

Unidad 3B. La terapia personalizada: ¿el futuro del tratamiento del asma grave?

Antonio Nieto García: Unidad de Neumología y Alergología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

La medicina personalizada es definida como “un nuevo modelo de medicina basado en las características únicas del paciente, en el que las opciones preventivas y terapéuticas se adaptan a cada paciente individual.

Las características individuales de cada paciente incluyen tanto la genética como otros marcadores predictivos, así como sus peculiaridades demográficas y factores ambientales.

La consecuencia sería que utilizar estrategias preventivas o terapéuticas adaptadas a las características del paciente debería resultar coste-efectiva.

Hasta no hace mucho el tratamiento del asma estaba fundamentado en el uso de fármacos con efectos pleiotrópicos que actúan de forma indiferenciada e indiscriminada a diferentes niveles de la cascada inflamatoria.

El progreso acontecido en las últimas décadas en el conocimiento de la fisiopatología del asma ha permitido la identificación de numerosos factores implicados en el proceso inflamatorio subyacente en esta enfermedad (células, mediadores, citocinas, quimiocinas, etc.). Pero, además, ello ha permitido tener la constancia de que no todos los factores están implicados de la misma forma en cada paciente concreto.

FENOTIPOS Y ENDOTIPOS

Si bien en los últimos tiempos se ha popularizado el concepto fenotipo para describir las características observables de los pacientes con asma con el fin de facilitar su adecuada clasificación, a partir del progreso en el conocimiento de la fisiopatología del asma nace el término endotipo.

El término endotipo se refiere a “un subtipo de una condición, que es definido por mecanismos funcionales o fisiopatológicos distintos”.

Así, la interacción entre factores genéticos y factores ambientales determina la puesta en marcha de determinados mecanismos conducentes a un proceso inflamatorio de determinadas características (endotipo) cuya expresión observable constituye el fenotipo.

En todo caso, un determinado fenotipo puede obedecer también a la combinación de dos o más endotipos y, además, hay que resaltar que los endotipos no son necesariamente estables, sino que pueden variar con el transcurso del tiempo. Todo ello complica notablemente la cuestión.

Cuando se habla de características observables nos referimos a hallazgos que puedan ser de alguna forma evaluados visualmente, instrumentalmente, desde un punto de vista cualitativo, cuantitativo...

Así, clásicamente se ha venido “fenotipando” el asma esencialmente en función de las preferencias del observador (por características clínicas, histopatológicas, funcionales, pronósticas, respuesta al tratamiento, etc.). Es lo que se ha dado en llamar *candidate approach*. El problema de esta estrategia es que, a pesar de que pueda resultar acertada en el aspecto evaluado, resulta incompleta porque elude los otros aspectos, que también son importantes.

Por ello, en los últimos tiempos se ha impuesto la llamada *exploratory or hypothesis-free approach*, que consiste en seleccionar en una población de pacientes con asma una serie de variables de todo tipo, consideradas clave a la hora de clasificar el asma, e introducirlas en un *software* muy potente que, de forma no supervisada y jerárquica agrupa los pacientes en clústeres de acuerdo con las variables consideradas.

Se han publicado varios estudios utilizando la *hypothesis-free approach* en el fenotipado del asma infantil.

Uno de los más relevantes identifica cuatro clústeres de asma infantil en niños escolares y adolescentes:

- Asma sintomática de comienzo tardío con función pulmonar normal.
- Asma alérgica de comienzo precoz con función pulmonar normal.
- Asma alérgica de comienzo precoz con limitación leve del flujo aéreo y comorbilidades.
- Asma alérgica de comienzo precoz con limitación avanzada del flujo aéreo.

Se han publicado otros estudios utilizando la misma estrategia clasificatoria en niños escolares, así como en preescolares y lactantes.

En cualquier caso, el uso de este sistema computarizado no está exento de sesgos, desde el momento que la obtención de unos u otros clústeres depende de las variables introducidas. Por otra parte, teniendo en cuenta que la interacción con factores ambientales resulta clave en la expresión fenotípica del asma, es probable que los resultados así obtenidos en un determinado ambiente no sean de aplicación en otro.

