



## Editorial

Interacción  $M_2$ - $\beta_2$ : bases para el tratamiento broncodilatador combinado $M_2$ - $\beta_2$  Interaction: A Basis for Combined Bronchodilator TreatmentJosé Luis López-Campos<sup>a, b</sup><sup>a</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España<sup>b</sup> Centro de investigación en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Desde la aparición de los primeros broncodilatadores de acción corta hasta nuestros días, el tratamiento broncodilatador ha experimentado un notable avance con la aparición de nuevas moléculas más potentes, de mayor duración y con un mejor perfil de seguridad. Esta expansión de fármacos broncodilatadores ha mejorado de manera notable el tratamiento de las enfermedades obstructivas de las vías aéreas, haciéndose especialmente notable en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en la que la broncodilatación constituye la base del tratamiento farmacológico.

Los nuevos fármacos agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de larga duración (LABA) han mejorado los parámetros farmacodinámicos incrementando la potencia y eficacia de los mismos<sup>1</sup>. De manera análoga, los nuevos fármacos inhibidores de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA) también muestran mejorías en su perfil farmacodinámico, con una duración más prolongada y un inicio de acción más rápido<sup>2</sup>.

Debido a los buenos resultados clínicos con ambas familias de fármacos broncodilatadores, en los últimos años se ha comenzado a plantear el efecto clínico que podría tener la asociación de 2 fármacos de distinto grupo en los pacientes con EPOC. En este sentido, diversos ensayos clínicos han aportado evidencia sobre los efectos de usar un LABA y un LAMA de manera conjunta<sup>3-5</sup>. Estos trabajos han constatado la mejoría funcional derivada de su acción aditiva, así como su impacto clínico con mejorías en síntomas crónicos con un menor impacto en agudizaciones<sup>6,7</sup>.

**El planteamiento del problema**

A pesar de que la evidencia disponible avala el uso del tratamiento broncodilatador combinado en la EPOC, aún existen algunas incógnitas por resolver. En este sentido, si se revisa la literatura con atención, se pueden poner de manifiesto 2 fenómenos que precisan explicación.

El primero se deriva de los ensayos de combinación en los que se evalúa el efecto funcional de añadir un LABA de administración cada 12 h a un LAMA de administración cada 24 h (tiotropio)<sup>3,5</sup>.

Estos estudios describen de manera análoga una gráfica muy ilustrativa que demuestra la mejoría funcional resultante tras la adición de la primera y de la segunda dosis del LABA de 12 h en pacientes en tratamiento con tiotropio. Sin embargo, es preciso llamar la atención sobre el hecho de que la segunda dosis del LABA, la que se administra por la tarde, alcanza mejorías funcionales menores que las conseguidas con la dosis matinal.

Este fenómeno puede tener varias explicaciones. Por un lado, el menor efecto de tiotropio pasadas 12 h del inicio de acción hace que el inicio de la broncodilatación tras la segunda dosis del LABA se produzca en una parte distinta de la curva de acción de tiotropio. Sin embargo, a pesar de que esto es cierto, el impacto broncodilatador resulta de menor entidad incluso si tenemos en cuenta este declive de la acción de tiotropio<sup>8</sup>.

Otra posible explicación podría ser que exista una diferente acción del LABA según la hora del día en que se administre. En este sentido, se ha descrito la existencia de un ritmo circadiano que influye en el mayor o menor calibre de la vía aérea. Este ritmo circadiano determina que el calibre de la vía aérea sea menor durante las horas nocturnas, independientemente del estado de sueño o vigilia<sup>9</sup>. Para dilucidar la importancia de este fenómeno, se han realizado diversos estudios sobre la eficacia de los broncodilatadores según la hora del día en que se administren. Aunque el análisis pormenorizado de sus resultados sale fuera del objetivo del presente editorial, la mayoría de los estudios no encuentran grandes diferencias entre administrar un broncodilatador de acción prolongada por la mañana o por la noche, cuando se dan de manera aislada<sup>10,11</sup>. Sin embargo, si estudiamos la acción conjunta de 2 broncodilatadores, un LAMA de 24 h (tiotropio) y un LABA de 12 h, encontramos un hallazgo interesante. Un reciente trabajo exploró la eficacia clínica de la asociación de tiotropio y formoterol con objeto de estudiar distintas pautas según la hora de administración de ambos fármacos (mañana o tarde) y el número de dosis (una o 2 dosis al día) en el caso de formoterol, de manera que se establecían 5 grupos de tratamiento<sup>12</sup>. En este trabajo, los 2 grupos de tratamiento que recibían formoterol cada 12 h y tiotropio (un grupo por la mañana y otro por la tarde) obtuvieron una mayor eficacia en función pulmonar, síntomas y uso de medicación de rescate que el resto de los grupos. Sin embargo, los pacientes que presentaban síntomas nocturnos, obtenían un mayor

