

## BETA-AGONISTAS ¿UNA NUEVA PERSPECTIVA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA?

SILVIA A. QUADRELLI, AQUILES J. RONCORONI, DIEGO M. PINNA

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** Los beta-agonistas ( $\beta_2$ ) son la primera línea de tratamiento en la crisis siendo evidentes las ventajas del aerosol presurizado sobre la nebulización. En el uso crónico los  $\beta_2$  de acción prolongada son más efectivos que el salbutamol aunque no presentan eficacia anti-inflamatoria. La tolerancia al efecto broncodilatador no ha sido demostrada pero hay evidencias de disminución del efecto broncoprotector. Ambos fenómenos son de escasa importancia clínica. Ni los  $\beta_2$  de corta duración ni los de acción prolongada han mostrado efectos adversos importantes. Salmeterol y formoterol muestran un perfil similar de acción y efectos adversos. El mejor tratamiento del asma sigue siendo: a) usar como primera línea los corticoides inhalados; b) superados los 1 000-1 200 mcg/d de BCM o BUD intentar el uso de beta-agonistas de acción prolongada; c) si no fuera suficiente, continuar aumentando la dosis de esteroides inhalados para detectar el grupo de pacientes que responderá a dosis más altas.

**Abstract** *Beta 2-adrenoreceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma?* Beta-agonists ( $\beta_2$ ) are the first treatment for acute asthma. Metered dose inhalers are preferable to nebulizers. During regular treatment, long-acting  $\beta_2$  show better results than salbutamol. Clinically relevant antiinflammatory activity has not been demonstrated. During regular treatment, tolerance to bronchodilator effects has not been detected but decrease of bronchoprotective effect is seen. These findings do not show clinical relevance. Short or long-acting  $\beta_2$  remain an appropriate and reliable treatment option for patients with asthma. Salmeterol and formoterol show similar action and adverse effects. The most rational treatment strategy seems to be: a) use inhaled steroids as the first and main regular treatment; b) when doses higher than 1 000-1 200 mcg/d of BCM or BUD are required, try long-acting beta-agonists; c) if that treatment is not effective enough, continue to increase inhaled steroid doses to identify patients responsive to higher doses.

**Key words:** asthma, bronchodilators, beta-agonists, formoterol, salmeterol

Los corticoides inhalados (CI) son sin duda la base del tratamiento del asma bronquial. La mayor parte de las guías de tratamiento en esta década recomiendan la administración de CI en dosis crecientes hasta el control de los síntomas y la mejoría del flujo pico espiratorio (PEF) limitando el uso de beta-agonistas al tratamiento de las exacerbaciones agudas o como medicación de rescate o complemento si altas dosis de CI no permiten un control adecuado<sup>1, 4</sup>. Algunos grupos llegaron a cuestionar cualquier tipo de administración regular de beta-agonistas creyendo que los mismos tenían efectos adversos o empeoraban el control del asma, aunque esta posición no fue compartida por la mayoría de los investigadores<sup>5</sup>.<sup>6</sup> La actual preocupación por los efectos adversos de dosis altas de CI administrados prolongadamente y la aparición en el mercado de beta-agonistas de acción prolongada han llevado a replantear el rol de los beta-agonistas en el tratamiento del asma.

El objetivo de este artículo es revisar ante esta nueva perspectiva el rol actual de los beta-agonistas de corta y larga duración en el manejo del asma agudo y crónico.

### Beta-agonistas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas

En el asma agudo severo (VEF1: 20-30% del teórico) los broncodilatadores (Bd) beta-2-adrenérgicos ( $\beta_2$ ) son la única terapéutica capaz de actuar con la velocidad necesaria para evitar la muerte súbita por asfixia. Además la obstrucción puede provocar fatiga muscular respiratoria y asistencia ventilatoria. Se discute la dosis adecuada y la técnica de administración de  $\beta_2$ : nebulización (NEB) continua o intermitente o inhalador de dosis medida (IDM) directamente o con cámara espaciadora.

En nuestro país no hay IDM en las salas de emergencia y se usa NEB aduciéndose: 1) si el VEF1 es menor de 1L no se obtendría volumen y flujo inspiratorios adecuados. Sin embargo en la obstrucción intratorácica de la vía aérea la compresión dinámica proximal al punto de igual presión ocasiona la caída predominante del flujo espiratorio dado que la obstrucción bronquial proximal

Recibido: 27-VIII-1998

Aceptado: 21-IV-1999

**Dirección postal:** Dra. Silvia A. Quadrelli, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4514-8708; E-mail: silviaq@satlink.com

provoca la migración espiratoria del segmento limitante a la zona de bronquios colapsables. El VIF1 en pacientes obstruidos es el doble del VEF1, lo cual permite una inspiración adecuada. Las cámaras espaciadoras anulan esta objeción dado que la respiración tranquila minimiza el colapso bronquial espiratorio; 2) la broncodilatación sería mayor. Esto no es cierto si se comparan las dosis usadas: IDM 2 inhalaciones (0.2 mg de salbutamol), NEB: 1 ml de la solución al 5% (5 mg de salbutamol), 3) se economiza tiempo, el paciente no es supervisado.