Esta estrategia puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento en un paciente concreto. Por ejemplo, la clasificación en cuatro clústeres del estudio de Fitzpatrick sugiere que los niños con asma sintomática de comienzo tardío con función pulmonar normal es menos probable que sean alérgicos y que previsiblemente responderán bien a dosis bajas/medias de corticoides inhalados, mientras que aquellos con asma alérgica de comienzo precoz con limitación avanzada del flujo aéreo precisarán dosis altas de corticoides inhalados y consumirán muchos recursos sanitarios.

De igual forma, este tipo de estrategia puede orientar no solo respecto al tratamiento, sino también al nivel asistencial en el que los pacientes debieran ser manejados en función de sus características clínicas, de su patrón inflamatorio, etc.

Por ejemplo, un estudio realizado en pacientes asmáticos adultos orienta no solo respecto al tratamiento, sino también acerca del nivel asistencial en el que debiera ser atendido el paciente dependiendo del nivel de síntomas y del patrón inflamatorio, así como en relación con la concordancia o discordancia entre ambos.

Por consiguiente, este tipo de estrategias puede contribuir significativamente a personalizar de forma más precisa el abordaje terapéutico de los pacientes con asma, dado que la investigación de los fenotipos del asma aporta una serie de ventajas:

- Proporciona nuevas ideas acerca de la investigación en asma, aumentando la potencia estadística para detectar factores ambientales y genéticos de riesgo.
- Permite aumentar el conocimiento acerca de la fisiopatología subyacente.
- Ayuda a identificar nuevos tratamientos específicos para cada fenotipo.
- Ayuda a predecir la respuesta al tratamiento.
- Ayuda a establecer un pronóstico evolutivo.

En cualquier caso, como ya se ha mencionado, el progreso en los conocimientos acerca de la fisiopatología del asma ha puesto de relieve numerosas potenciales dianas terapéuticas, frente a las que se han comenzado a estudiar tratamientos, cuyo nivel actual de implementación es muy variable entre unos y otros. Dichas estrategias terapéuticas están siendo desarrolladas frente a determinadas dianas a nivel extracelular e intracelular y frente a las células inflamatorias primarias y los productos por ellas expresados, frente a las células efectoras y sus productos y frente al tejido diana.

Un ejemplo muy conocido de tratamiento orientado frente a una diana específica son los antagonistas de los receptores de los leucotrienos.

TRATAMIENTOS ORIENTADOS FRENTE A DIANAS ESPECÍFICAS

Omalizumab

Otro ejemplo paradigmático de tratamiento orientado a una diana específica es el omalizumab, el primer anticuerpo monoclonal anti-IgE aprobado para su uso en niños con asma grave a partir de 6 años.

Existen tres ensayos doble-ciego controlados frente a placebo que demuestran la eficacia de omalizumab en niños con asma grave.

El primero es un artículo publicado en *Pediatrics* en 2001, cuyo objetivo era evaluar la seguridad y eficacia en 334 niños con asma moderada-grave entre 6 y 12 años que fueron aleatorizados para recibir por vía subcutánea en proporción 2:1 omalizumab (n = 225) o placebo (n = 109). El seguimiento se estratificó en dos fases: una primera fase de 16 semanas en la que la dosis de corticoides inhalados se mantuvo fija y una segunda de 12 semanas en la que se intentó reducir la dosis de corticoides hasta ver con qué dosis el paciente perdía el control del asma. La variable primaria fue el efecto ahorrador de corticoides inducido por omalizumab, y otras variables de eficacia analizadas fueron la tasa de exacerbaciones, el uso de medicación de rescate y el uso de recursos sanitarios.

La mediana de reducción de corticoides inhalados en la semana 28 fue significativamente mayor en el grupo activo, así como la proporción de pacientes en los que se pudo suspender totalmente dicha medicación.

Adicionalmente, la tasa de exacerbaciones se redujo en un 42%, la puntuación de síntomas mejoró un 33% y el consumo de medicación de rescate se redujo asimismo de forma significativa.

Además, el uso de recursos sanitarios, expresado por los contactos médicos por asma y por la proporción de niños que precisaron visitas urgentes, se redujo en un 72% y un 57% respectivamente.

Dos publicaciones adicionales sobre esta población de pacientes documentan asimismo la mejoría en la calidad de vida y en la reducción de los valores de óxido nítrico exhalado, lo que documentaría el efecto antiinflamatorio de omalizumab.

