

Controversia sobre los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada en el asma

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA

Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Fe. Valencia
e-mail: perpinya_mig@gva.es

RESUMEN

En los últimos años, la preocupación por la seguridad de los medicamentos se ha visto acrecentada ante el cúmulo de problemas detectados con fármacos de gran consumo entre la población. Esa cautela también ha alcanzado al campo del asma centrándose la polémica sobre los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada. Varios ensayos clínicos prospectivos y un metaanálisis de publicación reciente han venido a concluir que la toma regular de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada conlleva un aumento del riesgo de episodios graves de asma e incluso la muerte. Para explicar esta circunstancia, en el momento actual se barajan dos alternativas patogénicas: la desensibilización del adrenoceptor β_2 (más marcada cuando el individuo es portador de determinados polimorfismos en el adrenoceptor) y la potenciación de la respuesta a estímulos contracturantes por interacción heteróloga entre receptores. No todos los autores comparten esta opinión y para ellos cualquier problema de seguridad ligado con los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada quedaría prevenido con la administración concomitante de corticoides inhalados. El debate permanece abierto y serán necesarios nuevos estudios, con tamaños muestrales adecuados y de duración suficiente, que comparen la terapia combinada frente a corticoides inhalados más placebo. Esos ensayos deberían tener en cuenta obligatoriamente los diferentes fenotipos del receptor adrenérgico β_2 del paciente.

PALABRAS CLAVE: asma, agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, desensibilización de receptores β_2 , diálogo de receptores, remodelado bioquímico.

Introducción

El desarrollo de cualquier fármaco tiene dos objetivos principales: la eficacia y la seguridad. Pero el concepto de seguridad, aplicado a los medicamentos, no es absoluto (no existe el medicamento sin riesgo) ni estático (la ausencia de alternativas terapéuticas y/o la gravedad del proceso pueden hacer asumible la toxicidad de un determinado preparado que en otras condiciones sería rechazado). Los médicos y los pacientes, por tanto, no esperan (o no deberían esperar) que los medicamentos estén completamente libres de efectos secundarios pero sí que la relación beneficios/daño sea favorable. La confianza sobre la bondad de ese cociente descansa en la seriedad e integridad de los procesos de aprobación elabora-

dos por las agencias responsables y en la monitorización cuidadosa postautorización. Esta última es una fuente de información esencial si recordamos que cuando una sustancia pasa a ser comercializada sólo ha sido probada en unos cientos de pacientes, en condiciones restrictivas e ideales y durante periodos de seguimiento cortos, y que el número de sujetos que deben quedar expuestos a un fármaco para identificar una reacción adversa rara puede llegar a ser muy elevado (véase tabla I)¹.

En los últimos años, la preocupación por la seguridad de los medicamentos se ha visto acrecentada ante el cúmulo de problemas detectados con fármacos de gran consumo entre la población (terapia hormonal sustitutiva, antidiabéticos

TABLA I. Número de personas que es necesario exponer a un fármaco para detectar una reacción adversa rara.

Ejemplo: el seguimiento de 1.610 usuarios de un medicamento permitirá 8 de cada 10 veces detectar una reacción adversa al medicamento que se produce 1 vez por cada 1000 pacientes expuestos. Modificada de referencia nº 1.

Frecuencia de la reacción adversa	Poder estadístico	
	90%	80%
1/100	231	161
1/500	1.152	805
1/1.000	2.303	1.610
1/5.000	11.513	8.048
1/10.000	23.026	16.095
1/50.000	115.130	80.472

de la inflamación, aumento de la carga antigénica, cardiotoxicidad o desensibilización de los adrenorreceptores β_2 ^{4,6}.

Poco después de que finalizara la última de aquellas epidemias en Nueva Zelanda, salieron al mercado los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada salmeterol y formoterol. Su aparición condicionó un cambio sustancial en los esquemas terapéuticos al demostrarse que, combinados con corticoides inhalados, constituyen la mejor alternativa para los pacientes con asma persistente moderada o grave que, recibiendo esteroides a dosis intermedias o altas, mantienen inestabilidad clínica y alteración de la función pulmonar^{8,9}. No obstante, los reparos que habían despertado los simpaticomiméticos de corta duración hizo aconsejable volver a investigar si los nuevos β_2 originaban problemas de naturaleza similar. Para dar respuesta a ese interrogante, se llevó a cabo en el Reino Unido el Serevent Nationwide Surveillance Study (SNS)¹⁰.

orales, ciertas estatinas, algunos coxib, etc.)². Pues bien, esa cautela, aunque quizás con menor impacto en los medios, también ha alcanzado al campo del asma centrándose la polémica sobre los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada. A nuestro modo ver, el tema en cuestión no es más que la reedición, con nuevas evidencias, de una controversia clásica y nunca cerrada del todo: hasta qué punto el empleo de fármacos con capacidad para estimular los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar efectos no deseados y potencialmente peligrosos en el asmático. El objetivo de la presente revisión es exponer el estado actual de ese debate.

Desde las epidemias de muerte por asma hasta los estudios SNS y SMART

Los agonistas adrenérgicos β_2 son los agentes que poseen una mayor eficacia broncodilatadora en el asma^{3,4}. Sin embargo, y como acabamos de señalar en el apartado anterior, la utilización regular de esta clase de fármacos ha sido motivo de no pocas discusiones al existir serias dudas sobre su seguridad^{4,5,6,7}. De hecho, las epidemias de muerte por asma ocurridas en diferentes países durante los años 60, 70 y 80 del pasado siglo, fueron achacadas directa o indirectamente a la toma continuada de simpaticomiméticos de acción corta (vgr., isoproterenol y fenoterol), de tal manera que el empleo de éstos quedó reservado desde entonces para situaciones de rescate^{4,5,6,7}. Nunca se consiguió aclarar de forma convincente qué mecanismos explicaban esa asociación, llegándose a proponer diversas posibilidades: toxicidad de los propelentes, agravamiento de la hipoxemia, incremento

El SNS es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, de 16 semanas de duración y con una muestra total de 25.180 asmáticos, que evaluaba el perfil de seguridad del salmeterol frente al salbutamol. El SNS concluyó que la mortalidad de causa respiratoria era unas 3 veces mayor entre los tratados con salmeterol (12 casos de 16.787) que entre los que venían recibiendo salbutamol (2 casos de 8.393)¹⁰. Las diferencias detectadas no alcanzaron la significación estadística debido, según señalan los autores, al escaso número de muertes acaecido durante el periodo analizado. Aún así, ellos estimaron que se podría achacar al salmeterol un caso mortal por cada 650 pacientes-año de tratamiento¹⁰.

A la vista de estos resultados y a instancias de la Food and Drug Administration (FDA) americana se propuso un nuevo estudio de farmacovigilancia: el Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)¹¹.