Cuáles son las objeciones a los NEB?: 1) Midiendo<sup>7</sup> la cantidad de droga entregada por los equipos comunes en USA la variabilidad fue entre 57 y 129% para distintas ampollas del mismo modelo, con emisión de gotas que quedarán en la faringe consiguiendo sólo efectos indeseables y la mediana del diámetro aerodinámico (MDA) fue desde 1 a 6 µm por el diámetro variable del orificio del jet. El depósito pulmonar de NEB estimado en 8-10% de la dosis<sup>8</sup> se midió con aparatos con flujo y formato controlados y MDA de 2 µm, circunstancias desconocidas en la práctica clínica. Dado que la nebulización es continua y que el Ti/Ttot en normales es de alrededor de 0.4 (aún menor en asmáticos), por lo menos el 60% del material será desperdiciado. 2) No hay control de enfermería dado que el tiempo de NEB es no menor de 10 minutos (o permanente en la operación continua). 3) La ampolla es contaminable.

Cuáles son las ventajas del IDM?: 1) es personal, portátil, no contaminable, el MDA es de alrededor de 2 µm<sup>9</sup> el depósito pulmonar es de 15 a 20%<sup>10</sup>; 2) la cámara espaciadora soluciona el defecto de coordinación mano-inhalación y la supuesta insuficiencia del flujo inspiratorio y 3) la supervisión requiere menos de 1 min por inhalación.

La relación cuantitativa entre IDM y NEB se ha estudiado en diferentes circunstancias: 1) en la obstrucción leve para similar incremento en la PC20 para histamina se requirieron<sup>11</sup> 2.5 mg de salbutamol (SB) por NEB y 0.9 mg con IDM (relación 1/2.8), 2) en asma agudo severo (VEF1 medio 35%) se observó<sup>12</sup> mejoría similar de la disnea y el VEF1 pero con dosis 6 veces mayores de SB por NEB que con IDM+cámara espaciadora.

Para alivio rápido de acuerdo a Lipworth<sup>13</sup> que muestra relación lineal entre broncodilatación y el logaritmo de la dosis (entre 0.1 y 4 mg de SB), se ha ensayado la nebulización continua. En pacientes con VEF1 medio de 30%, Lin<sup>14</sup> obtuvo incremento de 36.8% usando SB 0.4 mg/Kg/hora (24 mg/hora para 60 Kg) durante 4 horas por NEB. Es posible que tales dosis acumulativas alcancen un plateau de respuesta B<sub>d</sub> y luego sólo efectos indeseables. Con dosis menores de SB (0.4 mg cada 10 min: total 7.2 mg) con IDM+cámara espaciadora se alcanzó<sup>15</sup> en asma agudo mejoría de 0.7 L en el VEF1 (de 23 a 44% del teórico), con nivel plasmático de 10 ± 1.7 ng/ml

sin cambios en el QT y descenso del K<sup>+</sup> plasmático de 0.24 mEq/L.

En conclusión: es recomendable utilizar en la sala de emergencia SB por IDM+cámara espaciadora 0.4 mg cada 10 minutos, monitorizando PEF hasta broncodilatación máxima. Esta dosis se hace necesaria dada la tolerancia a β<sub>2</sub> parciales de baja eficacia provocada por la desensibilización homóloga (exposición reiterada a β<sub>2</sub>) y heteróloga (acumulación de mediadores). Ilustra la influencia del prejuicio el hecho que los médicos recomiendan y los pacientes aceptan usar SB 5 mg por NEB, mientras que dan por fracasado el uso de SB por IDM si no se obtiene alivio con 0.2 mg. Es habitual la alarma generada en médicos y pacientes cuando se indican 10 "puffs" (1 mg) por IDM mientras que no vacilan en indicar 5 mg por NEB.

### Beta-agonistas en el tratamiento del asma crónico

Un tópico de gran interés es definir si los beta-agonistas de acción prolongada ofrecen suficientes ventajas para reemplazar el uso de beta-agonistas de acción corta en el uso regular. Varios ensayos han comparado salmeterol (SM) y salbutamol (200 o 400 mcg 4 veces al día) (SB), demostrando mayor efectividad del SM para el control de los síntomas y del PEF y para disminuir el uso de medicación de rescate. La equivalencia de dosis SM-SB fue calculada en 1:4<sup>17</sup>. La mayor eficacia del SM 50 mcg dos veces al día ha sido reportada en el corto, mediano y largo plazo<sup>18,19</sup> mostrando mejor PEF matinal, menos síntomas diurnos y nocturnos y disminución de la medicación de rescate con SM vs SB<sup>20,24</sup>.