En otro estudio se analiza la eficacia y seguridad del omalizumab en 628 niños de 6 a 12 años, que fueron aleatorizados para recibir en proporción 2:1 tratamiento activo o placebo durante 52 semanas. El análisis por intención de tratar incluyó 576 pacientes. Nuevamente el seguimiento se estratificó en dos fases: la primera de 24 semanas, en la que la dosis de corticoides inhalados se mantuvo fija, y la segunda de 28 semanas, en la que se intentó reducir la dosis de corticoides hasta ver con qué dosis el paciente perdía el control del asma. En este caso, la variable primaria fue la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes durante la fase fija de corticoides.

A pesar de que los pacientes estaban recibiendo una dosis de corticoides que basalmente se estableció como la necesaria para mantener un adecuado control, los que estaban recibiendo omalizumab presentaron una reducción de la tasa de exacerbaciones del 31%, que lógicamente aumentó al 54% cuando se trató de reducir la dosis de corticoides a partir de la semana 24. Contando el periodo completo de 52 semanas, la reducción de la tasa de exacerbaciones fue del 42%.

Un subestudio seleccionando los niños más graves en función de la necesidad recibir dosis altas de corticoides inhalados y β -agonistas de larga duración muestra cifras de eficacia incluso superiores.

A partir de estos estudios de Lanier y Kulus se realizó el cálculo del número necesario a tratar (NNT) para prevenir una exacerbación y resultó ser de 1,7 en la población total de pacientes y de 1,4 en los más graves, lo que avalaría la eficacia clínica de este tratamiento.

El tercer estudio es un ensayo clínico llevado a cabo en barrios marginales de ciudades de EE. UU. en pacientes de entre 6 y 20 años con asma persistente mal controlada (Estudio ICATA). Las características de la muestra implicaban la existencia de unas condiciones muy desfavorables, puesto que en general se trataba de pacientes con bajo nivel socioeconómico, elevada exposición a alérgenos ambientales, etc.

Tras un periodo de preinclusión de 4 semanas en el que se estableció el tratamiento más apropiado de acuerdo con los síntomas, el FEV₁ y el tratamiento actual, los pacientes fueron aleatorizados a recibir en proporción 1:1 omalizumab (n = 208) o placebo (n = 211) durante 60 semanas. Con el fin de dar tiempo al tratamiento a ejercer todo su efecto potencial, el periodo de evaluación de los resultados comprendió desde la semana 12 hasta la semana 60, y la variable primaria fue el número de días con síntomas en las dos semanas previas a cada visita. Otras variables analizadas fueron las exacerbaciones, las dosis de corticoides inhalados necesarias para mantener un adecuado control, la espirometría y el test de control de asma (ACT).

En la semana 60 de tratamiento los pacientes experimentaron una significativa reducción tanto en la tasa de días sin síntomas como en la de exacerbaciones, a pesar de que los pacientes del grupo activo habían reducido significativamente la dosis de corticoides inhalados.

Asimismo, el número de días de colegio perdidos, el ACT (en menores de 12 años), la necesidad de prescripción de β -agonistas de larga duración, la proporción de niños con más de una exacerbación y la tasa de hospitalizaciones mejoraron de forma significativa en el grupo tratado con omalizumab.

No hubo cambios en la función pulmonar, si bien ello podría ser explicable por el hecho de que, en promedio, los niños partían de valores espirométricos estrictamente normales.

Pero uno de los hallazgos más llamativos fue que en los pacientes del grupo activo se produjo una desaparición prácticamente absoluta de los picos estacionales de exacerbaciones (primavera y otoño) en relación con infecciones virales.

Si la IgE tenía un efecto potencialmente deletéreo en la respuesta inmune innata frente a infecciones virales, parecía lógico pensar que, más allá del bloqueo específico de la IgE circulante evitando el acoplamiento a sus receptores celulares de las células efectoras (con el consiguiente bloqueo del desencadenamiento de la cascada alérgica), el uso de omalizumab podría ejercer un efecto “antiviral” indirecto reduciendo el *cross-linking* de la IgE a su receptor en la célula dendrítica, recuperando esta su capacidad para producir cantidades normales de interferón- α .