El estudio SMART analiza la seguridad de salmeterol en dosis de 42 μ g 2 veces al día contra placebo, administrados durante 28 semanas y añadidos a la medicación habitual. El número de pacientes, que inicialmente estaba previsto fuera de 60.000, quedó reducido al final a 26.355 asmáticos (el 71% caucásicos y el 18% afroamericanos) ya que un análisis intermedio detectó un aumento de 8 casos mortales por cada 10.000 sujetos tratados con salmeterol respecto al placebo, atribuyéndose al salmeterol un fallecimiento por cada 700 pacientes-año tratados¹¹. Un análisis posterior de los

TABLA II. Metaanálisis de Salpeter et al.,¹⁷: resumen de los resultados obtenidos

ECA: ensayo clínico aleatorizado; OR: odds ratio de Peto; NND: número de pacientes a tratar para producir un evento dañino, en un periodo de 6 meses; IC95%: intervalo de confianza del 95%

Evento dañino	Grupo agonistas β_2 de acción prologada	Grupo Placebo
Agudizaciones de asma que requieren hospitalización (n=12 ECAs)	Tasa de eventos (IC 95%): 1,72% (1,24-2,19%)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,59% (0,24-0,96%)
	OR (IC95%)= 2,6 (1,6-4,3) NND (IC95%)= 143 (76-1000)	
Agudizaciones de asma con riesgo vital (n=7 ECAs)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,32% (0,23-0,42%)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,17% (0,1-0,14%)
	OR (IC95%)= 1,8 (1,1-2,9) NND (IC95%)= 833 (333-10.000)	
Muertes relacionadas con el asma (n=14 ECAs)	NND (IC95%)= 1429 (1000-10.000)	

diferentes subgrupos incluidos constató que el incremento de mortalidad era mayor entre los asmáticos afroamericanos (27 casos mortales por cada 10.000 pacientes tratados con salmeterol vs., placebo) que entre los caucasianos (6 casos mortales por cada 10.000 pacientes tratados con salmeterol vs., placebo)¹¹. Sorprendentemente, más de la mitad de los individuos evaluados en el SMART no estaban recibiendo corticoides inhalados. Con independencia de los problemas metodológicos del estudio (fases de reclutamiento diferentes, carencia de información sobre el grado de cumplimiento, etc.)¹², sus conclusiones motivaron la emisión de una alerta sanitaria por parte de la FDA, exigiendo que las empresas fabricantes de adrenérgicos β_2 de acción prologada informaran a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre la posibilidad de que el empleo de estos medicamentos podía favorecer el riesgo de padecer episodios graves de asma e incluso la muerte¹³.

El formoterol quedó inserto en las recomendaciones dado que los datos solicitados por la agencia al laboratorio correspondiente indicaban también un aumento del riesgo de episodios asmáticos graves con su uso¹⁴, y una revisión previa de tres

ensayos clínicos doble ciego y comparativos con placebo venía a concluir lo mismo¹⁵. La duda a resolver es si esta circunstancia queda prevenida o no con la toma concomitante de corticoides inhalados. Para algunos autores la respuesta resulta inequívoca: la toma conjunta de ambos fármacos anula por completo los posibles riesgos detectados¹⁶.

El debate de Salpeter

Meses más tarde de que se dieran a conocer los datos definitivos del SMART, apareció en *Annals of Internal Medicine* el metaanálisis firmado por Sally Salpeter y su grupo¹⁷. El metaanálisis incluyó ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, recogidos en las bases MEDLINE, EMBASE, CINAHL y Cochrane, que valoraban el riesgo de exacerbaciones de asma subsidiarias de hospitalización o causantes de compromiso vital en asmáticos bajo tratamiento con agonistas β_2 de larga duración durante un periodo mínimo de 3 meses. El análisis se realizó considerando 19 trabajos (33.826 pacientes) y su conclusión fue que salmeterol o formoterol aumentan, en el niño y en el adulto, las

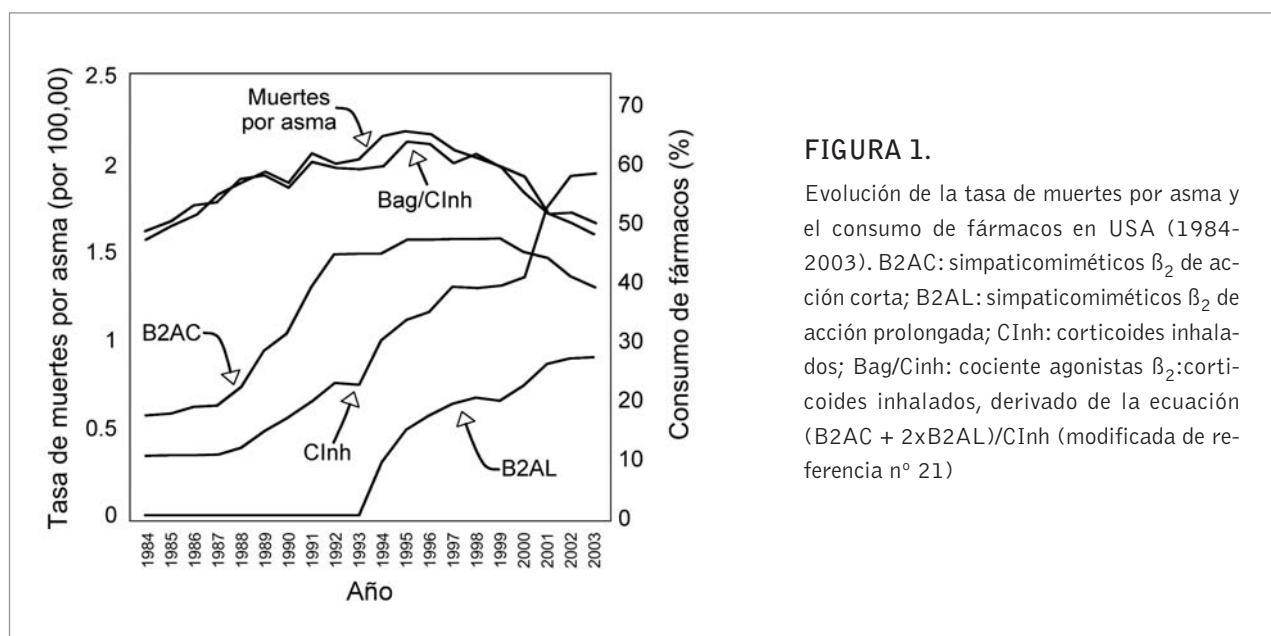


FIGURA 1.

