

## Glucocorticoides inhalados y agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados de larga duración

G. García Hernández

Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**A la luz de los conocimientos actuales, el asma se considera una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, para cuyo tratamiento se emplean fármacos que revierten los síntomas agudos (agonistas  $\beta_2$  inhalados) y medicamentos que luchan contra la inflamación. En este sentido, y en primera línea, se sitúan los glucocorticoides inhalados (GCI), capaces de controlar a la mayoría de los pacientes con asma persistente. Sus efectos secundarios, aunque menores que cuando se emplea la vía sistémica, obligan a ajustar la dosis para emplear la menor que logre el mejor control. Si esto no se logra, es preferible añadir fármacos, como los agonistas  $\beta_2$  de larga duración (salmeterol o formoterol), que, además de prolongar sus efectos broncodilatadores durante 12 h, refuerzan la acción antiinflamatoria de los GCI. La posibilidad de administrar ambos tipos de medicamentos en un solo dispensador facilita el cumplimiento del paciente y mejora los resultados.**

### Palabras clave:

*Asma. Corticoides inhalados. Agonistas beta de acción retardada.*

### INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la que desempeñan un papel destacado ciertas células, principalmente los linfocitos Th2, los mastocitos y los eosinófilos. Se asocia a hiperrespuesta bronquial y cursa con obstrucción variable al flujo aéreo, que da lugar a episodios recurrentes de tos, sibilancias, disnea y opresión torácica que ceden de forma espontánea o con tratamiento<sup>1</sup>.

En el tratamiento del asma se emplean 2 tipos de fármacos. Unos se utilizan para revertir los síntomas agudos (tratamiento de rescate), mientras que otros ejercen su acción sobre la inflamación crónica (tratamiento de fondo). Al primer grupo pertenecen los broncodilatadores agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, y los glucocorticoides inhalados (GCI) son los más representativos del segundo. Estos últimos son los fárma-

cos de elección para el tratamiento del asma persistente, y el grado de la misma constituye el determinante de la dosis inicial a administrar. No obstante, en los últimos años se han puesto en práctica otras estrategias terapéuticas que, al combinar agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración y GCI, proporcionan un control del paciente mejor que el que se consigue empleando dosis más elevadas de GCI.

### GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

Los glucocorticoides (GC) ejercen su acción al unirse a receptores intracelulares situados en el citoplasma. Éstos pertenecen a una superfamilia de factores reguladores de la transcripción y están unidos a unas proteínas, llamadas chaperonas, que evitan que se trasladen al núcleo. Cuando los GC se unen a los receptores, se produce un cambio de conformación de estos últimos, que se separan de las chaperonas. Existen 2 tipos de receptores para los GC:  $\alpha$  y  $\beta$ . Los primeros constituyen la forma normal de receptor glucocorticoide. Son capaces de unirse a los GC, trasladarse al núcleo y unirse al ADN, mientras que los segundos son una forma modificada de los anteriores, que pueden ligarse al ADN pero no a los GC, y han sido relacionados con el asma resistente a los corticoides<sup>2</sup>. Después de unirse a los receptores, los complejos GC-receptor se trasladan al núcleo y forman dímeros que se unen a lugares específicos del ADN, en la región promotora de genes. Estos lugares son llamados elementos de respuesta a los GC (*glucocorticoid response elements*, GRE). Generalmente esta unión se traduce por un aumento de la transcripción, y en consecuencia se produce más síntesis de ciertas proteínas, como la lipocortina 1 o los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos.

Los GC podrían suprimir la inflamación aumentando la síntesis de proteínas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10), el inhibidor del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), la anexina-1 o el inhibidor de la leuco-

proteasa<sup>3</sup>. Pero para ello se necesitan cantidades de GC superiores a las dosis terapéuticas normalmente utilizadas, por lo que la importancia de esta vía no está clara. El efecto antiinflamatorio más llamativo lo ejercen inhibiendo la síntesis de la mayoría de las proteínas inflamatorias, a través de la supresión de los genes que codifican para ellas. Esto lo llevan a cabo inhibiendo los efectos de los factores de transcripción proinflamatorios, como la proteína activadora-1 (*activator protein-1*, AP-1) y el NF- $\kappa$ B. Tal sucedería con citocinas, enzimas proinflamatorias (NO sintetasa, fosfolipasa A<sub>2</sub>), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina-E) y receptores inflamatorios para la taquicina y la bradicinina<sup>4</sup>.

Por su acción antiinflamatoria, los GC han sido utilizados en el asma con buenos resultados, y el empleo de la vía inhalada ha reducido sus conocidos efectos secundarios sistémicos.