Al menos 2 estudios confirmaron el mantenimiento de estas diferencias en el largo plazo (12 meses) para SM en aerosol<sup>25</sup> y con dispositivos de polvo seco<sup>26</sup>. Finalmente un estudio que incluyó 25 180 pacientes durante un año tratados con SB o SM demostró mejor control en el grupo de SM<sup>27</sup>. Esta mayor efectividad ha sido demostrada también para indicadores menos habituales como la evaluación de calidad de vida<sup>22</sup>, en pacientes con y sin administración de corticoides sistémicos<sup>25</sup> o CI<sup>23</sup>.

Varios estudios demostraron ventajas del formoterol (FM) sobre beta-agonistas de corta duración en el corto, mediano y largo plazo<sup>28</sup>. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios de administración prolongada<sup>29,30</sup>. En un estudio de 301 pacientes, aquellos tratados con FM 12 mcg dos veces al día<sup>30</sup> mostraron mayor duración de acción B<sub>d</sub>, menos crisis y requerimiento de medicación de rescate que los tratados con SB 200 mcg 4 veces al día, al tiempo que 91% de los pacientes en el grupo de FM deseó continuar recibiendo la misma droga versus 79% en el grupo de SB.

Pese a su mayor eficacia clínica, los beta-agonistas de acción prolongada no muestran (como tampoco los de acción corta) acción anti-inflamatoria (AAI). Si bien varios estudios *in vitro* han demostrado acción anti-inflamatoria de SM y FM<sup>31, 33</sup>, los efectos clínicos han sido disímiles y la mayor parte de los estudios no ha demostrado AAI clínicamente detectable. En pacientes recibiendo CI la administración de SM por 8 semanas no produjo cambios en la celularidad del BAL ni en los porcentajes de linfocitos CD4 y CD8 o la proporción de linfocitos que expresan HLA-DR<sup>34</sup> ni sobre los niveles de óxido nítrico exhalado<sup>35</sup>.

Los beta-agonistas de acción corta fueron cuestionados por el potencial desarrollo de tolerancia (con disminución de la acción y peor control del asma)<sup>5, 6</sup> y el aumento de mortalidad por toxicidad cardiovascular<sup>36, 37</sup>, aunque la conclusión mayoritaria parece ser que para los mismos existe sólo débil sospecha de asociación entre uso regular y el aumento de la mortalidad<sup>36, 37</sup> sin que pueda sostenerse que dicha asociación sea causa-efecto. Los efectos desfavorables sobre la evolución del asma son inconstantes y no tienen magnitud clínicamente relevante<sup>38, 41</sup>.

Respecto a los beta-agonistas de acción prolongada varios estudios han explorado el desarrollo de tolerancia después del uso de SM. En casi todos ellos, los pacientes experimentaron rápido aumento del PEF y el VEF1 así como disminución de los síntomas y la medicación de rescate sin deterioro de los flujos espiratorios después de un período prolongado. En un estudio cruzado y doble ciego se demostró que después de la administración de SM durante dos semanas los pacientes mostraban disminución de la respuesta al SB requiriendo 2.5 a 4 veces mayores dosis de SB para alcanzar el mismo VEF1 pero con mantenimiento de la efectividad en términos de PEF matinal durante 4 semanas de tratamiento<sup>42</sup>. En aquellos estudios que evaluaron el mantenimiento de la actividad clínica del SM no se demostró tolerancia<sup>20, 43</sup>. Un ensayo que incluyó 556 pacientes no mostró disminución en la efectividad del control del asma durante las 12 semanas del tratamiento con SM<sup>44</sup>.

Pese a esta ausencia de tolerancia al efecto B<sub>d</sub> hay amplia evidencia del desarrollo de tolerancia al efecto broncoprotector (EBP) frente a la provocación con metacolina, alérgenos o ejercicio<sup>45</sup> aun recibiendo CI<sup>46, 48</sup>. Sin embargo, en todos estos estudios los resultados son de dudosa relevancia clínica. En el estudio de Dritar y col. los valores de PC<sub>20</sub> de todos los pacientes se mantenían por encima de la línea de base pre-salmeterol pese a la administración prolongada y en el estudio de Cheung y col., a pesar de la disminución del EBP, la PC<sub>20</sub> todavía se mantenía 75% por encima de la basal durante toda la duración del estudio. La significación clínica de esa disminución parcial del EBP no parece importante.

