

Agonistas adrenérgicos β_2 y asma. ¿Menos es más?

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA, RAQUEL LÓPEZ REYES

Resumen

Desde hace varias décadas se sabe que, en el asma, la toma regular de simpaticomiméticos β_2 de acción corta puede ocasionar efectos adversos graves y dificultar el control adecuado de la enfermedad. Aquellos primeros estudios dejaron bien claro que dichos agentes debían reservarse para situaciones de rescate. Con la aparición de los agonistas adrenérgicos β_2 de larga duración a finales de los años 80 del siglo pasado, se inicia una nueva etapa en el tratamiento de este proceso. Sin embargo, los problemas ya detectados con los de acción corta hicieron aconsejable establecer una vigilancia estrecha sobre su seguridad a corto y medio plazo. Los ensayos clínicos y metaanálisis realizados al respecto han concluido resultados discrepantes pero la lectura cuidadosa de los datos disponibles indican que el uso regular de salmeterol o formoterol sin

corticoides inhalados lleva aparejado un aumento de la hiperrespuesta bronquial y/o una merma del antagonismo funcional a través de diversos mecanismos todavía no bien definidos (desensibilización del receptor adrenérgico, potenciación de la respuesta a contracturantes, actividad proinflamatoria de los agonistas β_2 ...). Por el contrario, su combinación con corticoides inhalados resulta segura para la gran mayoría de los pacientes. De todos modos, y aquí está el debate, hay motivos para pensar que en un subgrupo de asmáticos, bajo determinadas condiciones pendientes aún por perfilar, los corticoides inhalados atenúan pero no hacen desaparecer el riesgo de secundarismos no deseados. Conocer la existencia de esta posibilidad debe hacernos reflexionar a la hora de diseñar las mejores estrategias terapéuticas. En el asma, como en cualquier otra patología compleja, no hay enfermedades sino enfermos.

Introducción

De entre todos los medicamentos con capacidad para relajar el músculo liso de la vía aérea, los agonistas adrenérgicos β_2 son los que poseen una mayor eficacia broncodilatadora en el asma^{1,2}. Sin embargo, la utilización regular de esta clase de fármacos ha sido motivo de no pocas discusiones al existir dudas razonables sobre su seguridad^{3,4,5}. 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 o fenoterol) (SACs)^{2,3,4,5,6}. El caso de Nueva Zelanda, el mejor analizado, refleja muy bien la magnitud del problema. Allí el aumento de mortalidad relacionada con asma comenzó a detectarse cuando el fenoterol fue introducido en 1976 y la tasa de muerte entre los asmáticos de 5 a 34 años se mantuvo elevada (por encima de 2,3/100.000/año) a lo largo de una década⁷. En

1989 se publicó el estudio fundamental de Crane *et al.*, que apuntaba como causante del fenómeno al fenoterol⁸. Ello provocó una caída rápida en las ventas de este fármaco y, paralelamente, un descenso drástico de las muertes por asma mantenido durante los años siguientes⁷ (figura 1). Nunca se consiguió aclarar de forma convincente qué mecanismos explicaban esa asociación (véase después), pero lo que sí quedó claro a partir de entonces es que el empleo de estas sustancias debía reservarse para situaciones de rescate^{2,3,5,6,9}.

Poco después de que finalizara la epidemia en Nueva Zelanda, salieron al mercado los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (SAPs) 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 el asma persistente moderada o grave que mantiene inestabilidad clínica y alteración del funcionalismo pulmonar recibiendo esteroides a dosis intermedias o altas^{10,11}. No obstante, los reparos

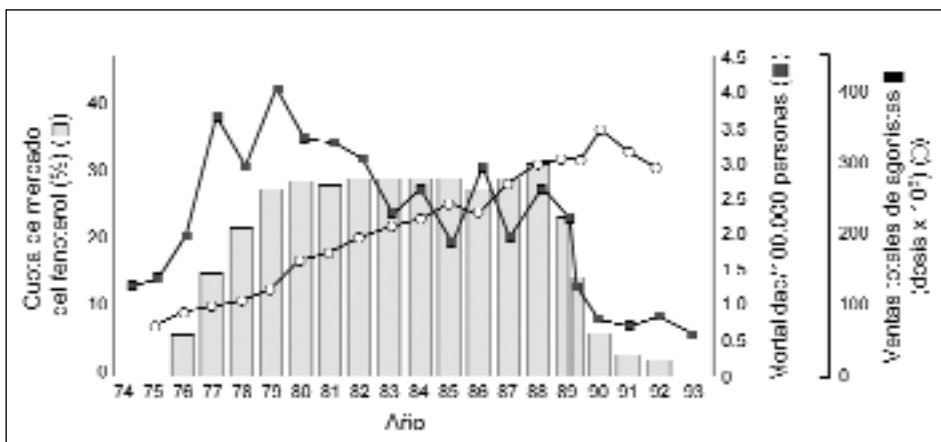
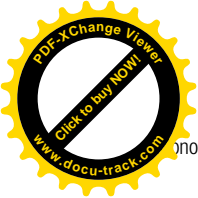


Figura 1.- Evolución de la mortalidad por asma en Nueva Zelanda para individuos entre 5 y 34 años de edad, cuota de mercado del fenoterol y ventas totales de agonistas β_2 , en dicho país, desde 1974 hasta 1993. Modificada de referencia n° 4.



que habían despertado los SACs hizo aconsejable volver a investigar si los nuevos β_2 originaban problemas de naturaleza similar. Dos publicaciones intentaron dar respuesta a ese interrogante: el Serevent Nationwide Surveillance Study (SNS)¹² y el Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)¹³.