Evolución de la tasa de muertes por asma y el consumo de fármacos en USA (1984-2003). B2AC: simpaticomiméticos β_2 de acción corta; B2AL: simpaticomiméticos β_2 de acción prolongada; CInh: corticoides inhalados; Bag/Cinh: cociente agonistas β_2 :corticoides inhalados, derivado de la ecuación $(B2AC + 2 \times B2AL)/CInh$ (modificada de referencia n° 21)

agudizaciones graves que requieren ingreso, las exacerbaciones con riesgo de muerte y las muertes por asma (tabla II); el empleo simultáneo de corticoides inhalados atenúa pero no hace desaparecer el incremento de riesgo¹⁷.

La publicación del metaanálisis de Salpeter et al., ha originado una enorme polémica, discutiéndose la metodología empleada y la validez de sus resultados^{18,19,20}. El principal argumento radica en que el metaanálisis está sesgado básicamente por los datos del SMART y, por el contrario, no contempla algunos estudios con terapia combinada que no han detectado problemas de seguridad. Otros, al mismo tiempo, recuerdan que la mortalidad por asma en Estados Unidos ha decrecido desde que se comercializaron los agonistas adrenérgicos de acción prolongada y se generalizó el empleo de la terapia combinada¹⁹. Salpeter señala, no obstante, que la relación muerte por asma y venta de antiasmáticos es mucho más compleja. Ella cree que la reducción de la mortalidad detectada en ese país tiene que ver con el mayor consumo de corticoides inhalados y, sobre todo, con la reducción del cociente agonistas β_2 :corticoides inhalados (véase figura 1) β_2 . Para Salpeter, además, la inclusión de los trabajos analizados resulta correcta ya que se exigía que estos fueran controlados con placebo²².

Así las cosas y si admitimos, aun con limitaciones²³, el trabajo de Sally Salpeter, la pregunta obligada es, una vez, más porqué estos fármacos tienen un riesgo potencial de agravar el asma. Dejando aparte otras explicaciones puntuales (toxicidad de los propelentes, agravamiento de la hipoxemia, incremento de la inflamación, aumento de la carga antigénica, cardiotoxicidad), en la actualidad se barajan dos grandes alternativas patogénicas. La primera centra el tema en la des-

ensibilización del receptor adrenérgico β_2 . La segunda, más teórica, focaliza el origen del problema en la existencia de una potenciación de la respuesta a estímulos contracturantes generada por el diálogo o interacción heteróloga entre receptores.

Desensibilización del receptor adregénico β_2

Los agonistas adrenérgicos β_2 llevan a cabo sus efectos una vez se han unido a receptores específicos ubicados en la membrana citoplásmica de determinadas células, vgr., el músculo de la vía aérea²⁴. El receptor, constituido por una cadena polipeptídica heptahelicoidal de 413 aminoácidos, forma parte de una familia de receptores (receptores acoplados a proteínas G o GPCR)²⁴ y los cambios en su expresión o actividad constituyen un elemento regulador de las señales mediadas por ellos. El gen responsable de su codificación es un gen sin intrones, localizado en el brazo largo del cromosoma 5, con un bloque de codificación de 1242 nucleótidos^{25,26}. En la especie humana, la actividad reguladora transcripcional principal del gen se encuentra inmediato al codón de inicio 5'. Esa región también contiene la secuencia de codificación de una proteína de 19 aminoácidos conocida como Péptido Beta Upstream que se piensa influye en la expresión del gen del receptor β_2 a nivel transcripcional^{25,26}.

En la población general hay identificados al menos 9 grandes variantes del mismo^{25,26}. Esos polimorfismos son mutaciones puntuales (polimorfismos de nucleótido único) distribuidas a lo largo del bloque de codificación y aparecen

en las posiciones de los nucleótidos 46, 79, 100, 252, 491, 523, 1053, 1098 y 1239. Cuatro de éstos (nucleótidos 46, 79, 100 y 491) ocasionan sustituciones de los aminoácidos en las posiciones 16 -arginina (Arg) por glicina (Gli)-, 27 -glutamina (Gln) por ácido glutámico (Glu)-, 34 -valina por metionina- y 164 -treonina por isoleucina-. Los individuos con Arg/Arg en la posición 16 suelen tener Glu/Glu en la posición 27 y la presencia de Gli/Gli en 16 va acompañada habitualmente de Gln/Gln en 27^{25,26,27}. Las frecuencias alélicas resultan similares en la población normal y en los asmáticos. Las más comunes son el cambio en la secuencia del aminoácido en la posición 16 (Arg ~38%, Gli ~52%) y en la posición 27 (Gln y Glu ~50%). Los polimorfismos metionina 34 e isoleucina 164 aparecen raramente^{25,26,27}. No obstante, importa señalar que las frecuencias oscilan de unos grupos étnicos a otros. Los estudios practicados en EEUU han señalado, por ejemplo, que la variante Arg/Arg está desproporcionadamente presente en las personas de origen afro-americano²⁸.

Consecuencias para el asma de los polimorfismos del receptor adregénico β_2

Se ha debatido mucho sobre las consecuencias a que puede conducir la presencia de algunas de estas variantes. La impresión general es que, *per se*, no son causa de asma pero sí

influyen en la expresión fenotípica de la enfermedad, actuando como modificadores de la misma por mecanismos todavía no bien definidos (algunas investigaciones indican que el alelo Gli 16 va asociado con una mayor frecuencia de asma nocturna²⁹), o al alterar la magnitud de la respuesta evocada por los agonistas β_2 sobre el músculo liso de la vía aérea⁴, ocasionando su desensibilización.

El fenómeno general de la desensibilización de receptores es, en el fondo, un mecanismo adaptativo empleado por las células para frenar la puesta en marcha de señales y prevenir los efectos potencialmente deletéreos originados ante la estimulación persistente. En el caso del adrenoceptor β , se trata de un proceso complejo (incluye la fosforilización del receptor, el desacoplamiento de la proteína $G\alpha$, la internalización y la degradación posterior^{30,31}), en el que están implicados tres tipos de moléculas: las proteínas cinasas dependientes de segundo mensajero (proteínas cinasas A y C), las cinasas del receptor acoplado a proteína G (GRKs) y las arrestinas (figura 2)^{30,31,32}.

