

L. Prieto, V. Gutiérrez,
S. Uixera

Sección de Alergología,
Hospital Universitario Dr.
Peset, Valencia
Proyecto NAOMI

Revisión

Los efectos de los β -adrenérgicos inhalados sobre la mortalidad y morbilidad del asma

Hace aproximadamente 10 años que se publicaron los resultados de una serie de estudios que concluían que el tratamiento continuado con determinados β -adrenérgicos inhalados, como el fenoterol y salbutamol, se asociaba con efectos adversos sobre los parámetros de control del asma: aumento de la mortalidad y morbilidad del asma, un incremento de la hiperrespuesta bronquial y de la respuesta de las vías aéreas a los alérgenos inhalados y menor eficacia de la medicación broncodilatadora durante los episodios agudos. La publicación de los resultados de la mayoría de estos estudios coincidió con la comercialización del primer β -adrenérgico de acción prolongada (salmeterol) y, en consecuencia, durante los años siguientes se desató una fuerte polémica acerca de la seguridad de este fármaco y de otros comercializados posteriormente (formoterol) en el tratamiento del asma. Algunos autores¹⁻⁶ han expresado una serie de dudas acerca de la seguridad de los mismos, mientras que otros⁷⁻¹⁸ no compartieron esta opinión.

Durante los últimos años, diferentes estudios han encontrado que la asociación de corticoides inhalados y β -adrenérgicos de acción prolongada representaba una buena opción terapéutica para los pacientes con asma moderada o severa^{19,20}, por lo que parece necesario analizar la situación actual de la polémica entablada al respecto de la seguridad de los β -adrenérgicos en el asma.

MORTALIDAD POR ASMA Y β -ADRENÉRGICOS

En 1989, Crane et al²¹ observaron una relación entre la tasa de muertes por asma en Nueva Zelanda, durante los años 70, y el incremento de las ventas de fenoterol, producto comercializado en aquel país en 1976. Para confirmar esta relación, los autores diseñaron un estudio caso-control, en el que compararon la proporción de individuos tratados con el fármaco en un grupo de 117 pacientes fallecidos por asma (casos) y en 468 asmáticos hospitalizados que no presentaron un episodio fatal (controles). Encontraron que el tratamiento con fenoterol se asociaba con un mayor riesgo de muerte por asma (fig. 1), tanto si el fármaco se había utilizado en forma de cartucho presurizado (OR = 1,55; 95% CI = 1,04-2,33, p = 0,03) como si se había administrado mediante nebulizador (OR = 3,21; 95% CI = 1,61-6,41, p < 0,01). Por el contrario, esto no se observaba en el caso del salbutamol. Además, cuando se analizó la severidad de la enfermedad, se observó que el riesgo de muerte por asma aumentaba a medida que lo hacía la severidad del proceso únicamente en los pacientes tratados con fenoterol en forma de cartucho presurizado. En consecuencia, los autores concluyeron que el tratamiento con fenoterol incrementaba el riesgo de muerte por

Correspondencia:
Dr. L. Prieto
Sección de Alergología.
Hospital Universitario Dr.
Peset
Gaspar Aguilar 90
46017 Valencia
e-mail: prieto_jes@gva.es

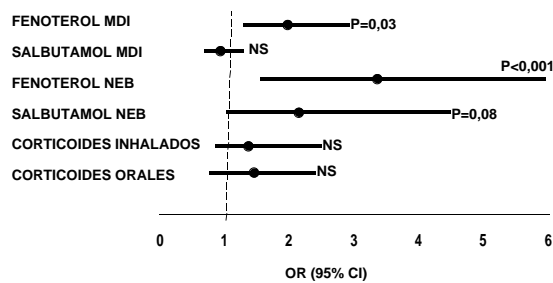


Fig. 1. Mortalidad por asma y tratamiento con β -adrenérgicos. El tratamiento con fenoterol se asociaba con un mayor riesgo de muerte por asma. MDI: cartucho presurizado; NEB: nebulizado, NS: diferencias no significativas (elaborado con los datos del estudio de Crane et al.)²¹.