Los estudios SNS y SMART

El SNS es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, de 16 semanas de duración y con una muestra total de 25.180 asmáticos, diseñado para estimar el perfil de seguridad del salmeterol vs. salbutamol. El SNS, realizado en el Reino Unido, avanzó 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)¹². Las diferencias no alcanzaron la significación estadística debido al escaso número de muertes acaecidas durante el periodo analizado. Aún así, los autores apreciaron que se podría achacar al salmeterol un caso mortal por cada 650 pacientes/año de tratamiento¹².

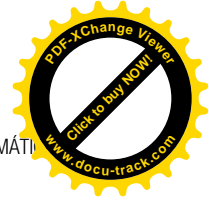
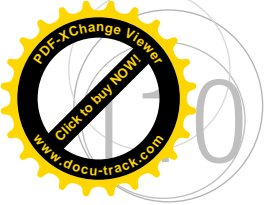
A la vista de estas circunstancias, y a instancias de la Food and Drug Administration americana (FDA), se propuso el estudio de farmacovigilancia SMART¹³. El SMART evalúa la seguridad de salmeterol en dosis de 42 $\mu\text{g}/2$ veces al día contra placebo, administrados durante 28 semanas y añadidos 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 reveló 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

tratados¹³. Un examen posterior de los 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 caucásicos (6 casos mortales por cada 10.000 pacientes tratados con salmeterol vs., placebo)¹³. El estudio adolece de varios problemas metodológicos (fases de reclutamiento diferentes, carencia de información sobre el grado de cumplimiento, *etc.*)¹⁴, pero sus resultados motivaron la emisión cautelar de una alerta sanitaria por parte de la FDA, exigiendo que las empresas fabricantes de adrenérgicos β_2 de acción prolongada 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 muerte¹⁵. El formoterol quedó finalmente incluido dado que los datos solicitados por la agencia al laboratorio correspondiente aludían también a un aumento del riesgo de episodios asmáticos graves con su uso¹⁶, y una revisión previa de tres ensayos clínicos doble ciego y comparativos con placebo venía a concluir lo mismo¹⁷.

Metaanálisis y Metaanálisis

La advertencia de la FDA generó, como era esperable, una enorme preocupación en los clínicos y en la industria farmacéutica y fruto de ello fue la publicación casi inmediata de una serie de metaanálisis que han aportado interpretaciones contrapuestas^{18,19,20,21,22,23}. Así, en los realizados por Cates para la Cochrane Collaboration se detectó que, comparados con placebo, las *odds ratio* para sucesos adversos no fatales eran de 1,14 (salmeterol)¹⁹ y de 1,57 (formoterol)²⁰ (intervalos de confianza al 95% (IC95%):





1,01-1,28 y 1,05-2,37, respectivamente). Otros, en cambio, no han encontrado evidencias sustanciales que ligen mortalidad o morbilidad y toma regular de SAPs. El artículo de Sears et al, por ejemplo, se circunscribe al formoterol y aprovecha todos los ensayos randomizados y controlados con grupos paralelos, de una duración entre 3 y 12 meses, incluidos en las bases de datos de Astra-Zeneca²². Sus estimaciones establecen que el riesgo de muerte por asma asociada al formoterol es de 1,57 (IC95%: 0,31-15,1) con una *rate ratio* ajustada de 2,68 (IC95%: 0,53-13,5)²². Dicho de otro modo: aunque el escenario sugiere un aumento de la mortalidad, los intervalos de confianza son muy amplios y no se llega a alcanzar la significación estadística. Valores similares a estos han sido encontrados en el metaanálisis posterior de Wijesinghe et al., igualmente centrado en formoterol²³. En esta ocasión se utilizaron las bases de datos procedentes de Astra-Zene-

ca y Novartis llevándose a cabo además una revisión sistemática de la literatura buscando ensayos clínicos en población asmática, de 4 semanas o más de duración, randomizados y comparando formoterol con tratamientos antiasmáticos que no incluían SAPs. Sin embargo y a diferencia de Sears et al., los firmantes del trabajo consideran que en modo alguno se debe descartar la aparición de efectos no deseados con el empleo de formoterol²³. El que exista un rango tan amplio de IC podría deberse lisa y llanamente a tamaños muestrales inadecuados por insuficientes puesto que el número de sujetos que deben quedar expuestos a un fármaco para identificar una reacción adversa suele ser muy elevado^{23,24}. Weatherall et al., han hecho una serie de estimaciones con el objetivo de definir el tamaño muestral mínimamente óptimo a fin de clarificar el tema que nos ocupa. La tabla I describe un resumen de estos cálculos (asumiendo una tasa de muertes por as-

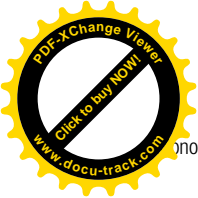
TABLA I
Estimación del tamaño total de la muestra necesaria para detectar efectos adversos infrecuentes, según se trate de ensayo clínico randomizado, metaanálisis o estudio caso-control (véase también texto)*

	Riesgo relativo 1,5		Riesgo relativo 2	
	80% (PE)	90% (PE)	80% (PE)	90% (PE)
Ensayo clínico	181.332	239.776	55.240	72458
Metaanálisis	212.222	284.444	72.222	97.778
ECC	1608	2124	552	720

PE: poder estadístico para detectar el riesgo relativo

ECC: Estudio caso-control (en estos cálculos, 1 caso por cada 5 controles)

*modificado de referencia nº 25



ma de 9/10.000 pacientes) para unos riesgos relativos de 1,5 y 2, con un poder estadístico del 80% y del 90%, y según se trate de ensayos clínicos randomizados, metaanálisis o estudios caso-control²⁵. Si las estimaciones de Weatherall et al., son correctas, ¿cuánto valor ha de atribuirse a los estudios con resultados negativos?. ¿Son realmente negativos o la ausencia de hallazgos viene condicionada por un error de diseño tipo II?