La “prueba de concepto” de la hipótesis anterior fue confirmada por el Estudio PROSE, un ensayo doble ciego controlado, en el que niños con asma fueron sometidos a una fase de preinclusión desde enero a junio, en la que se ajustó el tratamiento convencional con el fin de lograr un control adecuado. Posteriormente, 4-6 semanas previas al primer día de colegio, fueron aleatorizados a recibir omalizumab, placebo o un *booster* de corticoides inhalados (hasta 1000 μ g de fluticasona-equivalente), así como durante 3 meses después de comenzar el colegio. Durante estos 3 últimos meses fue cuando se evaluaron los resultados del estudio. Así, se pudo comprobar que, al igual que en el Estudio ICATA, el tratamiento con omalizumab previno el pico otoñal de exacerbaciones por asma.

Pero, además, a partir de los resultados de este estudio se obtuvieron otras importantes conclusiones:

- Había dos fenotipos de niños potencialmente buenos respondedores al tratamiento pre-estacional con omalizumab.
- Un *booster* de corticoides inhalados no fue capaz de prevenir el pico estacional de exacerbaciones en el grupo de niños que recibió este tratamiento + placebo de Omalizumab, y que tuvo exacerbaciones en la preinclusión.
- Un análisis *ex vivo* con células dendríticas (CD) en un subgrupo de pacientes demostró:
 - Que, sin IgE, la incubación de estas células con rinovirus (RV) inducía una importante liberación de interferón- α (IFN- α).
 - Que, en presencia de IgE, la liberación de IFN- α por parte de las CD cultivadas con RV era significativamente menor.
 - Que, en comparación con las de los niños que recibieron placebo, las CD de niños tratados con omalizumab, expresaban significativamente más IFN- α tras ser cultivadas con RV, a pesar de la presencia de IgE en el cultivo celular.

- Que la tasa de exacerbaciones fue del 7% en los niños cuyas CD producían IFN- α por encima de la mediana, y del 22% en aquellos cuyas CD producían IFN- α por debajo de la mediana.

La conclusión sería que el uso de omalizumab es capaz de restablecer la respuesta inmune innata frente a infecciones virales, que se encuentra alterada en niños con asma alérgica. Debe destacarse que, de acuerdo con la ficha técnica, el omalizumab no ha sido aprobado para su uso pre-estacional para prevenir exacerbaciones.

Desde un punto de vista pediátrico, los datos acerca de la seguridad son cruciales. Los datos en niños disponibles a partir de los estudios de Milgrom y Lanier muestran un excelente perfil de seguridad de omalizumab. En este sentido resulta relevante que precisamente existiera una tasa significativamente menor en los niños tratados con omalizumab tanto en la incidencia de bronquitis (lo que avalaría la eficacia clínica de este tratamiento), como en la incidencia de infecciones virales del tracto respiratorio superior, lo que reforzaría la pretendida restauración de la respuesta inmune innata frente a virus por parte de omalizumab.

Adicionalmente, en un análisis agrupado de 32 ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo que incluyeron más de 11 000 pacientes (7789 tratados con omalizumab), se observó una incidencia de malignidad por 1000 paciente-años de tiempo de seguimiento para omalizumab y placebo fue de 4,14 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 2,26 a 6,94) y 4,45 (IC 95: 2,22 a 7,94), respectivamente. En consecuencia, la *rate-ratio* fue de 0,93 (IC 95: 0,39 a 2,27). Hubo dos niños menores de 16 años con enfermedades malignas, ambos entre los tratados con placebo.

Anti-IL-5

Existe asimismo una evidencia creciente respecto a la eficacia de antagonistas frente a otras dianas específicas. La IL-5 es una interleucina clave en el reclutamiento y la activación de los eosinófilos. En la medida en que, en muchas ocasiones, los eosinófilos pueden tener una importancia notable en la fisiopatología del asma, el control de la IL-5 debería tener una influencia positiva sobre el control del asma. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el uso de dos anticuerpos monoclonales anti-IL-5, uno por vía subcutánea (mepolizumab) y otro por vía intravenosa (reslizumab) para el tratamiento del asma grave, de momento a partir de los 18 años.

La IL-5 ejerce su acción biológica estimulando el receptor para IL-5 expresado en la membrana de los eosinófilos y, en menor medida, los basófilos. Dicho receptor está constituido por una subunidad α -IL-5 específica y por una cadena β c no específica, y es capaz de interactuar con la IL-5, IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Este tipo de tratamiento viene siendo investigado desde hace 20 años e inicialmente los estudios mostraban que, si bien era capaz de reducir prácticamente de forma absoluta la presencia de eosinófilos en sangre y esputo en pacientes con asma, su eficacia clínica era casi nula.