Correo electrónico: lcampos@separ.es

beneficio de la disnea y uso de medicación de rescate si el tiotropio se administraba por la noche junto con el formoterol<sup>12</sup> en lugar de por la mañana. Este hallazgo no había sido descrito previamente y sugiere que la acción conjunta de ambos broncodilatadores es más eficaz cuando más próxima sea la administración de ambos fármacos, lo que constituye el segundo fenómeno que precisa explicación.

Para comprender por qué se produce esta mejoría funcional y clínica con la administración conjunta de un LABA y un LAMA, es preciso recordar brevemente el mecanismo de acción de los broncodilatadores.

### Interacción entre receptores adrenérgicos y colinérgicos

El mecanismo de acción de los  $\beta_2$  agonistas es conocido y ha sido revisado recientemente<sup>13</sup>. Brevemente, la estimulación de estos receptores produce la activación de proteínas G acopladas al receptor  $\beta_2$ , las cuales a su vez regulan la acción de una adenilato ciclasa. Esta enzima media la transformación de adenosín trifosfato en adenosín monofosfato cíclico (AMPc). El AMPc regula la expresión de diversas proteínas celulares, entre las que se encuentra el canal de calcio, lo que a su vez permite la relajación de la musculatura bronquial. Por tanto, la adenilato ciclasa y los niveles intracelulares de AMPc desempeñan un papel crucial en el mecanismo de acción de los receptores  $\beta_2$ .

Actualmente conocemos 5 tipos de receptores muscarínicos, denominados de  $M_1$  a  $M_5$ <sup>14</sup>. De ellos, los  $M_1$  a  $M_3$  se expresan en el aparato respiratorio de los seres humanos. En concreto, el músculo liso de las vías aéreas contiene una población mixta de receptores  $M_2$  y  $M_3$ . El principal efecto broncodilatador derivado de su inhibición está relacionado con los receptores  $M_3$ , los cuales a través de proteínas G consiguen la estimulación de una fosfolipasa que, a su vez, promueve la entrada de calcio en la célula<sup>15</sup>. Sin embargo, a pesar del papel claro de los receptores  $M_3$  en la contracción muscular, la cantidad de receptores  $M_3$  en la vía aérea es muy inferior a la de los  $M_2$  con una proporción 4:1<sup>16</sup>.

Hasta ahora, el papel del receptor  $M_2$  en la acción de los LAMA no ha sido suficientemente considerado. Sin embargo, la función del receptor  $M_2$  resulta clave para entender la interacción con los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  de la vía aérea. Es conocido que los receptores  $M_2$  inhiben, a través de proteínas G, la generación y acumulación de AMPc en la célula, que es el mecanismo de acción del receptor  $\beta_2$ . De esta manera, la estimulación de un receptor  $M_2$  conseguiría la inhibición de la acción del receptor  $\beta_2$ . Aunque aún se desconoce el punto exacto de interacción donde se produce esta inhibición, la relación entre ambos receptores contribuye a la contracción del músculo liso bronquial de manera conjunta<sup>17</sup>.