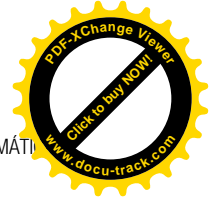
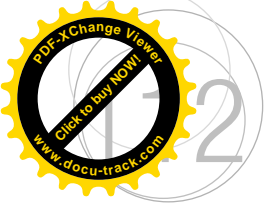
Mecanismos patogénicos. Agonistas β_2 en asma: ¿menos es más?

En último extremo, la pregunta que subyace en el tema que estamos tratando es simple: ¿resulta biológicamente plausible que un fármaco que aporta ventajas incontestables para el manejo del asma ocasione a la vez efectos perjudiciales?. Y mejor aún: ¿cómo se explica que un medicamento provoque simultáneamente y sobre un mismo órgano acciones beneficiosas y lo opuesto?. La respuesta es sí y hay evidencias demostrando que la paradoja no es tal. Dejando aparte enunciados puntuales (toxicidad de los propelentes, agravamiento de la hipoxemia, etc.)^{3,5,6}, hay propuestas hoy tres grandes alternativas patogénicas: la desensibilización y los polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 , la potenciación de la respuesta a contracturantes por interacción de receptores y la actividad “proinflamatoria” de los agonistas β_2 . Todas ellas vendrían a condicionar, por diferentes vías, un aumento de la hiperrespuesta bronquial y/o la merma del antagonismo funcional de los simpaticomiméticos β_2 .

POLIMORFISMOS Y DESENSIBILIZACIÓN DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO β_2

El gen del receptor adrenérgico β_2 ha sido estudiado con profundidad a lo largo de la última década y se han identificado en él determinados polimorfismos de nucleótido único (PNU) que pueden modificar la magnitud de los efectos inducidos por los agonistas, al favorecer su desensibilización ante el estímulo continuado^{26,27}. La mutación más interesante está localizada en el codón 16 y ocasiona la sustitución de arginina (Arg) por glicina (Gli), dando origen a tres posibles genotipos: Arg/Arg, Arg/Gli y Gli/Gli. La variante Arg/Arg se presenta en el 12-14% de la población blanca y en el 22-26% de la población negra^{26,27}. Pues bien, varios trabajos retrospectivos y prospectivos han llegado a concluir que los asmáticos homocigóticos para Arg en posición 16 tratados crónicamente con SACs o SAPs parecen experimentar una mayor susceptibilidad a presentar exacerbaciones que los heterocigóticos Arg/Gli o los homocigóticos Gli/Gli y, paralelamente, una pérdida en la protección frente a estímulos broncoconstrictores y un deterioro de la función pulmonar más acusados^{28,29,30,31,32}. Uno de los estudios antes mencionados observó un detalle añadido: el bromuro de ipratropio administrado como rescate ocasiona en los pacientes homocigotos para Arg16, una mayor y estadísticamente significativa respuesta broncodilatadora que en los sujetos con genotipo Gli/Gli³⁰.

Desafortunadamente, y como suele ocurrir en las investigaciones sobre la genética del asma³³, no todas las publicaciones confirman lo que acabamos de describir, al menos para los SAPs, con o sin la toma concomitante de corticoides inhalados^{29,34,35,36,37}. To-



dos los PNUs del adrenoceptor β_2 experimentan desensibilización si son expuestos a SACs o SAPs (la desensibilización es *per se* un mecanismo adaptativo de las células para prevenir los efectos potencialmente dañinos originados ante la estimulación persistente), aunque no por ello existe un deterioro del asma. En cualquier caso, la polémica permanece abierta y sólo hallará una salida satisfactoria cuando se pondere el peso real que ejercen las fuentes de variabilidad extragenómica y ampliemos el foco de atención hacia los haplotipos del receptor β_2 , es decir, a los grupos de PNUs que se heredan en bloque.

POTENCIACIÓN DE LA RESPUESTA A CONTRACTURANTES

La segunda hipótesis centra la cuestión no tanto en la pérdida de la señal relajadora, sino en la ganancia de la respuesta contráctil mediada por los receptores a contracturantes también existentes en la célula del músculo bronquial³⁸.

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_{α_s} (relajación) y receptores acoplados a proteína G_{α_q} (contracción)³⁹. 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, taquicina, factor activador de las plaquetas, 5-hidroxitriptamina, tromboxano A_2 , cisteinil-leucotrienos y acetilcolina, entre otros³⁹. 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. Este diálogo entre receptores actuaría a modo de mecanismo homeostático, diseñado con el propósito general de mantener el tono del miocito dentro de unos ciertos límites⁴⁰.