Los GCI de uso más corriente en nuestro país son el dipropionato de beclometasona (BDP), la budesonida (BUD) y el propionato de fluticasona (PF). El BDP, de baja solubilidad en agua, se disuelve lentamente en la luz bronquial y se transforma en monopropionato de beclometasona (BMP), que tiene mayor afinidad por los receptores del tejido pulmonar. La BUD presenta una solubilidad en agua, una afinidad para los receptores y una potencia antiinflamatoria local superiores a los del BDP y similares a los del BMP, mientras que el PF tiene una solubilidad en agua muy baja, aunque su afinidad por los receptores pulmonares es la más alta.

Los GCI inhiben a la mayoría de las células implicadas en la inflamación asmática. También actúan sobre la permeabilidad capilar y la secreción aumentada de moco. Además, aumentan la expresión de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos en la superficie celular, restaurando la respuesta de los fármacos  $\beta_2$ -adrenérgicos, que puede estar disminuida tras su uso continuado<sup>3,5</sup>. Tras su empleo en sujetos asmáticos se normaliza el número de eosinófilos, linfocitos, mastocitos y macrófagos de la vía aérea y se repara el epitelio bronquial dañado<sup>6</sup>. Clínicamente se observa disminución de los síntomas y del número de exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar, disminución de la hiperrespuesta bronquial y mayor calidad de vida del paciente asmático<sup>7-9</sup>. Los estudios efectuados en niños han llegado a las mismas conclusiones<sup>10,11</sup>. Cuando se compara con otros fármacos, el cociente riesgo/beneficio es favorable a los GCI<sup>12</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar que su empleo no está exento de riesgo y hay que tratar de conseguir los mejores efectos con las dosis más bajas posibles (tabla 1). Su eficacia está relacionada con la gravedad de la enfermedad, el

TABLA 1. Dosis de glucocorticoides inhalados expresadas en microgramos ( $\mu$ g) por día

Fármaco	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Beclometasona	< 200	200-400	400-800
Budesonida	< 200	200-400	400-800
Fluticasona	< 100	100-200	200-400

tiempo previo de evolución, la edad del paciente, el dispensador utilizado y la duración del tratamiento. En general, las dosis bajas de GCI son suficientes para controlar a un gran número de niños asmáticos<sup>13</sup>, aunque en algunos casos se requieran dosis mayores para conseguir el control óptimo. En los asmáticos más pequeños los GCI también son eficaces<sup>14,15</sup>, aunque no hay pruebas de que puedan proteger frente a los cuadros de sibilancias desencadenadas por infecciones virales<sup>16</sup>.

Pese a su reconocida eficacia y al empleo de dosis altas, los GCI no llegan a controlar a todos los asmáticos. Además, como se ha señalado antes, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios, y el retraso de la talla es el más preocupante en el ámbito pediátrico. A este respecto parece claro que las dosis bajas son seguras<sup>17</sup>, y que con ellas la talla final no se altera<sup>18</sup>.

## AGONISTAS $\beta_2$ DE LARGA DURACIÓN

Están representados por 2 fármacos, el salmeterol y el formoterol. Ambos se unen a los mismos receptores  $\beta$ -adrenérgicos del músculo liso bronquial que los agonistas  $\beta_2$  de corta duración, pero su acción broncodilatadora alcanza las 12 h (tabla 2). Su estructura molecular permite que cuando cualquiera de ellos se une al receptor  $\beta$ -adrenérgico se produzca un cambio en la conformación de este último, lo que activa a la adenilciclase que a su vez cataliza el paso de adenosintrifosfato (ATP) a adenosinmonofosfato cíclico (AMPC). Con ello se produce una disminución de la concentración intracelular de calcio y la fosforila-

TABLA 2. Tiempo de efecto de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, en minutos

Fármaco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta			
Salbutamol	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	3-5	60-90	180-360
Acción retardada			
Salmeterol	20-45	120-240	660-720
Formoterol	3-5	60-90	660-720

ción de las cadenas ligeras de miosina, lo que finalmente conduce a la relajación del músculo liso. Además, *in vitro* se ha visto que disminuye la liberación de mediadores por parte de mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos T y neutrófilos<sup>19</sup>, disminuye la permeabilidad de los vasos y se inhibe la transmisión colinérgica<sup>20</sup>. Estos hallazgos no han sido tan patentes *in vivo*, pero tras su uso prolongado se ha observado cierto efecto antiinflamatorio<sup>21,22</sup>.