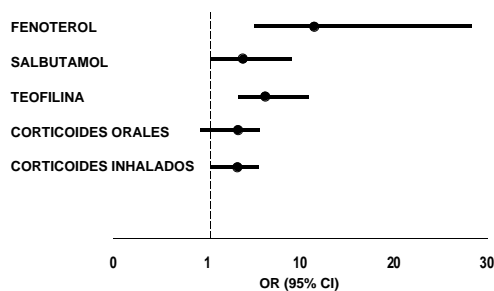


Fig. 2. Mortalidad por asma y tratamiento con β -adrenérgicos. Tanto el fenoterol como el salbutamol se asociaban con riesgo de muerte por asma (elaborado con los datos del estudio de Spitzer et al.)²².

asma, predominantemente en aquellos pacientes con enfermedad más severa. Sin embargo, como los propios autores reconocen, la limitación más importante del estudio reside en que su diseño no permite establecer causalidad, sino únicamente asociación y que, en consecuencia, la asociación observada pudiera deberse a que el fenoterol se hubiera prescrito a los pacientes con enfermedad más severa.

Mediante el análisis de las prescripciones de fármacos, en pacientes fallecidos por asma o que habían sufrido un episodio de asma casi fatal, Spitzer et al²² encontraron que tanto el fenoterol como el salbutamol (fig. 2) se asociaban con un riesgo incrementado de muerte o casi muerte por asma. En este estudio, el riesgo de muerte por asma fue incluso mayor que el encontrado por Crane et al²¹, pues la OR (95% CI) era de 9,1 (3,0-28,1) para fenoterol y de 2,8 (1,0-7,6) para salbutamol. Además, estos autores encontraron una relación significativa entre el número de prescripciones de cada uno de los dos β -adrenérgicos, durante los 12 meses previos al episodio fatal o casi fatal de asma y el riesgo de sufrir estas complicaciones. Basándose en estos hallazgos, los autores concluyeron que el tratamiento con fenoterol o salbutamol se asociaba con un im-

portante riesgo de sufrir un episodio severo o mortal de asma.

Sin embargo, el estudio de Spitzer et al²² adolece de importantes limitaciones. En primer lugar, los propios autores reconocen que la asociación observada no necesariamente debe interpretarse como causal, sino que pudiera deberse a que estos fármacos se prescribiesen a los pacientes con enfermedad más grave. Además, la relación directa entre el consumo de β -adrenérgicos y el riesgo de episodios severos o mortales de asma pudiera ser la consecuencia de un mayor consumo de estos agentes por los pacientes con un mayor grado de severidad de la enfermedad. Por ejemplo, en el estudio se encontró un mayor riesgo de episodios casi fatales en los pacientes tratados con teofilina (OR = 2,4; 95% CI = 1,4-4,3) o con corticoides orales (OR = 2,5; 95% CI = 1,5-4,4), lo que parece indicar una importante relación entre estos episodios severos y la gravedad de la enfermedad. En consecuencia, el factor de confusión de la gravedad del asma pudiera haber contribuido decisivamente a las asociaciones observadas. Por todos estos motivos, las conclusiones de este estudio han sido puestas en duda por diferentes autores²³⁻²⁶.

Con el fin de analizar la posible influencia de la gravedad de la enfermedad sobre la asociación entre consumo de β -adrenérgicos y mortalidad por asma, el mismo grupo de autores del último trabajo analizado ha publicado los resultados de un estudio en el que intentaron evitar los defectos en el diseño de su estudio inicial²⁷. Con esta finalidad, compararon los fármacos utilizados por un grupo de pacientes que habían fallecido por asma o habían sufrido un episodio de asma casi fatal con los recibidos por individuos hospitalizados por asma. Encontraron que tanto el fenoterol (OR = 2,8; 95% CI = 1,7-4,5) como el salbutamol (OR = 2,0; 95% CI = 1,3-2,9) se asociaban con un mayor riesgo de sufrir episodios mortales o casi mortales de asma, incluso cuando se realizaban ajustes para la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, la determinación de la gravedad del asma se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes y mediante los detalles aportados por los médicos que atendieron a los pacientes durante el episodio, sin tener en cuenta ningún parámetro de función pulmonar. Como los propios autores reconocen, ésta es una forma demasiado imperfecta de evaluar la gravedad de la enfermedad.