Para comprobar tal posibilidad, el laboratorio de Ligget se valió de 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 $RAB^{-/-}$), o la sobreexpresión de los mismos con actividad constitutiva intrínseca espontáneamente activa (ratones $RAB-SE$)³⁸. Los resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro* vinieron a indicar que, comparados con los animales control, los $RAB^{-/-}$ mostraron una significativa menor respuesta del músculo liso bronquial frente a diferentes sustancias contracturantes. Los exámenes histológicos correspondientes no detectaron diferencias entre los ratones control y los $RAB^{-/-}$ 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 $RAB-SE$ 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)³⁸.

Pero lo más interesante de todo fue comprobar que la producción de inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3) inducida por las sustancias broncoconstrictoras fue superior en las células musculares de los $RAB-SE$ y que la expresión de la fosfolipasa $C-\beta_1$ resultó ser hasta un 60% más baja en los tejidos de los ratones $RAB^{-/-}$ ³⁸. Recuérdese aquí que IP_3 es el mediador intracelular implicado en la liberación del Ca^{2+} acumulado en el retículo sarcoplásmico

mico (y punto clave de la contracción) y la fosfolipasa C- β_1 la enzima implicada en su síntesis.

Las conclusiones últimas que subyacen ante tal conjunto de datos parecen de entrada bastante evidentes: a) 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; b) la existencia continua de estímulo β_2 (ratones transgénicos RAB-SE) determina la situación opuesta y el músculo se vuelve entonces mucho más reactivo; y c) 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 ³⁸.

Siguiendo con el razonamiento propuesto por el grupo de Liggett, los efectos sobre el músculo liso bron-

quial 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 ciclasa y la producción subsiguiente de AMPc. La acción relajadora permanecerá activa con el uso continuado pero, en esas condiciones, la actividad broncodilatadora quedará de algún modo 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 2)⁴⁰. 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 $G_{\alpha s}$ - $G_{\alpha q}$ ⁴⁰.

Para nosotros, la virtud más importante de lo apuntado líneas arriba es poner en valor aspectos ines-

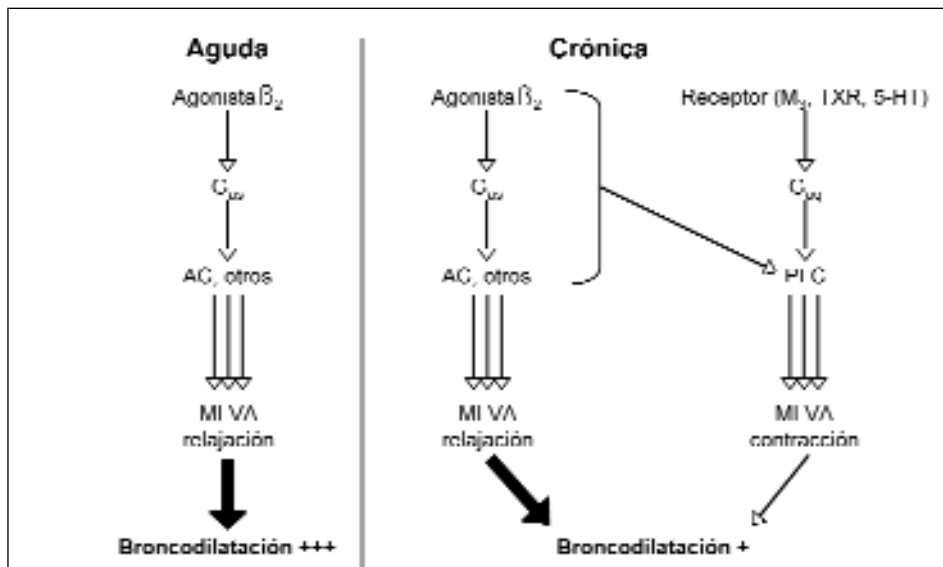
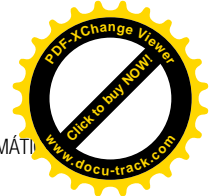
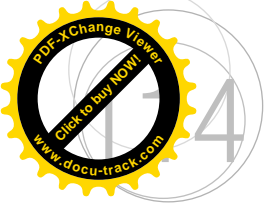


Figura 2.- Efectos provocados por la estimulación aguda y crónica del adrenoceptor β_2 sobre el músculo liso de la vía aérea y su modulación debida al diálogo entre receptores $G_{\alpha s}$ y $G_{\alpha q}$. (véase texto). MLVA: músculo liso de la vía aérea; PLC: fosfolipasa C; Ms: muscarínico; TXR: tromboxano; 5-HT: serotonina; AC: adenilato ciclasa



perados sobre el funcionalismo de los receptores del músculo liso y sus equilibrios adaptativos frente a endo y xenobióticos todavía poco explorados. Callaerts-Vegh et al., por ejemplo, han abordado el tema que nos ocupa bajo un enfoque novedoso, tomando como punto de partida el hecho de que en la insuficiencia cardiaca, la estimulación crónica de los receptores β resulta deletérea y el bloqueo de dichos receptores beneficiosa⁴¹. Recurriendo a un modelo animal, han corroborado que la exposición repetida a antagonistas altamente selectivos de los adrenoreceptores β_2 (nadolol y carvedilol) consigue una regulación al alza de dichos receptores y una mayor broncoprotección⁴¹. Tales observaciones han estimulado ya el diseño de estudios clínicos preliminares dirigidos a conocer la rentabilidad terapéutica de determinados β -bloqueantes en el asma (figura 3)⁴², e introducen el concepto del agonismo inverso en el

arsenal farmacológico de dicho proceso. Un agonista inverso es toda sustancia (vgr., nadolol o carvedilol) con actividad intrínseca negativa gracias a su aptitud para estabilizar el receptor específico en conformación inactiva, interfiriendo así el ciclo de síntesis, transporte, internalización y degradación del receptor. La conformación inactiva a la cual se une este tipo de agentes ofrece una mayor resistencia a la fosforilización del receptor y, por ende, a su desensibilización⁴³.