Las proteínas cinasas A y C son fosfotransferasas que, además de incrementar la concentración celular de los segundos mensajeros correspondientes una vez activado el GPCR, catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP a los residuos serina y treonina ubicados en el tercer bucle intracitoplásmico del receptor y en las regiones próximas a la cola carboxi terminal del mismo^{30,31}. Por su parte, las GRKs constituyen un conjunto de cinasas con organización funcio-

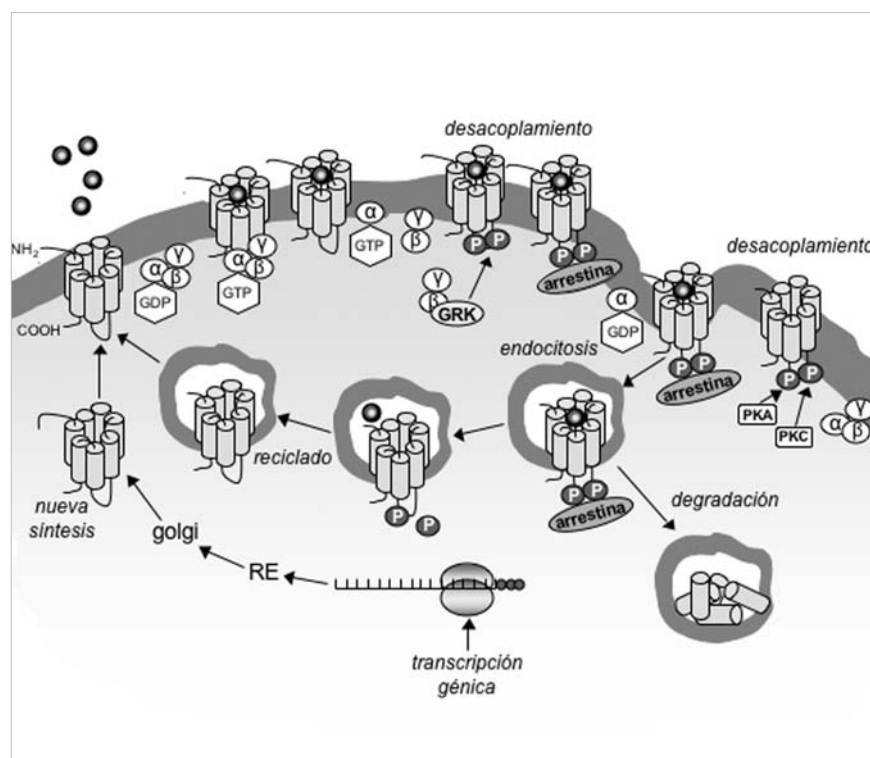


FIGURA 2

Regulación de los adrenoceptores β_2 (y de los receptores acoplados a proteínas G o GPCR, en general) en el músculo liso de la vía aérea, tras su exposición a agonistas. El desacoplamiento entre el GPCR activado por el ligando y la proteína G se produce como consecuencia de su fosforilización por las cinasas del receptor acoplado a proteína G (GRK). Esa fosforilización facilita la unión de la arrestina al receptor y la inhibición estérica de la interacción GPCR-G. La unión de la arrestina inicia además la internalización del receptor que, ulteriormente, experimentará en los lisosomas una degradación (regulación a la baja) o será desfosforilado y reciclado hacia la membrana citoplásmica (resensibilización). La fosforilización de GPCR activado por el ligando también puede ser llevada a cabo mediante las proteínas cinasas dependientes de segundo mensajero (proteínas cinasas A (PKA) y C (PKC)). GTP y GDP: guanosín trifosfato y difosfato.

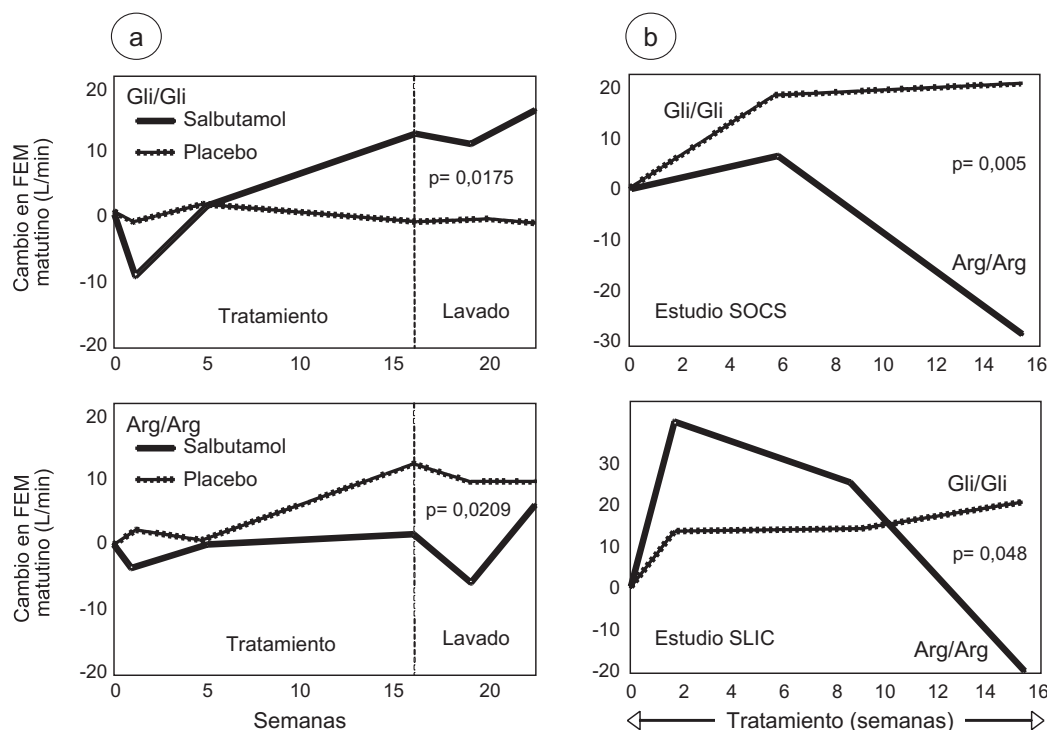


FIGURA 3

Efectos de los polimorfismos del adrenoceptor β_2 en las respuestas a agonistas adrenérgicos β_2 . **3a**: efectos del salbutamol (180 μ g, 4 veces al día, 16 semanas) (línea continua) y placebo (línea discontinua) sobre el flujo expiratorio máximo (FEM) matutino de asmáticos con genotipo Gli/Gli o Arg/Arg en la posición 16 del adrenoceptor β_2 (modificada de referencia nº 36). **3b**: Cambios en el FEM matutino detectados en los estudios SOCS y SLIC en asmáticos con genotipo Gli/Gli (línea discontinua) o Arg/Arg (línea continua) en la posición 16 del adrenoceptor β_2 (véase texto); (modificada de referencia nº 37).

nal similar y de la que se han descrito 7 familias subdivididas en 3 grupos: a) GRK1 y GRK 7; b) GRK2 (cinasa 1 del receptor adrenérgico β , β ARK1) y GRK3 (cinasa 2 del receptor adrenérgico β , β ARK2); y c) GRK4, GRK5 y GRK6. Las GRK tienen también la capacidad de fosforilar el GPCR y desacoplarlo así de la proteína $G\alpha$ ^{30,31,32}. No obstante, estas fosforilaciones no son suficientes en los adrenoceptores β_2 para alcanzar la inactivación incompleta que exige la participación adicional de las arrestinas. Las arrestinas forman un grupo de proteínas que, de acuerdo con su homología de secuencia y distribución tisular, se clasifican en arrestinas visuales (arrestinas S y X) y arrestinas β (β -arrestina 1 y β -arrestina 2). Las arrestinas se unen, sobre todo, a los GPCR activados por agonista y previamente ya fosforilados^{30,32}.