En un estudio posterior, el mismo grupo de autores²⁸ ha confirmado la asociación entre el consumo de fenoterol o salbutamol, durante los 12 meses previos, y el riesgo de muerte por asma. No obstante, esta misma asociación se

encontró también para los corticoides orales, lo que parece sugerir que los episodios fatales de asma se relacionaban más con la gravedad de la enfermedad que con los fármacos utilizados para tratarla.

En consecuencia, el análisis detallado de los estudios que han encontrado una asociación entre mortalidad por asma y consumo de β-adrenérgicos no permite obtener conclusiones definitivas acerca de la implicación de estos agentes como inductores de episodios mortales de asma, sino que más bien parece indicar que el mayor consumo de β-adrenérgicos por parte de los pacientes fallecidos por asma pudiera ser la consecuencia de un control inadecuado de la enfermedad durante el período de tiempo que precede al episodio grave. Son muchos los estudios que han encontrado esta última explicación como la más probable.

En 1993, Mullen et al²⁹ publicaron los resultados del meta-análisis de los estudios que habían investigado la relación entre consumo de β-adrenérgicos y mortalidad por asma. Los autores concluyeron que los datos publicados permitían establecer una asociación entre mortalidad por asma y consumo de β-adrenérgicos, sólo cuando estos fármacos se habían administrado mediante nebulizador, pero no cuando se habían administrado en forma de cartucho presurizado. Poco tiempo después, Suissa et al³⁰ comunicaron los resultados de un estudio que ha contribuido decisivamente a aclarar la relación entre consumo de β-adrenérgicos y mortalidad por asma. Estos autores encontraron un riesgo mayor de muerte o casi muerte por asma en aquellos pacientes que habían utilizado dos o más cartuchos de un β-adrenérgico cada mes, así como en aquellos individuos en los que podía demostrarse un consumo progresivamente creciente de β-adrenérgicos durante los 6 meses previos, tanto para fenoterol como para salbutamol. Estos resultados sugerían claramente que el mayor consumo de β-adrenérgicos, que se observaba en los pacientes fallecidos por asma o que presentaron episodios casi fatales, era la consecuencia de un deterioro progresivo de la enfermedad y que la gravedad del proceso podía influir decisivamente sobre la relación observada entre el consumo de β-adrenérgicos y la mortalidad por asma.

La decisiva influencia de la gravedad del asma sobre la asociación entre mortalidad y consumo de fármacos se estableció con bastante claridad en el estudio de Rea et al³¹. Estos autores encontraron que determinados fármacos, como fenoterol, teofilina, cromoglicato disódico y corticoides orales o inhalados, se asociaban con un riesgo incrementado de sufrir episodios casi fatales de asma. No obstante, el riesgo relativo disminuía sustancialmente, para

todos los fármacos enumerados, cuando se realizaban ajustes para la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, para el fenoterol, el riesgo relativo no ajustado era de 2,07 (95% CI = 1,38-3,12), pero se reducía a 1,04 (95% CI = 0,63-1,73) tras realizar ajustes para la gravedad de la enfermedad (ingresos hospitalarios previos y necesidad de tratamiento con corticoides orales). Algo similar se observaba en el caso de la teofilina, pues el riesgo relativo no ajustado era de 33,5 (95% CI = 4,7-240,4), mientras que el riesgo relativo ajustado era de 5,5 (95% CI = 0,6-42,5).

Desde otro punto de vista, el análisis de la evolución de las tasas de muerte por asma y de las ventas de β-adrenérgicos, en Estados Unidos, tampoco ha permitido establecer una relación entre estas dos variables. A partir de 1988 desapareció la tendencia creciente de muertes por asma en Estados Unidos, mientras que las ventas de β-adrenérgicos no han dejado de aumentar³².