Es evidente, y a nadie se le escapará, que la aplicación en el asma de β -bloqueantes (aun cuando se comporten como agonistas inversos) dista mucho de la práctica clínica habitual y pertenece al terreno experimental. Pero eso no es óbice para reconocer que esta alternativa abre nuevos horizontes basados en el mejor conocimiento de la dinámica del receptor adrenérgico β_2 .

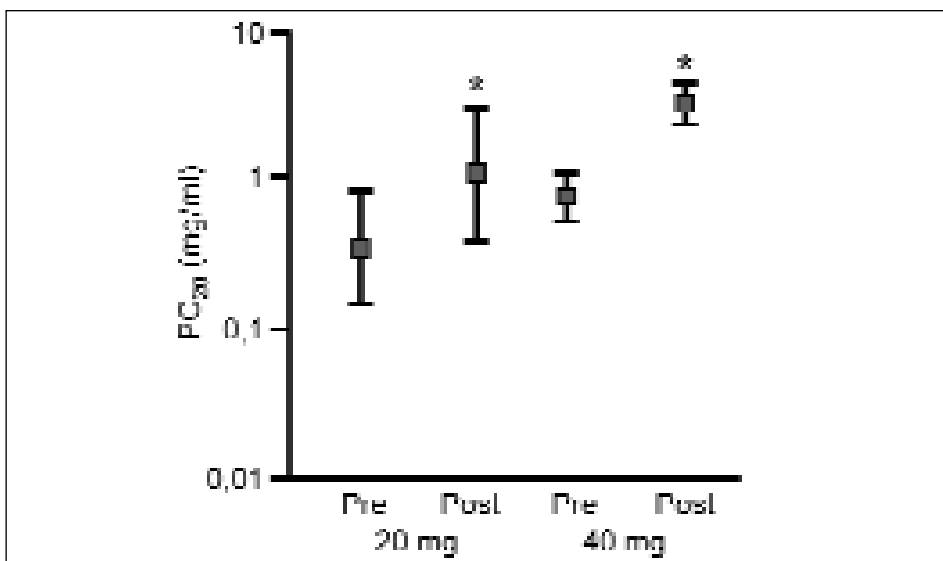


Figura 3.- Efectos del tratamiento (9 semanas) con nadolol, a dosis crecientes (20 y 40 mg), sobre el grado de hiperrespuesta bronquial (PD_{20} a metacolina) en pacientes con asma leve (* $p < 0,05$). Los valores de PC_{20} tras 40 mg de nadolol representan un cambio de 2,1 dosis dobladas. Modificada de referencia n° 42.

ACTIVIDAD “PROINFLAMATORIA” DE LOS AGONISTAS β_2

En fecha reciente, Lommatzsch et al., han comunicado que la monoterapia durante 14 días con salmeterol aumenta las concentraciones del factor neurológico derivado del cerebro (FNDC) en el suero y las plaquetas de los pacientes con asma, y que estos cambios correlacionan con el deterioro de la hiperrespuesta bronquial. Los efectos quedan anulados si el tratamiento incluye fluticasona⁴⁴. FNDC es un factor de crecimiento neuronal que pertenece a la familia de las neurotrofinas, un grupo de

polipéptidos que, además de sus funciones fisiológicas (desarrollo, diferenciación y mantenimiento de las células nerviosas), participa de diversas maneras en la patogénesis del asma (figura 4)⁴⁵. Los asmáticos presentan niveles sistémicos de FNDC elevados y, tras la provocación bronquial con alérgenos, se detecta un aumento de sus valores en el lavado broncoalveolar⁴⁵.

Lo descrito por Lommatzsch et al., guarda paralelismo con otras observaciones que demuestran cómo el salmeterol y el salbutamol incrementan *in vitro* la producción de interleucina 6 (IL-6) por parte de los