En cuanto al FM dos estudios han evaluado el desarrollo de tolerancia. La administración de FM durante 4 semanas, produjo atenuación de la respuesta a la droga<sup>49</sup> y de la respuesta pico al eFM, demostrándose también disminución de la densidad de los receptores  $\beta_2$  de los linfocitos<sup>50</sup> rápidamente (3 horas) reversible por la administración de corticoides sistémicos<sup>51</sup>. El desarrollo de tolerancia al FM parece estar determinado por una expresión alterada del receptor  $\beta$ -adrenérgico en los pacientes con asma, siendo los homocigotas de tipo Gly-16 más propensos a la desensibilización a FM que los de tipo Arg 16<sup>52, 53</sup>.

No parece haber diferencias entre beta-agonistas de larga y corta duración para producir regulación hacia abajo de receptores  $\beta_2$  y subsensibilidad. La mayor tendencia a la subsensibilidad a los beta-agonistas de acción prolongada quizás simplemente refleje la mayor duración de la ocupación del receptor y su consecuente regulación hacia abajo.

El desarrollo de tolerancia podría adquirir importancia clínica sólo si la respuesta a la droga administrada disminuyera paulatinamente hasta el punto de perder eficacia (lo cual no ha sido demostrado ni para SM ni para FM) o si atenuara considerablemente la respuesta a los beta-agonistas de corta duración creando una potencial refractariedad al tratamiento de una crisis. Respecto a esto último, si bien la acción B<sub>d</sub> de los beta-agonistas de acción prolongada se mantiene, la subsensibilidad puede determinar menor respuesta a los de acción corta. Por esta razón, es conveniente advertir a los pacientes que durante una crisis utilicen dosis mayores de beta-agonistas de acción corta cuando están recibiendo SM o FM en forma regular y que se inicien los corticoides sistémicos rápidamente si la respuesta a SB es sub-óptima.

En cuanto a la potencial toxicidad cardiovascular y eventual aumento de la mortalidad asociado al uso prolongado, la misma no ha sido demostrada. En el estudio de monitoreo de prescripción en Gran Bretaña (15 407 pacientes que recibieron SM durante al menos un año) no se detectaron efectos adversos mayores. A lo largo del estudio hubo 73 muertes por asma, 39 de esos pacientes estaban consumiendo SM en el último mes. El examen cuidadoso de esas muertes determinó que la mayoría podían adjudicarse a causas naturales<sup>54</sup>. De la misma manera en 25 180 pacientes en tratamiento con SM o SB la mortalidad y el número de admisiones hospitalarias en el grupo de SM fueron las esperadas<sup>27</sup>. Ambos estudios pusieron en evidencia que la edad avanzada y especialmente la severidad del asma y no las drogas administradas son los factores que contribuyen a la mortalidad. Por otra parte, la mortalidad por asma no aumentó ni en Suecia<sup>55</sup> ni en Gran Bretaña<sup>56</sup> desde la aparición en el mercado del SM.

Tampoco hay evidencias de toxicidad cardiovascular por FM. En un estudio de 242 pacientes que recibieron FM 12 mcg dos veces al día durante un año no se mostraron cambios en la tensión arterial ni la frecuencia cardíaca mientras que en un estudio multicéntrico que incluyó 852 pacientes no se reportaron efectos adversos serios ni muertes<sup>57</sup>. Por lo tanto, ni los beta-agonistas de corta duración ni los de acción prolongada han mostrado efectos adversos importantes que comprometan su uso.

Por lo expuesto parece claro que no hay razones para restringir el uso regular de beta-agonistas pero, al mismo tiempo, que no hay evidencia que los mismos sean efectivos para controlar la inflamación. Cuál es entonces su aplicación razonable en el tratamiento del asma crónico?

Dada la ausencia de AAI los beta-agonistas nunca serán un tratamiento adecuado como monodroga y siempre serán un complemento del uso de los CI. Cuando la utilización de los beta-agonistas debe hacerse en forma regular no hay duda que los beta-agonistas de acción prolongada han demostrado ventajas que aconsejan su elección.

#### *Estrategias para el uso de beta-agonistas: agregado de Bd o incremento de corticoides inhalados?*

La primera indicación indiscutida de los beta-agonistas de acción prolongada es el asma nocturna. Varios estudios han demostrado mejoría de los síntomas nocturnos, de la calidad del sueño y disminución del número de despertares asociados al uso de beta-agonistas de acción prolongada tanto para SM<sup>18, 19, 25, 58-60</sup> como para FM<sup>61</sup>, mostrando además mejores resultados comparativos que su alternativa terapéutica, la teofilina de liberación prolongada, con más porcentaje de éxito (46 vs 15%) y 5 veces menos efectos adversos<sup>62, 63</sup>.

