el manejo del asma inhibiendo la inflamación, además de su conocida acción broncodilatadora, y sin los efectos secundarios de los inhibidores no selectivos<sup>101</sup>.

Roflumilast con su metabolito activo (N-oxide) ha demostrado en modelos animales atenuar la broncoconstricción inducida por alérgeno, suprimir las reacciones tempranas en la vía aérea e inhibir la eosinofilia, frente a cilomilast y piclamilast<sup>102</sup>.

En diversos ensayos clínicos, ha demostrado controlar los síntomas de rinitis alérgica<sup>103</sup>, ser eficaz en el asma inducida por ejercicio frente a placebo<sup>104</sup> y suprimir la respuesta tardía frente a alérgeno, con buena tolerabilidad<sup>105</sup>.

Roflumilast se encuentra a la espera de aprobación en Europa para el tratamiento de asma y EPOC<sup>106</sup>.

Actualmente no existe información sobre la utilidad clínica de otro tipo de inhibidores de la fosfodiesterasa, aunque las células de músculo liso bronquial y vascular expresan PDE3 y PDE4, por lo que antagonistas duales podrían proporcionar un beneficio adicional.

## 6. Predictores de respuesta al tratamiento: Farmacogenómica

La farmacogenética es un campo emergente, en el cual, el conocimiento de las bases genéticas de una enfermedad se aplica en el tratamiento de la misma, permitiendo de este modo a los investigadores definir o dar respuesta a múltiples interrogantes que se venían planteando hasta la fecha.

La farmacogenómica estudia el cómo las diferencias de carácter genético influyen en la variabilidad de respuesta a un determinado fármaco entre individuos.

Sabemos que no todos los individuos responden igual a una misma terapia, así es frecuente ver pacientes que a pesar de utilizar un tratamiento adecuado no consiguen el control de sus síntomas. Algunos, responden de manera espectacular a un determinado fármaco; por ejemplo, los antileucotrienos, mientras que otros apenas notan su efecto. También es frecuente ver respuestas diferentes en relación con los efectos adversos, como ocurre con los corticoides orales, cuando se

administran de forma mantenida, unos desarrollan efectos adversos considerables en poco tiempo y otros no<sup>107,108</sup>.

Se estima que en torno a un 70% de la variabilidad en la respuesta farmacoterapéutica se debe a variabilidad genética<sup>109</sup>. Parece que las alteraciones genéticas podrían afectar tres áreas que serían responsables de la respuesta alterada a un mismo fármaco: variaciones que afectan al metabolismo del fármaco, variaciones que alteran dianas no deseadas permitiendo efectos adversos, o variaciones en las dianas terapéuticas, directamente sobre ellas, o por las vías involucradas en el efecto farmacológico deseado<sup>108</sup>.

En el caso del asma, existen tres agentes farmacológicos en los que se ha aplicado este campo de conocimiento: los beta2-agonistas, los antagonistas de leucotrienos y los corticoides.

Hace tiempo que se describieron algunos polimorfismos genéticos de los receptores beta2-adrenérgicos<sup>110</sup>, algunos de ellos producen cambios en la posición de los aminoácidos que se observan con una alta frecuencia (como el cambio de posición del 16 por el 27) lo que inducía a pensar que podría estar en relación con la variabilidad antes mencionada. Así por ejemplo, se ha comprobado en diferentes estudios como la respuesta a los beta2adrenérgicos era diferente, según dicha posición estuviera ocupada por el aminoácido arginina o glicina<sup>111-113</sup>.

En el caso de los antagonistas de los leucotrienos, se han identificado polimorfismos tanto a nivel de la leucotrieno C4 sintetasa, como en la 5-lipoxigenasa, que han demostrado en ensayos clínicos, diferentes respuestas a dichos fármacos<sup>114</sup>.

Otros autores<sup>115</sup> han sugerido que existe una relación, entre la respuesta a los corticoides inhalados y los polimorfismos a nivel del gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1), abriendo nuevas posibilidades para actuar farmacológicamente en un futuro.

Así pues, la información de la farmacogenómica nos permitirá tratar de forma individualizada a nuestros pacientes, suministrando determinados fármacos a aquellos sujetos que se puedan beneficiar en mayor medida de los mismos y evitando también, la toxicidad en aquellos otros genéticamente predispuestos a ella, consiguiendo de esta manera mejores resultados globales en el tratamiento del asma. Parece que en los próximos 5 años, estas técnicas podrían estar en los laboratorios y que desde ahora todos los ensayos clínicos deberían realizarse estratificando a los pacientes según esta variabilidad genética para interpretar correctamente sus resultados<sup>107</sup>.