Con el transcurso de los años se ha venido profundizando en las razones de este fracaso, y la conclusión a la que llegan los estudios recientemente publicados sugieren que este tipo de tratamiento, lejos de ser aplicado de forma indiscriminada en todo tipo de pacientes con asma grave, será probablemente más eficaz en pacientes con un determinado perfil que pudiera ser:

- Pacientes con asma no controlada grave refractaria.
- Eosinofilia significativa.
- Muchas exacerbaciones.
- Cursos frecuentes de corticoides orales.

En todo caso insistimos que, de momento, su uso en niños no está autorizado.

Anti-IL4 y anti-IL-13

Están todavía en diferentes fases de investigación estrategias contra otras interleucinas, como IL-4 e IL-13. Y aquí los resultados son más cuestionables. La razón podría estar en el hecho de que IL-13 e IL-4 comparten el mismo receptor de membrana, expresado constitutivamente por células B, mastocitos, células epiteliales, basófilos, eosinófilos, células endoteliales, fibroblastos, monocitos, macrófagos y célula muscular lisa. De esta forma, el bloqueo de una de estas dos interleucinas no evitaría que la otra pudiera activar el citado receptor.

Así, el uso de un receptor soluble anti-IL-4 no mostró resultados clínicos demasiado relevantes y recientes revisiones acerca de la eficacia de dos anticuerpos monoclonales anti-IL-13 (lebrikizumab y tralokinumab) arrojan resultados poco concluyentes, o se encuentran todavía en fases preliminares de investigación.

Otra explicación podría estar en el hecho de que intentar neutralizar interleucinas libres con receptores o anticuerpos monoclonales puede ser una estrategia ineficiente, puesto que los complejos formados pueden potenciar, más que neutralizar, la actividad de la interleucina. La explicación más plausible a este hecho es que el acoplamiento citocina-anticitocina, previene la degradación de la misma, aumentando su vida media de pocas horas a pocos días.

Por ello, se están investigando también antagonistas contra los receptores de citocinas que evitarían los problemas ya mencionados.

Por ejemplo, la pitrakinra es una forma recombinante de IL-4 que bloquea el receptor IL-4/IL-13 e inhibe su activación. Estudios preliminares con pitrakinra inhalada durante 4 semanas demostraron su capacidad para bloquear la respuesta asmática tras provocación con alérgeno. Un estudio sugiere que la respuesta a este tratamiento podría estar vinculada a determinados polimorfismos en el receptor IL-4/IL-13 y que, por tanto, sería de utilidad de una subpoblación determinada de pacientes (homocigotos en el alelo RS8832 del receptor para la IL-4).

Por su parte, el dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor IL-4/IL-13 y la evidencia disponible a partir de estudios en fase I, II y III sugiere que puede ser un tratamiento prometedor en un futuro no muy lejano para pacientes con asma grave no controlada. Además, su uso podría asimismo aportar beneficios para algunas comorbilidades como dermatitis atópica, sinusitis crónica y poliposis nasal.

El benralizumab es otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-5 y un reciente metaanálisis sobre cinco estudios que incluían un total de 1951 pacientes con asma eosinofílica sugiere que, en comparación con el placebo, el benralizumab mejoraba significativamente la función pulmonar, la calidad de vida, y el cuestionario de control de asma, así como la tasa de exacerbaciones.

Anti-CRTH2

Las células efectoras (mastocitos, basófilos...) liberan prostaglandina D2 (PGD2) que, al acoplarse al receptor CRTh2, presente en los linfocitos Th2 pero también en células linfoides innatas de tipo 2, induce la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13. Además, dicho receptor está también presente en los eosinófilos y el acoplamiento de la PGD2 a dicho receptor promueve la migración y activación de estas células, así como la liberación de sus mediadores.

Parece razonable suponer que el bloqueo de este receptor podría tener efectos positivos. En fase avanzada de investigación se encuentra el fevipirant, un antagonista del receptor CRTh2, y algunos estudios en fase III apoyan su eficacia, sobre todo en formas moderadas-graves de asma.