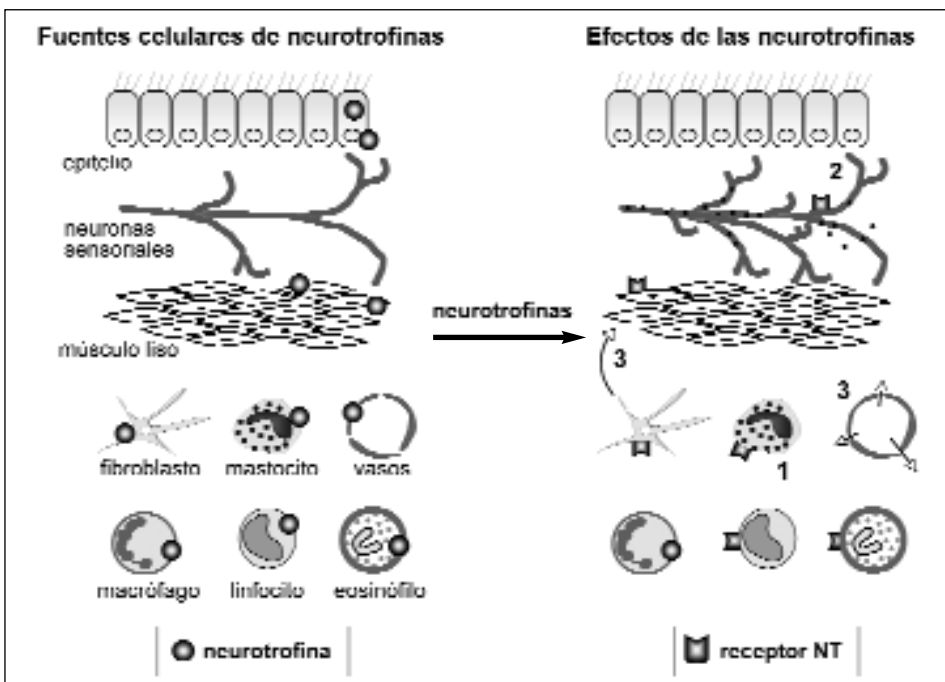
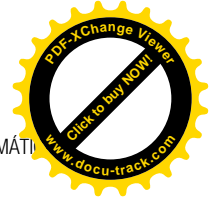
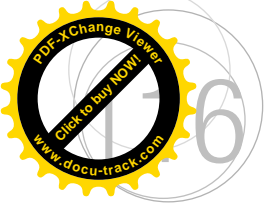


Figura 4.- Neurotrofinas y asma. Las neurotrofinas, sintetizadas en el pulmón por diferentes células (epitelio de la vía aérea, neuronas sensoriales, músculo liso, fibroblastos, mastocitos, linfocitos, eosinófilos, macrófagos...), participan en la patogénesis del asma a través de diversas vías: 1) pueden activar la degranulación de los mastocitos, facilitar la producción de citocinas tipo Th2 y anticuerpos IgE actuando directamente sobre los linfocitos y aumentar la supervivencia de los eosinófilos; 2) incrementan el contenido de neuropéptidos en las terminaciones nerviosas sensoriales y ocasionan hiperinervación y regulación al alza de los receptores para neuropéptidos en el pulmón; 3) estimulan el paso de fibroblastos a miofibroblastos, lo que determina hipertrofia del músculo liso y depósito de colágeno en la membrana basal. Adicionalmente las neurotrofinas favorecen la angiogénesis y contribuyen así al remodelado de la vía aérea. Receptor NT: receptor para neurotrofinas.



rinovirus, mediante un mecanismo dependiente del elemento de respuesta al AMPc en el promotor de la propia IL-6⁴⁶. Bajo ese contexto experimental, la fluticasona inhibe la síntesis de IL-6 y la adición de fluticasona a salmeterol en concentraciones equimolares suprime la inducción de IL-6 ocasionada por el salmeterol, sugiriendo que los corticoides pueden neutralizar los efectos genómicos indeseables (proinflamatorios) de los simpaticomiméticos β_2 ⁴⁶.

Corticoides más SAPs

Sean cuales sean los mecanismos patogénicos implicados, la gran duda a resolver es si los efectos no deseados de los SAPs quedan o no prevenidos con los corticoides inhalados. Una vez más, también aquí las discrepancias son llamativas. Para algunos la respuesta resulta de entrada inequívoca: la toma conjunta de ambos fármacos anula por completo los posibles riesgos detectados⁴⁷. Para otros la afirmación no tiene porqué ser cierta en todos los casos a la vista del metaanálisis firmado por Salpeter *et al.* El metaanálisis agrupó ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (19 trabajos; 33.826 pacientes) que valoraban el riesgo de exacerbaciones de asma subsidiarias de hospitalización o causantes de compromiso vital en asmáticos bajo tratamiento con SAPs durante un período mínimo de 3 meses¹⁸. Su conclusión fue doble: a) el salmeterol y el formoterol aumentan, en el niño y en el adulto, las agudizaciones graves que requieren ingreso, las exacerbaciones con riesgo de muerte y las muertes por asma (tabla II); y b) el empleo simultáneo de corticoides inhalados atenúa pero no hace desaparecer el incremento de riesgo¹⁸.

Una vez más surgieron voces discutiendo la validez de los resultados^{48,49}. El principal argumento en contra es que el metaanálisis viene sesgado básicamente por los datos del SMART y deja de lado algunos estudios con terapia combinada que no han registrado 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 combinada^{48,49}. 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 inhalados⁵⁰. Para Salpeter, además, la inclusión de los trabajos analizados resulta correcta ya que se exigía que estos fueran controlados con placebo¹⁸.

De todos modos, las revisiones sistemáticas ulteriores contradicen lo asentado por Salpeter⁵¹.

El debate hoy. La solución de compromiso

En diciembre de 2008 la FDA volvió a replantearse la seguridad de los SAPs para el tratamiento del asma en el niño y en el adulto. Los comités invitados a debatir manejaron un nuevo metaanálisis realizado *ex profeso* que incluía 110 ensayos randomizados, con un total de 60.954 pacientes, de los cuales el 11% eran adolescentes y el 5% niños²¹. En esta ocasión se diseñó un *end point* compuesto que englobaba

TABLA II
Resumen de los resultados obtenidos en el metaanálisis de Salpeter *et al.*,¹⁸.