Una forma habitualmente "oculta" de control inadecuado del asma es la presencia de HRB pese al control de los síntomas y valores espirométricos normales. La misma habitualmente no es reconocida por el paciente y es difícil de identificar por el médico. Aun cuando no se mida la reactividad bronquial, estos pacientes pueden ser identificados por períodos breves (10-15 días) de control de flujo pico para detectar la variabilidad del mismo, o sospechados ante la presencia de broncoespasmo inducido por ejercicio o alérgenos o la frecuente aparición de exacerbaciones. Debe tenerse en cuenta que los Bd no tienen acción anti-inflamatoria y que el tratamiento de la HRB es el aumento de la dosis de CI y que por ello los beta-agonistas no deben considerarse un tratamiento suficiente, ya que pueden enmascarar los síntomas, ocultar la hiperreactividad bronquial (HRB) y disminuir la alarma para el incremento de la dosis de anti-inflamatorios.

Los beta-agonistas de acción prolongada en forma regular son la opción adecuada para los pacientes que no se controlan adecuadamente pese a una dosis razonable de CI. Pero: cuál es una dosis razonable de CI? Ante la falta de control de los síntomas: se debe aumentar la dosis de CI u optar por el agregado de beta-agonistas?

En un estudio que incluyó 429 asmáticos sintomáticos a pesar de 400 mcg/día de BCM se evaluó el efecto de agregar SM 100 mcg/d vs el aumento aislado de la dosis de BCM a 1 000 mcg/día durante 6 meses. El PEF matinal aumentó en ambos grupos pero fue más alto en el grupo que recibía SM (diferencias 16-21 L/min,  $p < 0.05$ ). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de exacerbaciones<sup>64</sup>. Posteriormente, en un ensayo para pacientes no controlados adecuadamente con BUD 1 000 mcg/día, 738 pacientes fueron asignados a 24 semanas de tratamiento en grupos paralelos doble ciego a la misma dosis de BCM con el agregado de 50 y 100 mcg dos veces al día de SM o al aumento de la dosis de BCM a 2 000 mcg/día. Ambos grupos bajo tratamiento con SM mostraron aumento del porcentaje de días libres de síntomas y menor incidencia de síntomas nocturnos (Figura 1). En los que fue medida, la HRB no fue diferente y no hubo diferencia en la tasa de exacerbaciones<sup>65</sup>. Finalmente en el estudio FACET (Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy) se evaluaron 852 pacientes en un ensayo de grupos paralelos durante un año asignados a BUD en dosis bajas (200 mcg/día) con y sin FM (12 mcg dos veces al día) y BUD en dosis altas (800 mcg/día) con y sin FM (12 mcg dos veces al día). El agregado de FM a las dosis bajas de BUD disminuyó las exacerbaciones leves y severas, al igual que el aumento de las dosis de BUD (sin FM). Los mejores resultados fueron obtenidos con el aumento de las dosis de BUD más el agregado de FM con lo cual se obtuvo una disminución de la frecuencia de exacerbaciones severas en 63% y leves en 62%<sup>67</sup> (Figura 2). Dado que estos pacientes estaban previamente "estabilizados" por un período de 10 días de tratamiento con muy altas dosis de BUD (1 600 mcg/d) representan un grupo muy estable y sus resultados no son necesariamente extrapolables a todos los pacientes recibiendo CI.

Hasta el momento la mejor droga para el tratamiento del asma son los CI. El control de la enfermedad es más importante que el control de los síntomas. Pese a algunos reportes que señalan probables efectos sistémicos de los CI (reducción de la densidad ósea, aparición de cataratas subcapsulares, glaucoma, afinamiento de la piel), los resultados de la literatura son controvertidos, los efectos colaterales, cuando aparecen, sólo lo hacen en dosis mayores de 1 000 mcg/d y no se ha podido determinar que tengan verdadera relevancia clínica. Hasta el momento sólo los corticoides garantizan el control de la inflamación y un buen número de pacientes res-