La consecuencia final es fácil de predecir: la capacidad del agonista, vgr, el simpaticomimético β_2 , para realizar su acción tenderá paulatinamente a decrecer. De hecho, el análisis crítico de la literatura revela que el consumo de simpaticomiméticos β_2 durante al menos una semana, determina una reducción de hasta casi un 18% de promedio en la respuesta broncodilatadora máxima provocada por la admi-

nistración ulterior de agonistas β_2 y, sobre todo, una pérdida en la protección frente a estímulos broncoconstrictores del 26%³³. La tolerancia, que se asocia paralelamente con una disminución del número (-8,3%) y la afinidad (-23,1%) de los receptores adrenérgicos β_2 localizados en los leucocitos de sangre periférica, aparece con cualquier simpaticomimético (de acción corta o de acción prolongada) y la administración concomitante de esteroides inhalados no la modifica de manera sustancial³³.

Por lo que hace referencia al tema concreto que nos ocupa (polimorfismos y desensibilización), la información hoy disponible ha puesto de manifiesto que, *in vitro*, la forma del receptor Gli-16 favorece su regulación a la baja, tras el contacto continuado con el simpaticomimético, y la Arg-16 parece más resistente²⁷. *In vivo*, dos estudios retrospectivos^{34,35} y uno prospectivo³⁶ han concluido que los asmáticos homocigóticos para Arg en la posición 16, tratados crónicamente con simpaticomiméticos β_2 de acción corta, manifiestan una mayor susceptibilidad a presentar episodios de exacerbación que los heretozigóticos Arg/Gli o los homocigóticos (Gli/Gli) y en ellos se produce un deterioro de la función pulmonar (fi-

gura 3a). Por el contrario, los polimorfismos de la posición 27 (Gln/Gln, Gln/Glu y Glu/Glu) no influyen en la evolución del flujo espiratorio máximo a lo largo de los periodos de seguimiento, ni en los tratados a demanda, ni en los que toman el simpaticomimético de forma regular. Uno de los estudios antes mencionado detectó un detalle adicional de posible interés: el bromuro de ipratropio administrado como rescate ocasiona en los pacientes homocigotos para la arginina en posición 16, una mayor y estadísticamente significativa respuesta broncodilatadora que en los sujetos con genotipo Gli/Gli³⁶.

Para explicar la disparidad entre los hallazgos *in vitro* e *in vivo*, se ha propuesto la hipótesis del modelo dinámico de la cinética del receptor β_2 , que tiene en cuenta los efectos de las catecolaminas endógenas²⁷. En condiciones basales, la variante Gli-16 (es decir, la forma del adrenoceptor más susceptible a la desensibilización, de acuerdo con los datos *in vitro*) estaría ya más regulada a la baja que la variante Arg-16 por el efecto previo de las catecolaminas naturales. Consecuentemente, la taquifilaxia evocada por el uso regular de agonistas β_2 será mayor en los sujetos con adrenoceptores Arg-16 y la respuesta inicial provocada por la administración aguda de simpaticomiméticos quedará disminuida en los individuos con el polimorfismo Gli-16²⁷.

La enseñanza práctica es que el uso regular de agonistas β_2 de acción corta conlleva a medio plazo y en un grupo de asmáticos genotípicamente caracterizados por la presencia de Arg/Arg en la posición 16, efectos no deseados que dificultan el control de la enfermedad. La afirmación es aplicable de momento al asma leve o moderada, pero cabe pensar que algo similar debe suceder cuando la gravedad del proceso es mayor. El fenómeno también puede extrapolarse a los simpaticomiméticos β_2 de larga duración, como han comunicado Wechler *et al.*³⁷. Estos autores, tomando como punto de partida un par de trabajos previos, el *Salmeterol or Corticosteroid trial* (SOCS)³⁸ y el *Salmeterol ± Corticosteroid trial* (SLIC)³⁹, cuantifican el efecto del β_2 sobre el flujo espiratorio máximo matutino en asmáticos con Arg/Arg o Gli/Gli. Los pacientes del SOCS estaban tomando corticoides (triamcinolona) durante un periodo de *run-in* de 6 semanas y tras ese periodo continuaban con triamcinolona, o cambiaban a salmeterol o placebo durante las siguientes 16 semanas. En el SLIC, y transcurridas también 6 semanas de tratamiento con triamcinolona, se procedía a añadir salmeterol en una rama del estudio. Los resultados procedentes del SOCS y el SLIC indican que si bien en los individuos Gli/Gli el salmeterol provoca un incremento de las cifras del flujo espiratorio máximo a lo largo de todo el tiempo, en los Arg/Arg se detecta un aumento inicial seguido de caída progresiva, de manera que al final (semana 16 para el SOCS y 18 para el SLIC) los valores de flujo resultan inferiores a los registrados en el inicio de ambos ensayos (figura 3b)³⁷. Confirmando de alguna manera estos hallazgos, un estudio

retrospectivo reciente señala que el genotipo Arg 16 del adrenoceptor β_2 predispone a las exacerbaciones en asmáticos jóvenes que usan habitualmente salmeterol⁴⁰.