Evento dañino	Grupo agonistas β_2 de acción prolongada	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 (IC 95%)= 1429 (1000-10.000)	

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%

muertes por asma, intubaciones y hospitalizaciones. La figura 5 muestra las diferencias estimadas de riesgo por cada 1000 pacientes para el *end point*, según medicación empleada o el grupo de edad considerado. A la vista del metaanálisis, el dictamen de los comités fue que el cociente beneficio/riesgo de los SAPs se encuentra decantado hacia el denominador y que estos fármacos deben emplearse junto a corticoides inhalados. Esta recomendación general ha sido reevaluada en febrero de 2010 dando lugar a un posicionamiento todavía más contundente que se concreta en los apartados de la tabla III⁵².

El debate, no obstante, dista mucho de estar zanjado porque ya no puede negarse que los SACs y los SAPs, excelentes y seguros broncodilatadores, pue-

den hacer más mal que bien a un grupo de pacientes con asma. El empleo de SAPs y corticoides inhalados es una buena combinación pero seguimos sin tener claro bajo qué condiciones esa estrategia deja de limitar los efectos nocivos de los simpaticomiméticos β_2 . Los estudios farmacogenéticos practicados hasta ahora resultan demasiado simples y nos encontramos todavía lejos de la medicina personalizada. De otro lado, y sin son correctos los cálculos realizados por Weatherall *et al.*, es difícil pensar que vayan a diseñarse en el futuro ensayos clínicos controlados que alcancen el tamaño muestral suficiente⁵³.

Para nosotros, las recomendaciones de la FDA resultan acertadas al enfatizar el uso restrictivo de los SAPs (menos es más) y matizar los escalones tera-

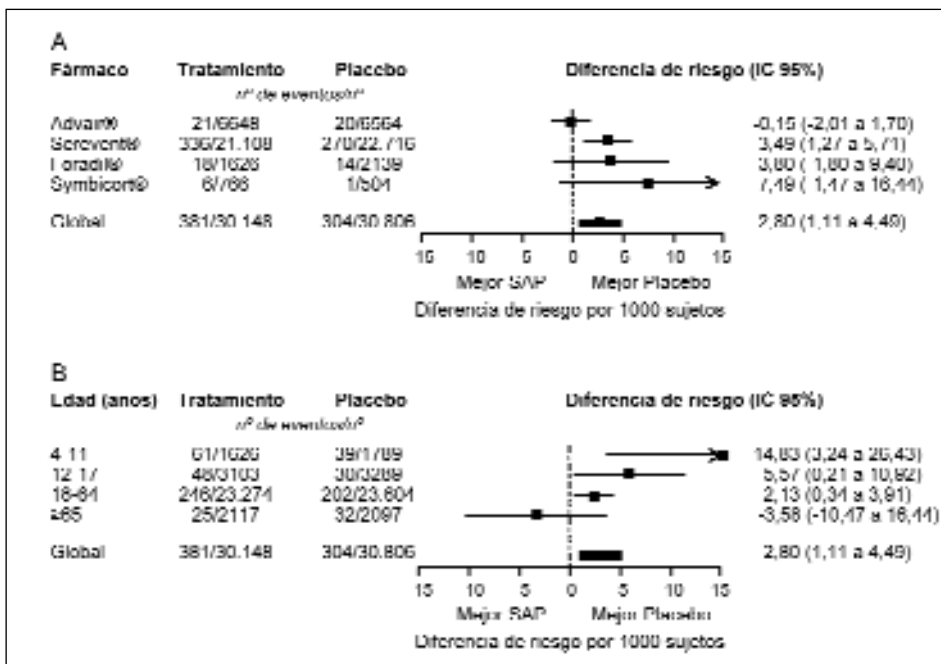
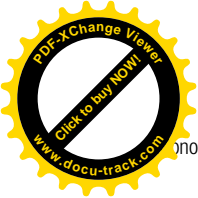


Figura 5.- Diferencias en el riesgo de muerte relacionada con asma, intubación u hospitalización, según sea la medicación empleada (A) o el grupo de edad considerado (B). CI: Intervalo de confianza; SAP: agonista adrenérgico, 2 de acción prolongada. Modificada de referencia nº 21.

TABLA III

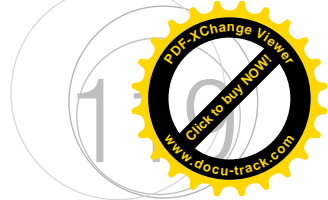
Recomendaciones de la FDA para el uso de simpaticomiméticos β_2 de acción prolongada (SAPs) en el asma⁵².

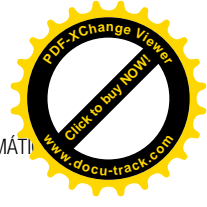
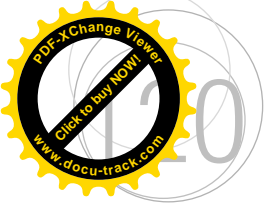
1. Contraindicar el empleo de SAPs, sea cual se la edad del paciente, si estos medicamentos no se administran junto a fármacos controladores (vgr., corticoides inhalados).
2. Suspender el uso de SAPs, si ello es posible, una vez el asma esté controlada y mantener, como tratamiento, medicación antiinflamatoria (vgr., corticoides inhalados).
3. No utilizar SAPs en pacientes cuyo asma se encuentra bien controlada con dosis medias o bajas de corticoides inhalados.



téuticos de esta enfermedad. 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, entendiéndose 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,

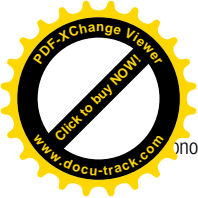
añadir salmeterol o formoterol. A partir de ese momento, el médico tiene que estar atento para identificar a aquellos pacientes en los que los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada no consiguen la mejoría o el proceso continua deteriorándose. De ocurrir eso, y excluida cualquier otra circunstancia 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.