### Interacción $M_2$ - $\beta_2$ . Implicaciones clínicas

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que sería plausible plantear que el efecto de la estimulación del receptor  $\beta_2$  sería mayor durante la inhibición del receptor  $M_2$ . Para entender la implicación clínica de este planteamiento, debemos recordar los estudios de farmacodinámica de tiotropio. Es bien conocido que tiotropio ejerce su acción broncodilatadora mediante la inhibición de los receptores  $M_3$ . Sin embargo, es igualmente cierto que también inhibe los receptores  $M_2$ , solo que esta inhibición  $M_2$  es transitoria, con una vida media de 3,6 h<sup>8</sup>. De esta manera, la inhibición del receptor  $M_2$  y la consecuente liberación del  $\beta_2$  duran escasamente unas horas. Por tanto, si queremos aprovechar los beneficios potenciales de esta interacción  $M_2$ - $\beta_2$ , se deduce que ambos fármacos deben ser administrados a la misma vez, con objeto de que la inhibición del  $M_2$  desbloquee el receptor  $\beta_2$  y permita una mayor acción del mismo al ser estimulado. Esto permitiría explicar el menor efecto de la segunda dosis en los estudios de asociación LABA-LAMA<sup>3,5</sup>,

al carecer de esta interacción en la segunda administración, o el mayor efecto clínico cuando coinciden en el tiempo las dosis de formoterol y tiotropio en el estudio de Terzano et al.<sup>12</sup>.

De ser cierta esta hipótesis, sería recomendable emplear un LABA con un LAMA conjuntamente para poder aprovechar las ventajas de la interacción  $M_2$ - $\beta_2$ . De esta manera, si se administran broncodilatadores de 24 h, sería razonable aconsejar su administración simultánea a la misma hora del día, en lugar de uno por la mañana y otro por la noche. Por el contrario, si se emplea un LABA de 12 h, sería razonable aconsejar la administración de un LAMA de 12 h. Actualmente, disponemos de 2 LABA de 12 h (salmeterol, formoterol) y uno de 24 h (indacaterol). Hasta el momento tan solo disponíamos de un LAMA de 24 h (tiotropio); sin embargo, recientemente se han aprobado nuevas moléculas LAMA con un perfil de administración cada 12 h (aclidinio<sup>18</sup>) y cada 24 h (glicopirronio<sup>19</sup>). Se precisan, por tanto, ensayos clínicos que exploren la relevancia clínica de esta interacción  $M_2$ - $\beta_2$  al combinar fármacos broncodilatadores de 12 o 24 h.

### Conclusiones

Durante los últimos años, estamos asistiendo a la expansión de fármacos broncodilatadores hacia moléculas más potentes, de mayor duración y con un mejor perfil de seguridad. El conocimiento de los mecanismos de acción de ambas familias de broncodilatadores, LABA y LAMA, nos aporta información que nos ayuda a entender la interacción entre ambos, con un notable papel entre los receptores  $M_2$  y  $\beta_2$ . El entendimiento de esta interacción de receptores es crucial para plantear la mejor forma de administración de estos fármacos de manera que consigan los mejores beneficios clínicos para los pacientes. Estudios clínicos futuros deberán dilucidar la importancia clínica de esta interacción  $M_2$ - $\beta_2$  en contextos clínicos concretos.

### Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por impartir conferencias, asesoría científica, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cantabria Pharma, Chiesi, Esteve, Faes, Ferrer, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis y Pfizer.

### Bibliografía

1. Malerba M, Radaeli A, Morjaria JB. Therapeutic potential for novel ultra long-acting beta2-agonists in the management of COPD: biological and pharmacological aspects. *Drug Discov Today*. 2012;17:496-504.
2. Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:495-506.
3. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med*. 2010;104:995-1004.
4. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67:781-8.
5. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;129:509-17.
6. Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Optimum bronchodilator combinations in chronic obstructive pulmonary disease: what is the current evidence? *Drugs*. 2012;72:301-8.
7. Van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21:101-8.
8. Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Ludwig Rominger KL, Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci*. 1993;52:537-44.
9. Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1038-46.

10. Calverley PM, Lee A, Towse L, van Noord J, Witek TJ, Kelsen S. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:855–60.
11. Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med*. 2010;104:1869–76.
12. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A, et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med*. 2008;102:1701–7.
13. Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2009;459:356–63.
14. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. xvii. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*. 1998;50:279–90.
15. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:297–304.
16. Roffel AF, Elzinga CR, Van Amsterdam RG, De Zeeuw RA, Zaagsma J. Muscarinic M2 receptors in bovine tracheal smooth muscle: discrepancies between binding and function. *Eur J Pharmacol*. 1988;153:73–82.
17. Torphy TJ. Beta-adrenoceptors, cAMP and airway smooth muscle relaxation: challenges to the dogma. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15:370–4.
18. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD 1). *COPD*. 2012;9:90–101.
19. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.