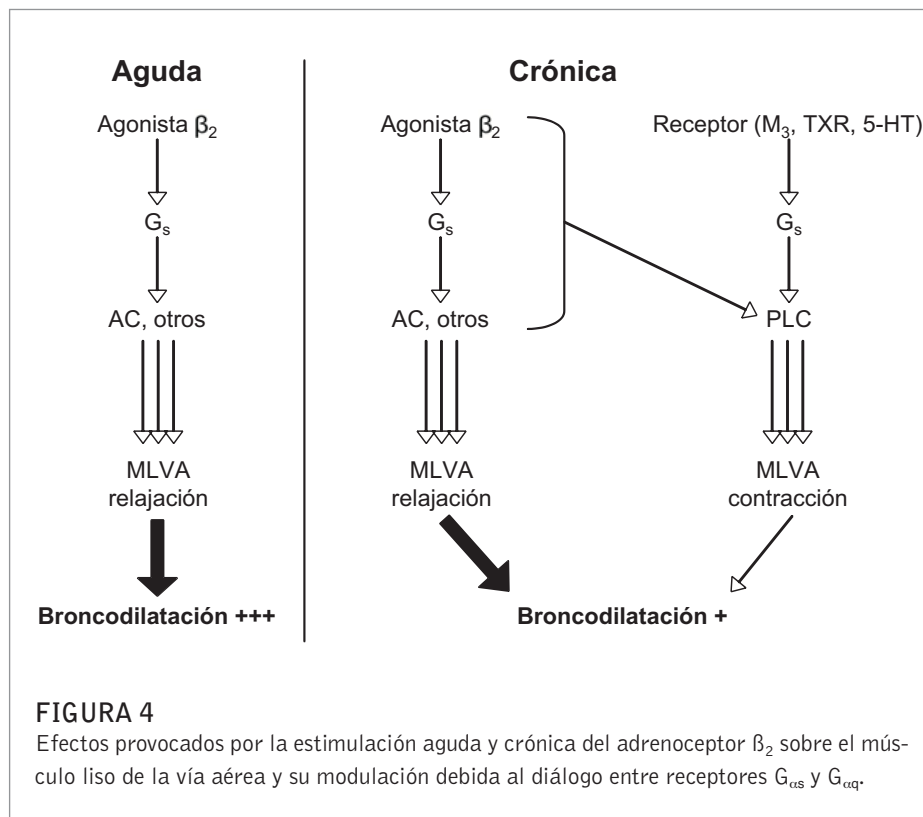
Potenciación de la respuesta a estímulos contracturantes por interacción heteróloga entre receptores

El concepto de diálogo o interacción heteróloga entre receptores surge a principios de los años 80 del siglo pasado en un intento de explicar el comportamiento aparentemente inconsistente de ciertos agentes farmacológicos, como los agonistas adrenérgicos α y β sobre el tejido cardíaco⁴¹. Desde entonces, la existencia de una interacción heteróloga entre receptores se ha demostrado en muchos otros territorios y para muy diversas sustancias, y se asume que representa un importante mecanismo de ajuste de las señales mediadas a través de los GPCR^{41,42,43}. La promiscuidad de receptores puede dar lugar a la divergencia de las señales intracelulares o a su convergencia⁴³.

Tomando en consideración todos estos hechos, el grupo de LIGGET nos ha aportado hace poco mediante una serie de elegantes experimentos, una nueva interpretación del problema central que nos ocupa. A su entender, la cuestión no estribaría tanto en la pérdida de la señal relajadora (la desensibilización que acabamos de resumir), sino en la ganancia de la respuesta contráctil mediada por los receptores a contracturantes también existentes en la célula del músculo bronquial⁴⁴. Veamos porqué.

Como es sabido, el tono y la reactividad del músculo liso de la vía aérea vienen regulados en gran medida por receptores acoplados a proteína $G_{\alpha s}$ (relajación) y receptores acoplados a proteína $G_{\alpha q}$ (contracción)⁴⁵. Los primeros incluyen, junto a los adrenoceptores β_2 , a los receptores para la prostaglandina E_2 y el péptido intestinal vasoactivo. Lo segundos agrupan a los receptores para histamina, taquicinina, factor activador de las plaquetas, 5-hidroxitriptamina, tromboxano A2, cisteinil-leucotrienos y acetilcolina, entre otros⁴⁵. La idea nuclear es que el predominio mantenido de cualquiera de las dos señales (contracturante o relajante) podría determinar la sobreactivación o facilitación de la señal opuesta. Esta réplica (cross-talk) entre una clase de receptores y otros, actuaría a modo de mecanismo homeostático, diseñado con el propósito general de mantener el tono del miocito dentro de unos ciertos límites⁴⁶.

Para comprobar esa alternativa, el laboratorio de LIGGET utilizó ratones modificados genéticamente a fin de conseguir especímenes caracterizados por la ausencia completa de receptores β_1 y β_2 en el músculo liso de la vía aérea (ratones



La conclusión última que subyace ante tal conjunto de datos parece de entrada bastante evidente. La total ausencia de señales adrenérgicas β_2 (la situación ejemplificada por los ratones *knockout* para receptores β) hace que el miocito adopte un estado particular en el que las respuestas a contracturantes quedan atenuadas. La existencia continua de estímulo β_2 (ratones transgénicos RA β -SE) determina la situación opuesta y el músculo se vuelve entonces mucho más reactivo. El que la balanza se decante hacia un lado o hacia el otro dependerá, en último extremo, del contenido intracelular de fosfolipasa C- β_1 ⁴⁴.

Siguiendo con el razonamiento propuesto por estos autores, los efectos sobre el músculo liso bronquial derivados de la administración aguda o crónica de agonistas adrenérgicos β_2 , serán por tanto diferentes. La administración aguda dará lugar a relajación, ya que la unión del fármaco con el adrenoceptor β_2 estimulará la adenilato ciclase y la producción subsiguiente de AMPc. La acción relajadora permanecerá activa con el uso continuado pero, en esas condiciones, la actividad broncodilatadora quedará hasta cierto punto neutralizada por la potenciación, vía fosfolipasa C- β_1 , de la respuesta a los estímulos broncoconstrictores que actúan sobre receptores acoplados a proteína $G_{\alpha q}$ (figura 4)⁴⁶. Dicho con otras palabras: el incremento de las señales $G_{\alpha s}$ (broncodilatación) ocasiona con el tiempo alteraciones en las señales $G_{\alpha q}$ (broncoconstricción) con el fin de intentar restablecer el equilibrio inicial $G_{\alpha s}$ - $G_{\alpha q}$ (figura 5)⁴⁶.

RA β ^{-/-}), o la sobreexpresión de los mismos con actividad constitutiva intrínseca espontáneamente activa (ratones RA β -SE)⁴⁴. Los resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro* vinieron a indicar que, comparados con los animales control, los RA β ^{-/-} mostraron una significativa menor respuesta del músculo liso bronquial frente a diferentes sustancias contracturantes (metacolina, serotonina y U46619, un agente que activa los receptores para tromboxanos). Los exámenes histológicos correspondientes no detectaron diferencias entre los ratones control y los RA β ^{-/-} ni en la estructura de las vías aéreas ni en su contenido de músculo liso. Por contra, las curvas dosis-respuesta a acetilcolina obtenidas en los anillos traqueales de los ratones RA β -SE estuvieron claramente desplazadas hacia arriba (mayor efecto máximo) y hacia la izquierda respecto a las de los reactivos procedentes de los animales control (ratones no manipulados y con la dotación de adrenoceptores β_2 habitual)⁴⁴.

Pero lo más interesante de todo fué comprobar que la producción de inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃) inducida por las sustancias broncoconstrictoras fué superior en las células musculares de los RA β -SE y que la expresión de la fosfolipasa C- β_1 resultó ser hasta un 60% más baja en los tejidos de los ratones RA β ^{-/-44}. Recuérdese aquí que IP₃ es el mediador intracelular implicado en la liberación del Ca²⁺ acumulado en el retículo sarcoplásmico (y punto clave de la contracción) y la fosfolipasa C β_1 la enzima implicada en su síntesis⁴⁷.