## Bibliografía

1. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowles G et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(6):1407-13.
2. Bousquet J, Chanez P, Campbell AM, Vignola AM, Godard P. Cellular inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 Suppl 2:39-42.
3. Jonkers RE, Van der Zee JS. Anti-IgE and other new immunomodulation-based therapies for allergic asthma. *Neth J Med* 2005;63(4):121-128.
4. Growth factors, cytokines, chemokines and neuropeptides in the modeling of T-cells. *In Vivo.* 2002; 16(5):365-86.
5. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax.* 1999; 54(9):825-57.
6. The role of the T cell in the immunopathogenesis of asthma. *Chem Immunol.* 2000; 78:39-49.
7. Silverman ES, Drazen JM. Immunostimulatory DNA for Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.*2003;28:645-647.
8. Mazzeo G, Bianco A, Catena E, De Palma R, Abbate GF. Th1/Th2 lymphocyte polarization in asthma. *Allergy.* 2000; 55 Suppl 61:6-9.
9. Robinson DS. The Th1 and Th2 concept in atopic allergic disease. *Chem Immunol.* 2000;78:50-61
10. Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP, Maggi E, Romagnani S. Cytokines and chemokines in T lymphopoiesis and T-cell effector function. *Immunol Today.* 2000; 21(9):416-8.
11. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2):215-25.
12. Airway remodelling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1(1):85-93.
13. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1720-45
14. Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G et al. Asthma: A disease of inflammation and repair. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105(2):S522-6.
15. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J.* 2000; 15(5):961-8.
16. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax.* 1997; 52(4):310-2.
17. The bronchial epithelium as a key regulator of airway inflammation and remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29 Suppl 2:90-5.
18. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-807.
19. Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. The AIRE Study: data analysis of 753 European children with asthma. *Rev Mal Respir.* 2002;19(5 Pt 1):585-92
20. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2):263-8.
21. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med.* 2002;96(3):142-9.
22. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999; 93: 763-769.
23. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II.* *Eur Respir J* 2001; 18(3):598-611
24. Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community. *Eur Respir J* 1996; 9(4):687-695
25. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M et al. European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie* 2002; 56(5):297-303 IL-5 in asthma. *Thorax.* 2002;57(8):751
26. Reddel H.K. Goals of asthma treatment: how high should we go?. *Eur Respir J* 2004; 24: 715-717.
27. Bateman E, Boushey H, Bousquet J, Busse W, Clark T, Pauwels R et al. Can guideline-defined asthma control be achieved?. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
28. Aalbers R, Backer V, Kata T, Omenaas E, Sandström T, Jorup C et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 225-240.

29. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005; 27: 393-406.
30. O'Byrne PM, Bisgaard H, Gogard PP, Pistoletti M, Palmqvist M, Zhu Y et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-136.
31. Cisneros C, Ruiz MA, Ancochea J. Avances en el tratamiento del asma. *Rev Patol Respir* 2004;7(3):131-137.
32. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000391.
33. 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: 347-349.
34. Rolfe FG, Valentine JE, Sewell WA. Cyclosporin A and FK506 reduce interleukin-5 mRNA abundance by inhibiting gene transcription. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(2):243-50
35. Huang TJ, Newton R, Haddad EB, Chung KF. Differential regulation of cytokine expression after allergen exposure of sensitized rats by cyclosporin A and corticosteroids: relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 644-652.
36. Yokomura K, Suda T, Matsuda H, Hashizume H, Asada K, Suzuki K et al. Suplatast Tosilate alters DC1/DC2 balance in peripheral blood in bronchial asthma. *J Asthma* 2005; 42: 567-570.
37. Anti-inflammatory effect of suplatast tosilate on mild asthma. *Chest*. 1997;112(3):862-3.
38. Sano Y, Suzuki N, Yamada H, To Y, Ogawa C, Ohta K, Adachi M. Effects of suplatast tosilate on allergic eosinophilic airway inflammation in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):958-66
39. Yoshida M, Aizawa H, Inoue H, Matsumoto K, Koto H, Komori M et al. Effect of suplatast tosilate on airway hyperresponsiveness and inflammation in asthma patients. *J Asthma*. 2002;39(6):545-52.
40. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Effect of suplatast tosilate, a TH2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double blind randomised study. *Lancet* 2000;356: 273-278.
41. Sano T, Nakamura Y, Yanagawa H, Bando H, Nii A, Yoshida S et al. Add-on effects of suplatast tosilate in bronchial asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Lung*. 2003;181(4):227-35.
42. Gavett SH, Chen X, Finkelman F, Wills-Karp M. Depletion of murine CD4+ T lymphocytes prevents antigen-induced airway hyperreactivity and pulmonary eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 587-593.
43. Huang TJ, MacAry PA, Kemeny DM, Chung KF. Effect of CD8+ T-cell depletion on bronchial hyperresponsiveness and inflammation in sensitized and allergen-exposed Brown-Norway rats. *Immunology* 1999; 96: 416-423.
44. Lopez E, Racadot E, Bataillard M, Berger E, Rumbach L. Interferon gamma, IL2, IL4, IL10 and TNFalpha secretions in multiple sclerosis patients treated with an anti-CD4 monoclonal antibody. *Autoimmunity* 1999; 29: 87-92.
45. van Oosten BW, Lai M, Hodgkinson S. Treatment of multiple sclerosis with the monoclonal anti-CD4 antibody cM-T412: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, MR-monitored phase II trial. *Neurology* 1997; 49: 351-357.
46. Van Oosterhout AJ, Hofstra CL, Shields R. Murine CTLA4-IgG treatment inhibits airway eosinophilia and hyperresponsiveness and attenuates IgE upregulation in a murine model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 386-392.
47. Holt PG. Immunoprophylaxis of atopy: light at the end of the tunnel?. *Immunol Today* 1994; 15: 484-489.
48. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-sting in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 606-612.
49. Durham SR, Walker SM, Varga EM. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475.
50. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma?. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 11: 969-974.
51. Barnes PJ. Immunotherapy for asthma: it is worth it? *N Engl J Med* 1996; 334: 531-532.
52. Durham SR, Ying S, Varney VA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1356-1365.

53. Durham SR, Wilson DR, Walker SM, O'Brien F, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in eosinophils and interleukin-5 mRNA positive cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (pt 2): S366.
54. Briner T, Kuo M, Keating K, Rogers B, Greenstein J. Peripheral T-cell tolerance induced in naïve and primed mice by subcutaneous injection of peptides from the major cat allergen Fel d1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7608-7612.
55. Norman PS, Ohman JL, Long AA. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1623-1628.
56. Simons F, Imada M, Li Y, Watson W, Hayglass K. Fel d1 peptides: effect on skin tests and cytokine synthesis in cat-allergic human subjects. *Int Immunol* 1996; 8: 1937-1945.
57. Krieg AM, Yi AK, Matson S. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation. *Nature* 1995; 374: 546-549.
58. Kline JN, Waldshmidt TJ, Businga TR, Lemish JE, Weisntock JV, Thorne PS, Krieg AM. Modulation of airway inflammation by CpG oligodeoxynucleotides in murine model of asthma. *J Immunol* 1998; 160: 2555-2559.
59. Agrawal DK, Edwan J, Kandinalla ER, Yu D, Bhagat L, Wang D et al. Novel immunomodulatory oligonucleotides present development of allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in asthma. *International Immunopharmacology* 2004;4:127-138.
60. Fadulov A, Silverman F, Xiang Y, Leme A, Kobzik L. Immunostimulatory CpG oligonucleotides abrogate allergic susceptibility in a murine model of maternal asthma transmission. *J Immunol* 2005;175:4292-4300.
61. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Clausen L, Whitmore JB, Agosti JM et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1816-1823.
62. Losman JA, Chen XP, Hilton D, Rothman P. SOCS-1 is a potent inhibitor of IL-4 signal transduction. *J Immunol* 1999; 162: 3770-3774.
63. Mauser PT, Pitman AM, Fernandez X. Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 467-472.
64. Leckie MJ, Brinke A, Khan J. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness, and late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-2148.
65. Borish L, Aarons A, Rumbly J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1288-1296.
66. John M, Lim S, Seybold J. Inhaled corticosteroids increase interleukin-10 but reduce macrophage inflammatory protein-1 alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 256-262.
67. Lim S, Crawley E, Woo P, Barnes PJ. Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. *Lancet* 1998; 352: 113.
68. Zuany-Amorim C, Haile S, Leduc D, Dumarey C, Huerre M, Vargaftig BB et al. Interleukin -10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice. *J Clin Invest* 1995; 95: 2644-2651.
69. Sampfli MR, Cwiartka M, Gajewska BU, Alvarez D, Ritz SA, Iman MD et al. Interleukin-10 gene transfer to the airway regulates allergic mucosal sensitization in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21: 586-596.
70. Iwamoto I, Kumano K, Kasai M, Kurasawa K. Interleukin-12 prevents antigen-induced eosinophil recruitment into mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 14: 1257-1260.
71. Schwarze J, Hamelmann E, Cieslewicz G, Tomkinson A, Joetham A, Bradley K, et al. Local treatment with IL-12 is an effective inhibitor of airway hyperresponsiveness and lung eosinophilia after airway challenge in sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 86-93.
72. Sur S, Lam J, Bouchard P, Sigounas A, Holbert D, Metzger WJ. Immunomodulatory effects of IL-12 on allergic lung inflammation depend on timing doses. *J Immunol* 1996; 157: 4173-4180.
73. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2149-2153.
74. Suyer J, Antó JM, Castellsague J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:1880-4.
75. Humbert M, Menz G, Ying S et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic asthma: More similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20:528-33.
76. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L et al. High-affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biop-