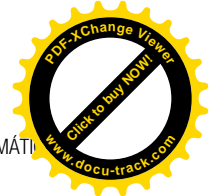
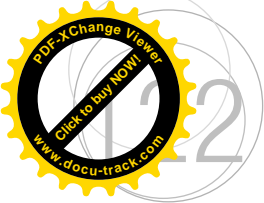


Bibliografía

1. Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Los broncodilatadores, esos fármacos maravillosos. Arch Bronconeumol, 2004;40 (supl.1):16-22.
2. Sears NR, Lötvald J. Past, present and future. β_2 adrenoceptor agonists in asthma management. Respir Med, 2005;99:152-170
3. Lipworth BJ. The β -agonist controversy: fact or fiction?. Clin Exp Allergy, 1992;22:659-664.
4. Blaw GJ, Westendorp. Asthma deaths in New Zealand: whodunnit?. Lancet, 1995;345:2-3.
5. Sears MR, Taylor DR. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Saf, 1994;11: 259-283
6. Broadley KJ. β -Adrenoceptor responses of the airways: For better or worse?. Eur J Pharmacol, 2006;533:15-27.
7. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. Lancet, 1995;345:41-44.
8. Crane J, Pearce N, Flat A, *et al.* Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: a case-control study. Lancet, 1989;i:917-922.
9. Sears MR, Taylor DR. The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Saf, 1994;11: 259-283
10. Kips J, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2001;164:923-932.
11. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur Respir J, 2002;19:182-191.
12. 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.
13. 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.



14. O'Byrne PM, Ädelroth E. β_2 déjà vu. *Chest*, 2006;129:3-5.
15. Pearlman DS. *Primum non nocere* and "black box" warnings. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:30-31.
16. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists. An urgent need to clear the air. *N Engl J Med*, 2005;353:2637-2639.
17. 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.
18. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med*, 2006;144:904-912.
19. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;(3);CD006363.
20. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008;(4);CD006923.
21. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse events meta-analysis. Statistical briefing package for Joint Meeting of the FDA Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee. December 2008. En: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08>. (último acceso: abril 2009)
22. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting-beta-agonists: A review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*, 2009;33:21-32.
23. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2009;34:803-811.
24. 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.
25. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Beasley R. Long-acting beta-agonists and asthma death: how useful are different study designs to evaluate the potential association?. *J of Asthma*, 2010;47:434-438.
26. Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, *et al*. Complex promoter and coding region β_2 -adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000;97:10483-10488.
27. Ortega VE, Hawkins GA, Peters SP, Bleeker ER. Pharmacogenetics of the β_2 -adrenergic receptor gene. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2007;27: 665-684.
28. 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.



29. 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.
30. 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.
31. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, *et al.* β -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;173: 519-526.
32. 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.
33. Rogers AJ, Raby BA, Lasky-Su JA, *et al.* Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations, using genome-wide data. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179:1084-1090.
34. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, *et al.* Salmeterol response is not affected by β -adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;118:809-816.
35. Bleecker ER, Postma DS, Lawrence RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effects of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting β -agonists therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet*, 2007;370:2118-2125.
36. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli V, *et al.* Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms on response to long acting β_2 agonist in asthma (large trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 2009;374:1754-1764.
37. Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, *et al.* β_2 -receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010;181:676-687.
38. 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 -agonist paradox. *J Clin Invest*, 2003;112:619-626.
39. Johnson EN, Druey KM. Heterotrimeric G protein signaling: Role in asthma and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:592-602.
40. McGraw DW, Liggett SB. Biochemical remodeling of airway smooth muscle relaxation-contraction by β_2 -adrenergic receptor crosstalk. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004;31:S58-S61.
41. Callaerts-Vegh Z, Evans KL, Dudekula N, *et al.* Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:4948-4953.
42. Hanaan Na, Singh S, El-Wali R, *et al.* The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008;21:134-141.



43. Strange PG. Mechanisms of inverse agonism at G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 2002;23:89-95.
44. Lommatzsch M, Linder Y, Edner A, Bratke K, Kuepper M, Virchow JC. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax*, 2009; 64:763-769.
45. Nassentein C, Schultze-Herbrüggen O, Renz H, Braun A. Nerve growth factor: the central hub in the development of allergic asthma?. *Eur J Pharmacol*, 2006;533:195-206.
46. Edwards MR, Haas J, Panettieri RA, *et al*. Corticosteroids and beta2 agonists differentially regulate rhinovirus-induced interleukin-6 via distinct cis-acting elements. *J Biol Chem*, 2007;282:15366-15375.
47. Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting β -adrenergic agonists?. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:3-16.
48. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, *et al*. Safety and effectiveness of long-acting inhaled β -agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med*, 2006;145:692-694.
49. 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.
50. Salpeter SR. Asthma-related death rate. www.annals.org/eletters/144/12/904; 2006 (acceso: mayo 2010).
51. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, *et al*. The safety of long acting β_2 -agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;178:1009-1016.
52. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*, 2010;362:1169-1171.
53. Taylor R. The β -agonist saga and its clinical relevance: on and on it goes- *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179:976-978.