Por otra parte, no ha podido establecerse una relación entre la mortalidad por asma y el consumo de salmeterol. Mediante el análisis de la medicación administrada, antes del ingreso, en 48 pacientes hospitalizados por un episodio casi fatal de asma y en 185 asmáticos que sufrieron un episodio que no se asoció con riesgo vital, Williams et al³³ encontraron que el tratamiento con salmeterol se asociaba con un mayor riesgo de sufrir episodios casi fatales de asma (riesgo relativo = 2,32; 95% CI = 1,05-5,16, $p = 0,04$) (fig. 3). Sin embargo, esta asociación desaparecía cuando se realizaban ajustes para la gravedad de la enfermedad (riesgo relativo = 1,42; 95% CI = 0,49-4,10, $p = 0,52$). Estos resultados sugerían que la aparente relación entre episodios casi fatales de asma y consumo de salmeterol estaba condicionada, en gran medida, por la gravedad de la enfermedad y probablemente se debía a que el fármaco se prescribió a los pacientes con un mayor grado de severidad. Otros autores han comunicado resultados similares³⁴.

En conclusión, en la actualidad no puede aceptarse que los β-adrenérgicos inhalados sean responsables de los episodios fatales o casi fatales de asma y parece probable que el mayor consumo de este tipo de fármacos, por parte de los pacientes fallecidos por asma, pueda deberse a una mayor severidad del proceso o a un control inadecuado del mismo.

MORBILIDAD DEL ASMA Y β-ADRENÉRGICOS

En 1990, Sears et al³⁵ publicaron los resultados de un estudio que despertó una importante inquietud acerca de la

seguridad de los β -adrenérgicos inhalados en el tratamiento del asma. Mediante un diseño doble-ciego cruzado, estos autores sometieron a tratamiento con fenoterol o con placebo, durante 24 semanas, a un grupo de 64 pacientes asmáticos. El tratamiento con placebo conseguía un adecuado control del asma en una proporción de pacientes significativamente mayor que la observada durante el tratamiento con fenoterol y esto se mantenía incluso en el grupo de 50 pacientes tratados con corticoides inhalados. Además, la mayoría de los parámetros de control del asma (síntomas, necesidad de β -adrenérgicos de rescate o de prednisona oral y flujo espiratorio máximo de la mañana) mejoraron más durante el período de tratamiento con placebo. En consecuencia, los autores concluyeron que el tratamiento con fenoterol se asociaba con un deterioro en el control del asma, incluso en aquellos individuos tratados con corticoides inhalados. Además, en el estudio se sugiere la posibilidad de que los resultados obtenidos con fenoterol pudieran aplicarse también a otros fármacos β -adrenérgicos, incluidos los de acción prolongada.

Sin embargo, los resultados del estudio no permiten mantener las conclusiones aportadas por los autores. En primer lugar, la aplicación de los resultados obtenidos con fenoterol a otros β -adrenérgicos no parece justificada, pues los autores no administraron ninguno de ellos. Además, resulta imposible analizar la magnitud de las diferencias en los parámetros de control del asma entre los períodos de tratamiento con placebo y con fenoterol, pues los autores no aportan dato numérico alguno. Finalmente, es difícil entender por qué motivo se realizó espirometría (cada 4 semanas) a todos los pacientes si no se aporta ninguna información ni comentario acerca de las modificaciones de la misma durante ambos períodos de tratamiento.

Con posterioridad, van Schayck et al³⁶ comunicaron que, a lo largo de un período de seguimiento de dos años, el tratamiento con salbutamol (200 μ g cuatro veces al día) se asociaba con un mayor deterioro del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) que el observado cuando el fármaco se administraba a demanda. Sin embargo, en el estudio se incluyeron también pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y, aunque los autores afirman que el deterioro del FEV₁ se observó igualmente cuando se analizaron los resultados obtenidos exclusivamente en asmáticos, no se aportan los datos numéricos obtenidos en esta población. Además, también se observó un mayor deterioro del FEV₁ en los pacientes tratados con bromuro de ipratropio de manera continua, cuando se compararon con el grupo tratado con placebo,

lo que parece indicar que los deterioros del FEV₁, en los pacientes tratados activamente no son consecuencia directa de los efectos adversos del salbutamol, sino del tratamiento continuo con broncodilatadores inhalados. Finalmente, el diseño del estudio fue abierto, lo que limita decisivamente la interpretación de los resultados del mismo.