En la clínica se ha observado que protegen frente a estímulos broncoconstrictores, constituyendo una eficaz terapia preventiva frente al asma inducida por ejercicio<sup>23,24</sup>. Esta protección disminuiría tras su uso continuado, al ocasionar la pérdida de receptores  $\beta$ -adrenérgicos y producirse el desacoplamiento del receptor y la adenilciclasa. Este hecho conduce a la desaparición de dichos receptores de la superficie celular, fenómeno que se denomina desensibilización o taquifilaxia, y aunque es bien conocido en el laboratorio, su importancia clínica no está clara<sup>25</sup>.

Las dosis habitualmente recomendadas son, para el salmeterol, de 50  $\mu\text{g}/12$  h en niños de 4 o más años, y para el formoterol, de 4,5  $\mu\text{g}/12$  h en niños de 6 años en adelante.

Los efectos secundarios de los agonistas  $\beta_2$  de larga duración (*long-acting  $\beta_2$ -agonists*, LABA) son similares a los de acción corta. Entre los más frecuentes están el temblor muscular, derivado de la activación del músculo esquelético, la taquicardia y las palpitaciones.

### TERAPIA COMBINADA

Se ha observado que con el empleo conjunto de GCI y LABA se obtiene un efecto sinérgico, por lo que ambos fármacos se potencian de forma recíproca<sup>20</sup>. Ello ha propiciado su uso combinado.

Los GCI aumentan la expresión de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el tejido pulmonar al revertir el fenómeno de desensibilización ocasionado por el uso continuado de LABA y mejorar su función<sup>26</sup>. Por otra

parte, se ha comprobado que los LABA activan a los receptores de los GC y facilitan su traslado al núcleo, tanto *in vitro*<sup>27</sup> como *in vivo*<sup>28</sup>. Además, se ha observado que el salmeterol y la fluticasona tienen un mayor efecto supresor sobre la liberación de IL-8 por parte del músculo liso bronquial que cuando se emplean por separado<sup>29</sup>, y lo mismo sucede con la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 en los fibroblastos<sup>30</sup> y de la producción, por parte de éstos, de interleucina 6 (IL-6)<sup>31</sup>. Asimismo, se multiplica por 4 la apoptosis de los eosinófilos inducida por los GCI<sup>32</sup>. En cuanto al formoterol, se ha visto que aumenta el efecto supresor de la budesonida sobre la liberación del factor estimulador de colonias de macrófagos granulocíticos (GM-CSF)<sup>33</sup>. También se ha observado que los LABA inhiben la producción de linfocitos T<sup>34</sup>.

En la clínica se ha comprobado que los pacientes asmáticos que no alcanzan un control suficiente de su enfermedad, a pesar del tratamiento con GCI, pueden lograr mejores resultados al añadir LABA. Este efecto beneficioso es mayor incluso que el obtenido con dosis altas de GCI. Con el uso de la combinación se reducen los síntomas, el número de exacerbaciones y el empleo de agonistas  $\beta_2$  de rescate, y mejora la función pulmonar<sup>35,36</sup>.

Muchos de los ensayos clínicos realizados incluían adolescentes, mientras que el número de trabajos llevados a cabo entre los más pequeños era menor. Sin embargo, los resultados obtenidos con niños de 4 a 11 años han resultado satisfactorios<sup>37,38</sup>.

En el momento actual existe en el mercado una serie de dispositivos, tanto presurizados como en polvo seco, que dispensan en cada inhalación una dosis fija de GCI y de LABA, lo que facilita el cumplimiento terapéutico por parte del paciente (tabla 3).

### CONCLUSIONES

En el momento actual los GCI son el tratamiento de elección del asma persistente a cualquier edad. En los niños con asma leve persistente<sup>1</sup> o asma episódica frecuente<sup>39</sup>, su uso a dosis bajas suele ser suficiente para controlar el proceso. En los niños de 4 años o mayores y con asma moderada se recomienda el empleo de dosis medias de GCI junto con LABA (evidencia A), mientras que las dosis altas de GCI junto con LABA se reservan para el asma grave (evidencia D)<sup>39</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>

TABLA 3. Dispositivos para la combinación de glucocorticoides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de larga duración

Dispositivo	LABA y GCI (dosis por inhalación)
Inhalador presurizado	Salmeterol + fluticasona (25 $\mu\text{g}$ + 50, 125, 250 $\mu\text{g}$ )
Accuhaler	Salmeterol + fluticasona (50 $\mu\text{g}$ + 100, 250, 500 $\mu\text{g}$ )
Turbuhaler	Formoterol + budesonida (4,5 $\mu\text{g}$ + 80, 160 $\mu\text{g}$ ) (4,5 $\mu\text{g}$ + 320 $\mu\text{g}$ )

LABA: agonistas  $\beta_2$  de larga duración; GCI: glucocorticoides inhalados.