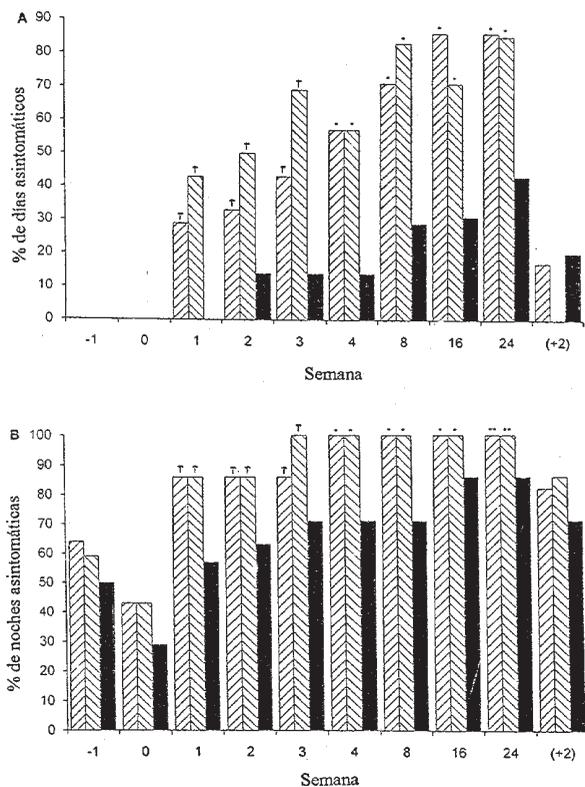


Fig. 1.— Porcentaje medio de días (A) y noches (B) libres de síntomas antes, durante y después del tratamiento con salmeterol 50 mcg dos veces al día y beclometasona 500 mcg dos veces al día (▨), salmeterol 100 mcg dos veces al día y beclometasona 500 mcg dos veces al día (▧) o beclometasona 1000 mcg dos veces al día (■). (reproducido con permiso de Woolcock A et al: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 1481-88)

ponde al incremento de la dosis aún más allá de los 1 000 mcg/d.

Los beta-agonistas de acción prolongada no son riesgosos, no deterioran la función pulmonar en el largo plazo ni aumentan la HRB. Son una excelente opción para pacientes que permanecen sintomáticos pese a CI. La desventaja del agregado de un segundo aerosol, de su costo y de la necesidad de educar al paciente para su uso deberá balancearse con su mayor efectividad comparados con el aumento de la dosis de CI en muchos pacientes. Al utilizarlos es importante advertir al paciente que no son la medicación adecuada ante una crisis, en cuyo caso deberán utilizar beta-agonistas de acción corta, probablemente en dosis más altas a las habituales. Además se deberá insistir en el rol fundamental de los CI ante el potencial aumento de la HRB por su suspensión que puede quedar enmascarada con el uso regular de beta-agonistas de acción prolongada.

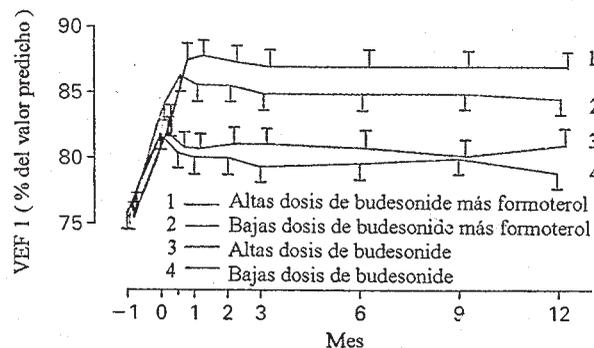


Fig. 2.— Evolución del VEF1 durante el estudio FACET. El VEF1 se muestra como porcentaje del teórico durante la fase de suspensión de la medicación (área sombreada) y el período de tratamiento. Las barras indican las 2 desviaciones standard. Durante el período inicial todos los pacientes recibieron budesonida 1 600 mcg/d. Posteriormente fueron asignados a tratamiento dos veces al día con budesonida 100 mcg, budesonida 100 mcg + formoterol 12 mcg, budesonide 400 mcg o budesonide + 12 mcg de formoterol. El mejor VEF1 se obtuvo durante el tratamiento con dosis más altas de budesonide asociadas a formoterol. (reproducido con permiso de Pauwels RA et al: Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group N Engl J Med* 1997, 337: 1405-11).

La estructura química de FM y SM no es muy diferente, por lo cual es de esperarse que compartan la mayor parte de sus efectos y características<sup>68</sup>.

Tanto FM como SM tienen elevada potencia (son efectivos a bajas dosis) debido a su mayor afinidad por los receptores  $\beta$ -2 si se los compara con las catecolaminas endógenas<sup>69-72</sup>. Ambos son también eficaces (esto es, tienen elevado efecto máximo relativo al de un agonista completo como la epinefrina cuando están ocupando el 100% de los receptores) con una relación que muestra a FM como más eficaz que SB y éste más eficaz que SM. Esta diferencia en la eficacia de los distintos  $\beta$ -agonistas, así como la mayor potencia de FM respecto del SM (aunque sin relevancia clínica) reflejan la mayor eficacia intrínseca de formoterol, la cual sí puede ser clínicamente importante. Un  $\beta$ -agonista de baja eficacia intrínseca como el SM: 1) estimula más débilmente a los órganos que poseen baja densidad de receptores, limitando así los efectos colaterales, 2) produce menor desensibilización homóloga (responsable de la taquifilaxia o tolerancia) y 3) no antagoniza clínicamente la BD producida por los  $\beta$ -2 de acción corta y alta eficacia intrínseca. Estas consideraciones teóricas podrían favorecer el uso de SM en pacientes con enfermedad cardio-vascular (menor acción sobre estos tejidos) y también hacer el uso de FM más seguro durante una crisis, situación en la que mayor cantidad de receptores están antagonizados por mediadores inflamatorios y es muy favorable contar