Así pues, y aún con las limitaciones que implica cualquier trabajo de laboratorio, el estudio realizado por el grupo de LIGGET permite vislumbrar aspectos hasta ahora poco conocidos sobre el funcionamiento de los receptores del músculo liso de la vía aérea y sus equilibrios adaptativos frente al conjunto de endo y xenobióticos a los que pueden quedar expuestos. El empleo prolongado de simpaticomiméticos β_2 provoca la desensibilización del receptor y posiblemente también un "remodelado bioquímico" en el miocito (los cambios al alza y mantenidos de los niveles de fosfolipasa C- β_1), fruto de la interacción heteróloga entre receptores, que favorece la biodisponibilidad de Ca²⁺ intracelular y la contractilidad de la célula muscular⁴⁶. De ser eso todo cierto en el ser humano, el desarrollo de inhibidores de dicha enzima y sus isoformas podría adicionalmente abrir nuevas

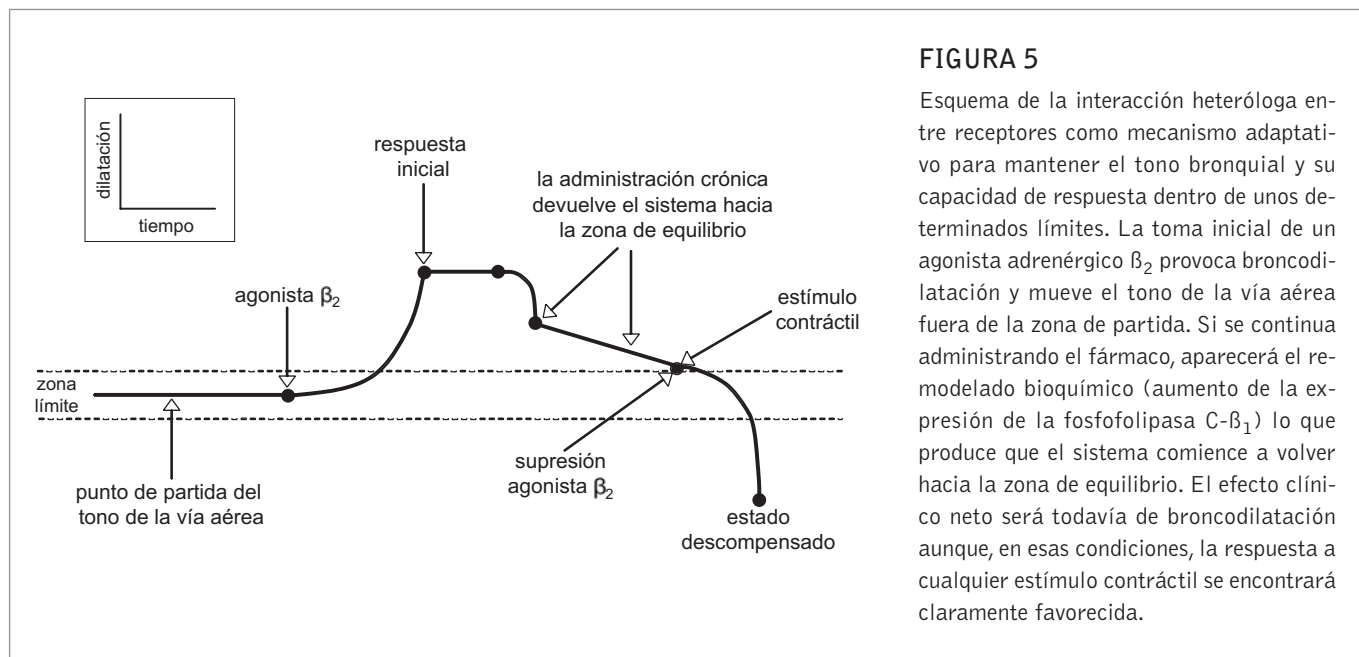


FIGURA 5

Esquema de la interacción heteróloga entre receptores como mecanismo adaptativo para mantener el tono bronquial y su capacidad de respuesta dentro de unos determinados límites. La toma inicial de un agonista adrenérgico β_2 provoca broncodilatación y mueve el tono de la vía aérea fuera de la zona de partida. Si se continua administrando el fármaco, aparecerá el remodelado bioquímico (aumento de la expresión de la fosfolipasa C- β_1) lo que produce que el sistema comience a volver hacia la zona de equilibrio. El efecto clínico neto será todavía de broncodilatación aunque, en esas condiciones, la respuesta a cualquier estímulo contráctil se encontrará claramente favorecida.

posibilidades terapéuticas.

Consideraciones finales

Resulta incontestable que hay evidencias suficientes para poder afirmar que los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta y de acción larga, en general excelentes y seguros broncodilatadores, pueden hacer más mal que bien a un grupo de pacientes con asma. Hay también evidencias que ligan esa paradoja con determinados polimorfismos del receptor adrenérgico y, consecuentemente, nos encontramos frente a una situación *a priori* ideal para el campo de la farmacogenómica y la medicina personalizada. Pero eso no quiere decir que el problema quedaría así solucionado. Uno de las grandes cuestiones a solventar es la ponderación del peso real que todas las fuentes de variabilidad extragenómicas tienen en las respuestas a un fármaco concreto⁴⁸ (aquí, los simpaticomiméticos β_2). Recuérdese que la controversia suscitada con el estudio SMART (aumento del número de muertes por asma en pacientes, particularmente de raza negra, tratados con salmeterol), sigue sin tener respuestas definitivas ya que, si bien es cierto que en ellos hay una mayor frecuencia del polimorfismo Arg/Arg, también cabe argumentar cuestiones de orden social y económico capaces de dificultar el acceso al sistema sanitario¹². En el metaanálisis de Salpeter sobre exacerbaciones, hospitalizaciones y muerte por asma, únicamente la mitad de los trabajos incluidos contenía información respecto a la composición genética de los participantes en el estudio y, paralelamente, no se encuentran bien recogidos pormenores sobre el grado de cumplimiento terapéutico o la existencia de tratamientos concomitantes^{17,20}.

A nuestro modo de ver, el debate no está cerrado y pronto aparecerán en el mercado los β_2 con efectos durante 24 horas. Aclarar de una vez por todas si los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada pueden provocar daño, pasa inexcusablemente por llevar a cabo nuevos trabajos clínicos, con tamaños muestrales adecuados y de duración suficiente, que comparen el tratamiento combinado frente a corticoides inhalados más placebo. Esos ensayos, además, deberían tener en cuenta los diferentes fenotipos del receptor adrenérgico β_2 . Que sepamos, en estos momentos está a punto de ser publicado un estudio (The Long Acting Beta Agonist Response by GEnotype (LARGE) study) que reúne en su diseño tales criterios y que podrá aportarnos, sino todas, sí algunas de las respuestas necesarias.