Por ejemplo, un estudio llevado a cabo en pacientes adultos con asma analiza el efecto de 28 días de fevipirant sobre el FEV₁. En la muestra total de pacientes no se observó ninguna diferencia entre aquellos recibiendo fevipirant o placebo. Sin embargo, sí se comprobó una diferencia estadísticamente significativa inversamente proporcional al FEV₁ basal, de forma que cuanto menor era el FEV₁ basal, mejor era la respuesta de fevipirant.

Otros antagonistas contra dianas específicas

Se investiga asimismo el potencial efecto de estrategias anti-TNF- α en el tratamiento del asma, como el infliximab y el etanercept.

Otros tratamientos en estudio frente a otras potenciales dianas terapéuticas son el tezepelumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la linfopoyetina tímico-estromal (TSLP); el brodalumab, contra la IL-17; el imatinib, un inhibidor de la actividad tirosina-cinasa del *KIT*, un protooncogén que interviene en el desarrollo y supervivencia de los mastocitos en los tejidos.

CONCLUSIONES

Así pues, existe un creciente desarrollo de tratamientos dirigidos contra dianas específicas, que puede ser muy útil el tratamiento de pacientes con asma. Sin embargo, esta estrategia tiene una serie de particularidades que deben tenerse en cuenta:

- Existen innumerables dianas potenciales y no todas tienen la misma relevancia. Por ejemplo, así como la histamina tiene una importancia limitada únicamente en la fase aguda de la respuesta asmática, los leucotrienos tienen un efecto más persistente en todas las fases dicha respuesta.
- Parece lógico suponer que, cuanto más arriba en la cascada alérgica se actúe, probablemente mayor sea la eficacia del tratamiento instaurado. Por ejemplo, existe bibliografía demostrando que el tratamiento anti-IgE (omalizumab) resulta también de hecho un tratamiento indirecto anti-IL-4, anti-IL-5 y anti-IL-13.
- En la cascada alérgica existen *bypasses* y redundancias que pueden convertir en poco útil una determinada estrategia si no se actúa en el nivel o los niveles adecuados.
- Estrategias de amplio espectro pueden ser más eficaces, pero también implicar un mayor riesgo de efectos secundarios.
- El bloqueo directo de determinadas interleucinas puede tener efectos indeseables.

- Resulta común a todos estos tratamientos la existencia de una gran variabilidad individual. Así, mientras que no suelen existir grandes diferencias en la población general de pacientes asmáticos, sí pueden detectarse diferencias notables en subgrupos específicos. Por ejemplo, como ya se ha visto, suelen responder mejor a la terapia anti-IL-5 los pacientes con eosinofilia y frecuentes exacerbaciones; parecen responder mejor a la terapia anti-IL-13 los pacientes con periostina elevada; parecen responder mejor a la pitrakinra los pacientes homocigotos en el alelo RS8832 del receptor para la IL-4, etc.

¿Es la terapia personalizada una estrategia deseable? Desde luego que lo es, obviamente dependiendo del coste. ¿Es posible en el momento actual? No, porque no disponemos de herramientas precisas para identificar el fenotipo de cada paciente concreto.

Ello nos lleva de vuelta a la necesidad de desarrollar herramientas efectivas, sencillas y baratas que nos permitan la identificación de los fenotipos del asma, a fin de ser capaces de clasificar con precisión cada paciente. El avance en los conocimientos acerca de la fisiopatología del asma permite reconocer la existencia de pacientes en los que la predominancia de unos factores sobre otros configuraría fenotipos diferenciales que, en teoría, deberían ser abordados de forma asimismo diferencial desde un punto de vista terapéutico.

El problema es que los instrumentos de que disponemos en la actualidad son escasos, limitados y poco precisos. En el módulo “Marcadores clínicos y biológicos” se proporcionará información pormenorizada acerca de las herramientas disponibles al respecto en la actualidad.

PUNTOS CLAVE

- A raíz del descubrimiento de la IgE, el desvelamiento de los mecanismos fisiopatológicos del asma ha permitido identificar numerosos factores que intervienen en las distintas fases de la respuesta asmática.
- Ello ha supuesto el nacimiento de una nueva era en el tratamiento del asma, en la que se está pasando de tratamientos pleiotrópicos a tratamientos dirigidos contra dianas específicas, dando lugar a la así llamada “medicina personalizada”.
- Esta estrategia no está exenta de limitaciones que pueden condicionar su puesta en marcha efectiva.
- Cuanto más arriba se intervenga en la cascada alérgica, más probable será la obtención de resultados efectivos.
- Un fenotipado preciso utilizando biomarcadores adecuados debería ser de utilidad para una apropiada selección de los tratamientos personalizados.
- El coste-efectividad de estos tratamientos puede ser un factor limitante.