con una alta eficacia intrínseca (o sea, sobre cada receptor disponible). Sin embargo, no hay demostración experimental que estas diferencias teóricas o in vitro tengan correlato en los resultados clínicos.

En resumen, ambas drogas muestran un perfil similar de acción y efectos adversos y en ambas en pacientes que permanecen sintomáticos pese a las dosis iniciales se puede intentar estas dosis más altas si los efectos colaterales lo permiten.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a Paola Gambina su valiosa colaboración en la preparación de este texto.

## Bibliografía

- International Consensus Report on the diagnosis and management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Suppl): 1-72.
- Guidelines of the management of asthma. *Thorax*, 1992; 48 (Suppl): S1-S24.
- Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Washington DC: National Heart, Lung and Blood Institute, 1995.
- Roncoroni AJ, Abbate E; Figueroa Casas JC, et al. Normas para el tratamiento del asma bronquial. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 249-59.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-6.
- Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134-8.
- Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Abreus BC: Disposable jet nebulizer: how reliable are they? *Chest* 1991; 101: 316-9.
- Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88: 1525-35.
- Kim CM, Trujillo D, Sackner MA. Size aspects of metered dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 137-42.
- Newman SP, Millar AB, Lennard Jones TR, et al. Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935-41.
- Blake K, Hoppe M, Harman E, Hendeless L. Relative amount of albuterol delivered to lung receptors from metered dose inhaler and nebulizer solution. *Chest* 1992; 101: 309-15.
- Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman HA. Comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835-41.
- Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airway responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 586-92.
- Lin RY, Smith AJ, Hergenroeder P. High serum albuterol levels and tachycardia in adult asthmatics treated with high dose continuously aerosolized albuterol. *Chest* 1993; 103: 221-5.
- Rodrigo C, Rodrigo G. High dose MDI salbutamol treatment of asthma in the ED. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 21-6.
- Rodrigo C, Rodrigo G. Early administration of hydrocortisone in the emergency room treatment of acute asthma: a controlled clinical trial. *Respir Med* 1994; 88: 1-7.
- Higham MA, Sharara AM, Wilson P, Jenkins RJ, Glendenning GA, Ind PW. Dose equivalence and broncho-protective effects of salmeterol and salbutamol in asthma. *Thorax* 1997; 52: 975-80.
- Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-5.
- D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, Morris RJ, Ratner P, Rennard SI. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994; 271: 1412-6.
- Ullman A, Hedner J, Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. An evaluation of asthma symptoms and the possible development of tachyphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 571-5.
- Lai CK, Chan CH, Ho SS, Hui AC, Lai KN. Inhaled salmeterol and albuterol in asthmatic patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 1995; 108: 36-40.
- Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, Guyatt GH, Boulet LP, Haukioja A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 66-70.
- Leblanc P, Knight A, Kreisman H, Borkhoff CM, Johnston PR. A placebo-controlled, crossover comparison of salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 324-8.
- European Respiratory Study Group. Faurschou P, Steffensen I, Jacques L. Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. *Eur Respir J* 1996; 9: 1885-90.
- European Study Group Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 1062-7.
- European Study Group. Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JB. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 148-53.
- Catle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment [see comments] *BMJ* 1993; 306: 1034-7.
- Wallin A, Melander B, Rosenhall L, Sandström T, Wähländer L. Formoterol, a new long acting beta 2 agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. *Throax*, 1990; 45: 259-61.
- Arvidsson P, Larsson S, Löfdahl CG, Melander B, Svedmyr N, Wähländer L. Inhaled formoterol during one year in asthma: a comparison with salbutamol. *Eur Respir J* 1991; 10: 1168-73.
- Hekking PR, Maesen F, Greefhorst A, Prins J, Tan Y, Zweers D. Long-term efficacy of formoterol compared to salbutamol P. *Lung* 1990, 168 (Suppl): 76-82.
- Whelan CJ, Johnson M, Vardey CJ. Comparison of the anti-inflammatory properties of formoterol, salbutamol and salmeterol in guinea-pig skin and lung. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 613-8.
- Whelan CJ, Johnson M. Inhibition by salmeterol of increased vascular permeability and granulocyte accumulation in guinea-pig lung and skin *Br J Pharmacol* 1992; 105: 831-8.
- Baker AJ, Palmer J, Johnson M, Fuller RW. Inhibitory actions of salmeterol on human airway macrophages and blood monocytes. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 301-5.
- Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics.

- Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1006-11.
35. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 1483-8.
  36. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-22.
  37. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6.
  38. van Schayck CP, Graafsma SJ, Visch MB, Dompeling E, van Weel C, van Herwaarden CL. Increased bronchial hyperresponsiveness after inhaling salbutamol during 1 year is not caused by subsensitization to salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 793-800.
  39. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled beta 2-agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1204-8.
  40. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-92.
  41. McFadden ER Jr. The beta 2-agonist controversy revisited. *Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 173-6.
  42. Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995; 346: 201-6.
  43. Lötvall J, Lunde H, Ullman A, Törnqvist H, Svedmyr N. Twelve months, treatment with inhaled salmeterol in asthmatic patients. Effects on beta 2-receptor function and inflammatory cells. *Allergy* 1992; 47: 477-83.
  44. Pearlman DS. Long-acting beta 2-agonist salmeterol compared with albuterol in maintenance asthma therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 180-4.
  45. Drotar DE, Davis EE, Cockcroft DW. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol 12 hours after starting twice daily. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 31-4.
  46. Karla S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 109: 953-6.
  47. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effects of a long-acting inhaled beta 2-agonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1603-7.
  48. Booth H, Bish R, Walters J, Whitehead F, Walters EH. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated subjects. *Thorax* 1996; 51: 1100-4.
  49. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994; 97: 29-37.
  50. Newnham DM, Grove A, McDevitt DG, Lipworth BJ. Subsensitivity of bronchodilator and systemic beta 2 adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with eformoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995; 50: 497-504.
  51. Tan KS, Grove A, McLean A, Gnosspelius Y, Hall IP, Lipworth B. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 28-35.
  52. Tan KS, Hal IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 995-9.
  53. Aziz I, Hall IP, McFarlane LC, Lipworth BJ. Beta2-adrenoceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 337-41.
  54. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15 407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 247-50.
  55. Lofdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists: still more friends than foes. *Eur Respir J* 1992; 5: 898-900.
  56. Devoy MAB, Fuller RW, Palmer JDB. Are there any detrimental effects on the use of inhaled long-acting beta-agonists in the treatment of asthma? *Chest* 1995; 107: 1116-24.
  57. International Study Group. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET). *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
  58. Schreurs AJ, Sinninghe Damsté HE, de Graaff CS, Greefhorst AP. A dose-response study with FM Turbuhaler as maintenance therapy in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 1678-83.
  59. van der Molen T, Postma DS, Turner MO, et al. Effects of the long acting beta agonists FM on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. The Netherlands and Canadian Formoterol Study. *Thorax* 1997; 52: 535-9.
  60. Ullman A, Svedmyr N. SM, a new long acting inhaled beta-2 adrenoceptor agonists: comparison with salbutamol in asthmatic patients. *Thorax* 1988; 43: 674-9.
  61. Maesen FP, Smeets JJ, Gubbelmans HL, Zweers PG. Formoterol in the treatment of nocturnal asthma. *Chest* 1990; 98: 866-70.
  62. Muir JF, Bertin L, Georges D. Salmeterol versus slow-release theophylline combined with ketotifen in nocturnal asthma: a multicentre trial. French Multicentre Study Group. *Eur Respir J* 1992; 5: 1197-2000.
  63. Fjellbirkeland L, Gulsvik A, Palmer JB. The efficacy and tolerability of inhaled SM and individually dose-titrated, sustained-release theophylline in patients with reversible airways disease. *Respir Med* 1994; 88: 599-607.
  64. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-24.
  65. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of SM to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-8.
  66. Hummel S, Lehtonen L, Gronke AK, et al. Comparison of oral-steroid sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992; 340: 1483-7.
  67. Johnson M, Butchers PR, Coleman RA, et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci* 1993; 52: 2131-43.
  68. Moore RH, Khan A, Dickey BE. Long-acting inhaled  $\beta$ -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095-108.
  69. Tattersfield AE. Clinical pharmacology of long-acting beta-receptor agonists. *Life Sci* 1993; 52: 2161-9.
  70. Nials AT, Ball DI, Butchres PR, et al. Formoterol on airways smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 127-35.
  71. Roux FJ, Grandordy B, Douglas JS. Functional and binding characteristics of long-acting beta-agonists in lung and heart. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1489-95.
  72. Anderson GP. Long acting inhaled beta-sdrenoceptor agonists: the comparative pharmacology of formoterol and salmeterol. *Agents Action Suppl* 1993; 43: 253-69.