A la vista de todo ello y a la espera de información, ¿cómo deberíamos enfocar el tratamiento del asma? Sin ningún género de dudas, el fármaco clave sigue siendo el corticoide inhalado que representa el medicamento de elección para el asma persistente leve y moderada, y ningún paciente debe utilizar los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada en monoterapia. De no alcanzarse el control de la enfermedad, entendiendo por control lo señalado con las normativas actuales, posiblemente la mejor opción sea aumentar la cantidad de corticoides y si, alcanzadas la dosis superiores, no hay una respuesta adecuada, añadir salmeterol o formoterol. A partir de ese momento, el médico tiene que estar atento para identificar a aquellos pacientes en los que los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada no consiguen la mejoría o el proceso continua deteriorándose. De ocurrir eso, y excluida cualquier otra circunstancia agravante, quizá haya llegado el momento de suspender el broncodilatador β_2 , ya sea de inmediato, o como algún autor

propone, de forma paulatina, y su sustitución tal vez por antimuscarínicos.

Como acertadamente anota Glassroth en el editorial que precede al segundo metaanálisis de Salpeter aquí discutido, aunque las opciones terapéuticas para el asma han aumentado claramente durante los últimos años, todas tienen algún riesgo, incluyendo el riesgo de no controlar la enfermedad en algún paciente²⁰. Ahora estamos empezando a identificar las causas de esos riesgos y probablemente tendremos que reevaluar algunas afirmaciones del pasado que parecían inmutables. La sentencia *no hay enfermedades sino enfermos* posee, hoy más que nunca, una absoluta vigencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Spitzer WO. Drugs as determinants of health and disease in the population. An orientation to the bridge science of pharmacoepidemiology. *J Clin Epidemiol*, 1991;44:823-830.
- Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Post-marketing surveillance –lack of vigilance, lack of trust. *JAMA*, 2004;292:2647-2650.
- Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Los broncodilatadores, esos fármacos maravillosos. *Arch Bronconeumol*, 2004;40 (supl.1):16-22.
- Sears NR, Lötvall J. Past, present and future. β_2 adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med*, 2005;99:152-170.
- Lipworth BJ. The β_2 -agonist controversy: fact or fiction?. *Clin Exp Allergy*, 1992;22:659-664.
- Sears MR, Taylor DR. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. *Drug Saf*, 1994;11: 259-283
- Broadley KJ. β_2 -Adrenoceptor responses of the airways: For better or worse?. *Eur J Pharmacol*, 2006;533:15-27.
- Kips J, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;164:923-932.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*, 2002;19:182-191.
- Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance Study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*, 1993;306:1034-1037.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, and the SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*, 2006; 129:15-26.
- O'Byrne PM, Ädelroth E. β_2 déjà vu. *Chest*, 2006;129:3-5.
- Pearlman DS. Primum non nocere and "black box" warnings. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:30-31.
- Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists. An urgent need to clear the air. *N Engl J Med*, 2005;353:2637-2639.
- Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest*, 2003;124:70-74.
- Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting β_2 -adrenergic agonists?. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:3-16.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting β_2 -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*, 2006;144:904-912.
- Ernst P, McIvor A, Duchrame FM, et al. Safety and effectiveness of long- acting inhaled β_2 -agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med*, 2006;145:692-694.
- Nelson HS. Safety of long-acting β_2 -agonists. *Ann Intern Med*, 2006;145:706.
- Glassroth J. The role of long-acting β_2 -agonists in the management of asthma: analysis, meta-analysis, and more analysis. *Ann Intern Med*, 2006; 144 :936-937.
- Salpeter SR. Asthma-related death rate. www.annals.org/eletters/144/12/ 904; 2006 (acceso: diciembre 2007).
- Salpeter SR. Safety of long-acting β_2 -agonists. *Ann Intern Med*, 2006;145: 708-710
- Chinchilli VM. General principles for systematic reviews and meta-analyses and a critique of a recent systematic review of long-acting β_2 -agonists. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;119:303-306.
- Johnson M. Molecular mechanisms of β_2 -adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:18-24.
- Fenech A, Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53:3-15.
- Kirstein SL, Insel PA. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol Rev*, 2004;56:31-52.
- Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:S487-S492.
- Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:10483-8.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JPA. Metaanalysis of the association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with asthma genotypes. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115:963-972.
- Billington CK, Penn RB. Signaling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. *Respir Res*, 2003;4:1-23.

31. Ferguson SSG. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: The role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol Rev*, 2000;53:1-24.
32. Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol Pharmacol*, 2003; 63:9-18.
33. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular β_2 -agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med*, 2004; 140:802-812.
34. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162:75-80.
35. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GO, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbation during long term β_2 agonist use: influence of β_2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax*, 2000;55:762-767.
36. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*, 2004;364:1505-1512.
37. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173: 519-526.
38. Lazarus C, Boushey HA, Fahy J, et al. Asthma Clinical Research Network. A randomized study of long-acting beta-agonists in patients with persistent asthma. I. Monotherapy. *JAMA*, 2001;285:2583-2593.
39. Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Asthma Clinical Research Network. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001;285:2594-2603.
40. Palmer CN, Lipworth BJ, Lee S, Ismail T, MacGregor DF, Mukhopadhyay S. The arginine 16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbation in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax*, 2006;61:940-944.
41. Cordeaux Y, Hill SJ. Mechanisms of cross-talk between G-protein-coupled receptors. *Neurosignals*, 2002;11:45-47.
42. Dzimiri N. Receptor crosstalk. Implications for cardiovascular function, disease and therapy. *Eur J Biochem*, 2002;269:4713-4730.
43. Brink CB, Harvey BH, Bodenstein J, et al. Recent advances in drug action and therapeutics: Relevance of novel concepts in G-protein-coupled receptor and signal transduction pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*, 2004;57: 373-387.
44. McGraw DW, Almoosa KF, Paul RJ, Kobilka BK, Liggett SB. Antithetic regulation by β_2 -adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β_2 -agonist paradox. *J Clin Invest*, 2003;112:619-626.
45. Johnson EN, Druey KM. Heterotrimeric G protein signaling: Role in asthma and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:592-602.
46. McGraw DW, Liggett SB. Biochemical remodeling of airway smooth muscle relaxation-contraction by β_2 -adrenergic receptor cross-talk. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004;31:S58-S61.
47. Billington CK, Penn RB. Signaling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. *Respir Res*, 2003;4:1-23.
48. 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.