2. Leung DY, Hamid Q, Vottero A, Szeffler SJ, Surs W, Minshall E, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor  $\beta$ . *J Exp Med* 1997;186:1567-74.
3. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003;139:359-70.
4. Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998;12:221-34.
5. Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions of glucocorticoids and  $\beta_2$ -agonists. *Eur Respir J* 1996;9:160-8.
6. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide and or a beta-2 agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel group. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42.
7. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-74.
8. De Baets FM, Goetyn M, Kerrebijn K. The effect of two months of treatment with inhaled budesonide on bronchial responsiveness to histamine and house-dust mite antigen in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:581-6.
9. Barnes PJ, Pedersen S, Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-53.
10. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132:976-82.
11. MacKenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E, Taylor M, Havnen J, Crescenzi K. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993;152:856-60.
12. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effect of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;340:1054-63.
13. Agertoft L, Pedersen S. A randomized double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:773-80.
14. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenny W. Use of budesonide in severe asthmatic aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993;69:351-5.
15. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
16. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
17. Allen DB, Bronsky EA, La Force CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 1998;132:472-7.
18. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
19. Sabatini F, Silvestri M, Sale R, Serpero L, di Blasi P, Rossi GA. Cytokine release and adhesion molecule expression by stimulated human bronchial epithelial cells are downregulated by salmeterol. *Respir Med* 2003;97:1052-60.
20. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-91.
21. Li X, Ward C, Thien F, Bish R, Bamford T, Bao X, et al. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta2 agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1493-9.
22. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, Dahl R, Faurschou P. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:1378-85.
23. Richter K, Janicki S, Jorres RA, Magnussen HA. Acute protection against exercise-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. *Eur Respir J* 2002;19:865-71.
24. Zimmermann T, Gulyas A, Bauer CP, Steinkamp G, Trautmann M. Salmeterol versus sodium cromoglycate for the protection of exercise induced asthma in children: a randomised cross-over study. *Eur J Med Res* 2003;8:428-34.
25. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciuffo R, Novak R, MacFaden ER Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-6.
26. Mak JC, Hisada T, Salmon M, Barnes PJ, Chung KF. Glucocorticoids reverse IL-1beta-induced impairment of beta-adrenoceptor-mediated relaxation and up-regulation of G-protein-coupled receptor kinases. *Br J Pharmacol* 2002;135:987-96.
27. Eickelberg O, Roth M, Lor R, Bruce V, Rudiger J, Johnson M, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2- adrenergic receptor agonists primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999;274:1005-10.
28. Usmani OS, Maneechotesuwan K, Adcock IM, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor activation following inhaled fluticasone and salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A616.
29. Pang L, Knox AJ. Synergistic inhibition by beta-agonists and corticosteroids on tumor necrosis-factor alpha-induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:79-85.
30. Silvestri M, Fregonese L, Sabatini F, Dasic G, Rossi GA. Fluticasone and salmeterol downregulate in vitro, fibroblast proliferation and ICAM-1 or H-CAM expression. *Eur Respir J* 2001;18:139-45.
31. Ek A, Larsson K, Siljerud S, Palmberg L. Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999;54:691-9.
32. Anenden V, Egemba E, Kessel B, Johnson M, Costello J, Kilfeather S. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatic pre- and post-antigen challenge. *Eur Respir J* 1998;12:S157.
33. Korn SH, Jerre A, Brattsand R. Effects of formoterol and budesonide on GM-CSF and IL-8 secretion by triggered human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2001;17:1070-7.
34. Holen E, Elsayed S. Effects of beta2 adrenoceptor agonists on T-cell subpopulations. *APMIS* 1998;106:849-57.
35. Pearlman DS, Stricker W, Weinstein S, Gross G, Chervinsky P, Woodring A, et al. Inhaled salmeterol and fluticasone: a

study comparing monotherapy and combination therapy in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:257-65.

36. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A, et al. Combined salmeterol 50 µg and fluticasone propionate 250 µg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:527-34.
37. Van den Berg NJ, Ossip M, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI, et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 µg) in combination in a Diskus<sup>TM</sup> inhaler (Seretide<sup>TM</sup>) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:97-105.
38. Pin I, Bjamer D, Neuparth N, Desfougères JL. Efficacy and safety of salmeterol/fluticasone combination 50/100 µg bd via two different powder devices in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A852.
39. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2003;39(Supl 5):3-42.