sies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:1931-1.

77. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs* 2001; 61:253-60.

78. Duce C, Sebastian A, Fraj J. Anticuerpos anti IgE: una nueva estrategia terapéutica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(supl 5):25-9.

79. Heusser C, Jardieu P. Therapeutic potencial of an anti-IgE antibodies. *Curr Opin Inmunol* 1998;9:805-14.

80. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, et al. Effect of aerosolized anti- IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatics subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1023.

81. Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29:31-48.

82. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergy asthmatics. *Eur Resp J* 2001; 18:254-61.

83. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:184-90.

84. 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; 125:1378-1386.

85. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavi 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: 309-316.

86. Jardieu PM, Fick RB, Jr. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Inmunol* 1999;118:112.

87. "The Pink Sheet" FDC Reports. Chevy Chase, MD. 2003; 65(25):26.

88. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoids action: what is important?. *Thorax* 2000;55,7:603-13.

89. Christie P. Ciclesonide: a novel inhaled corticosteroid for asthma. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40:569-576.

90. Richter K, Kannies F, Biberger C, Nave R, Magnusen H. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 146-152.

91. Nave R, Zech K, Bethke TD. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 203-208.

92. Gonda I. Targeting by deposition. In: *Pharmaceutical inhalation aerosol technology* (Ed.:A. J. Hickey), Marcel Dekker Inc.1992.61-62.

93. Niven R. Modulated drug therapy with inhalation aerosols. In: *Pharmaceutical inhalation aerosols technology* (Ed.: A. J. Hickey), Marcel Dekker Inc., 321-59.

94. Reynolds et al. Ciclesonide. *Drugs*.2004;64(5):511-19.

95. Bernstein JA, Noonan MJ. et al. Ciclesonide has minimal oropharyngeal side effects in the treatment of patients with moderate to severe asthma. *J Allergy clin Immunol* 2004;113(2) suppl: s113.

96. Gaurvreau GM, Boulet LP, Postma DS, Kawayama T, Watson RM, Duong M et al. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 285-291.

97. Chapman KR, Patel P, DÚrzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 330-337.

98. Lee DK, Fardon TC, Bates CE, Haggart K, McFarlane LC, Lipworth BJ. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 127:851-960.

99. Szeffler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 1104-1114.

100. Thorphy TJ. Phosphodiesterase enzymes:Molecular targets for novel antiasthma agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:351-70.

101. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*.2001;297(1):267-79.

102. Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R. In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297:280-290.
103. Schmidt BM, Kusma M, Feuring M, Timmer WE, Neuhauser M, Bethke T et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:530-536.
104. Timmer W, Leclerc V, Birraux G, Neuhauser M, Hatzelmann A, Bethke T et al. The new phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is efficacious in exercise-induced asthma and leads to suppression of LPS-stimulated TNF-alpha ex vivo. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 297-303.
105. Van Schalkwyk E, Strydom K, Williams Z, Venter L, Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C et al. Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:292-298.
106. Roflumilast: APTA 2217, B9302-107; BY 217, BYK 20869. *Drugs R D*. 2004; 5:176-181.
107. Wechsler ME, Israel E. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:12-18.
108. Israel E. Genetics and the variability of treatment response in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(supl 4):532-538.
109. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:861-6.
110. Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir cell Mol Biol* 1993;8:334-339.
111. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM et al. The effect of polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:75-80.
112. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55:762-767.
113. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma:genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-1531.
114. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22:168-170.
115. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, et al. Corticosteroids pharmacogenetics:association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13:1353-1359.