BIBLIOGRAFÍA

- Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. [Allergy. 2012;67:835-46.](#)
- Barranco P, Phillips-Angles E, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far. [Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1139-49.](#)

- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. [N Engl J Med. 2014;371:1189-97.](#)
- Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. [Chest. 2016;150:789-98.](#)
- 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.](#)
- Brightling CE, Chánez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, *et al.* Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. [Lancet Respir Med. 2015;3:692-701.](#)
- Busse W, Buhl R, Fernández Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, *et al.* Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. [J Allergy Clin Immunol. 2012;129:983-9.e6.](#)
- Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. [Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:1294-302.](#)
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, *et al.* Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. [N Engl J Med. 2011;364:1005-15.](#)
- Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, *et al.* KIT inhibition by imatinib in patients with severe refractory asthma. [N Engl J Med. 2017;376:1911-20.](#)
- Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, *et al.* Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. [N Engl J Med. 2017;377:936-46.](#)
- Deveci F, Muz MH, Ilhan N, Kirkil G, Turgut T, Akpolat N. Evaluation of the anti-inflammatory effect of infliximab in a mouse model of acute asthma. [Respirology. 2008;13:488-97.](#)
- Domingo C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. [Drugs. 2017;77:1769-87.](#)
- Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. [Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:193-201.](#)
- Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, Wenzel SE, *et al.* Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. [J Allergy Clin Immunol. 2011;127:382-389.e1-13.](#)
- Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MFM, Bacher G, *et al.* Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. [Lancet Respir Med. 2016;4:699-707.](#)
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. [N Engl J Med. 2009;360:973-84.](#) Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364:588.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, *et al.* Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. [Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:218-24.](#)
- Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA

- II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. [Lancet Respir Med. 2016;4:781-96.](#)
- Holgate ST, Noonan M, Chánez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, *et al.* Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. [Eur Respir J. 2011;37:1352-9.](#)
 - Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. [J Allergy Clin Immunol. 2012;130:103-10.e8.](#)
 - Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. [Eur Respir J. 2012;40:55-6.](#)
 - Kulus M, Hébert J, García E, Fowler Taylor A, Fernández Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. [Curr Med Res Opin. 2010;26:1285-93.](#)
 - Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. [J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1210-6.](#)
 - Lemanske RF Jr, 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.](#)
 - Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. [Front Med. 2017 \[en prensa\].](#)
 - Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, *et al.* Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. [J Allergy Clin Immunol. 2011;127:355-60.](#)
 - Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST. Asthma genetics and personalised medicine. [Lancet Respir Med. 2014;2:405-15.](#)
 - 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.](#)
 - Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. [Int Arch Allergy Immunol. 2003;131:46-52.](#)
 - Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. [N Engl J Med. 2014;371:1198-207.](#)
 - Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. [Lancet. 2012;380:651-9.](#)
 - Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, Pelaia G. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. [Drug Des Devel Ther. 2017;11:3137-44.](#)
 - Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, Terracciano R, Navalesi P, Maselli R, *et al.* Dupilumab for the treatment of asthma. [Expert Opin Biol Ther. 2017;17:1565-72.](#)
 - Roth M, Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. [Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104:152-60.](#)
 - Rudulier CD, Larché M, Moldaver D. Treatment with anti-cytokine monoclonal antibodies can potentiate the target cytokine rather than neutralize its activity. [Allergy. 2016;71:283-5.](#)

- Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. [Pediatrics. 2004;113:e308-12.](#)
- Siroux V, García-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. [Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:393-9.](#)
- Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, *et al.* IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. [J Allergy Clin Immunol. 2012;130:516-22.e4.](#)
- Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, *et al.* Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. [Int Arch Allergy Immunol. 2013;161:107-17.](#)
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, *et al.* Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. [J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1476-85.](#)
- Townley RG, Agrawal S. CRTH2 antagonists in the treatment of allergic responses involving TH2 cells, basophils, and eosinophils. [Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:365-74.](#)
- Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. [Lancet. 2007;370:1422-31.](#)