En un estudio diseñado para comparar la eficacia del tratamiento con nedocromil sódico y con salbutamol inhalado en el asma, De Jong et al³⁷ encontraron que el tratamiento con salbutamol (200 μ g cuatro veces al día) se asociaba con un deterioro de los parámetros de control del asma. Sin embargo, cuando se analizan detenidamente las modificaciones de los parámetros objetivos de control del asma al final del período de tratamiento con salbutamol se observa un deterioro medio del flujo espiratorio máximo (FEM) de la mañana de 20 L/min y un deterioro del FEM de la tarde de 3,4 L/min, que parecen poco relevantes clínicamente. Además, estos deterioros del FEM se compararon con los obtenidos durante el período de tratamiento con nedocromil sódico, pero no con los obtenidos durante un período de tratamiento con placebo.

En contraposición a los resultados obtenidos en los tres estudios analizados previamente, han sido muchos los autores (tabla I) que no han conseguido confirmar los efectos adversos del tratamiento con β -adrenérgicos sobre los parámetros de control del asma. En un grupo de pacientes asmáticos, la mayoría de los cuales estaban recibiendo tratamiento con antiinflamatorios, Chapman et al³⁸ encontraron que el tratamiento con salbutamol (200 μ g cuatro veces al día), durante dos semanas, no se asociaba con deterioro alguno de los parámetros de control del asma, comparado con el tratamiento con placebo. Por el contrario, determinados parámetros de control de la enfermedad (episodios durante el día y durante la noche y necesidad de β -adrenérgicos de rescate) mejoraban más durante el período de tratamiento con salbutamol. Indudablemente, el período de tratamiento fue demasiado corto, lo que limita decisivamente la validez de esta observación.

Apter et al³⁹ compararon la evolución de los parámetros de control del asma, durante un período de tratamiento de 15 semanas con salbutamol (200 μ g cuatro veces al día) o con placebo, en un grupo de pacientes con asma moderada o severa que recibían antiinflamatorios. Estos autores no consiguieron identificar deterioro alguno del asma durante el período de tratamiento con salbutamol. Por el contrario, determinados parámetros de control (ne-

Tabla I. β-adrenérgicos y control del asma

Autor (ref.)	Año	Fármaco	Diseño	Período de tratamiento	Peor control
Sears et al ³⁵	1990	Fenoterol	DC cruzado	24 semanas	Sí
Van Schayck et al ³⁶	1992	Salbutamol	Abierto	2 años	Sí
De Jong et al ³⁷	1994	Salbutamol	DC cruzado ^a	6 semanas	Sí
Chapman et al ³⁸	1994	Salbutamol	DC cruzado	2 semanas	No
Apter et al ³⁹	1996	Salbutamol	DC cruzado	15 semanas	No
Drazen et al ⁴⁰	1996	Salbutamol	DC paralelo	16 semanas	No
Dennis et al ⁴¹	2000	Salbutamol	DC paralelo	1 año	No
Lundback et al ⁴³	1993	Salmeterol	DC paralelo ^b	1 año	No
D'Alonzo et al ⁴⁴	1994	Salmeterol	DC paralelo ^b	3 meses	No
Jones ⁴⁵	1994	Salmeterol	DC paralelo	6 semanas	No
Simons et al ⁴⁶	1997	Salmeterol	DC paralelo	1 año	No
Von Berg et al ⁴⁷	1998	Salmeterol	DC paralelo	1 año	No
Kemp et al ⁴⁸	1999	Salmeterol	DC paralelo	1 año	No
Rosenthal et al ⁴⁹	1999	Salmeterol	DC paralelo	24 semanas	No
Wilding et al ⁵⁰	1997	Salmeterol	DC cruzado	24 semanas	No
Wenzel et al ⁵¹	1998	Salmeterol	DC paralelo	12 semanas	No
Nathan et al ⁵²	1999	Salmeterol	DC paralelo	26 semanas	No

^aNedocromil sódico como fármaco de referencia; ^bsalbutamol como fármaco de referencia; DC = doble ciego.

cesidad de corticoides orales y FEM de la mañana y de la tarde) mejoraron más durante el período de tratamiento con el fármaco.

La mayor eficacia del salbutamol para el tratamiento del asma, comparado con placebo, se ha objetivado también en pacientes no tratados con antiinflamatorios. Drazen et al⁴⁰ han encontrado que el tratamiento con salbutamol (200 µg cuatro veces al día) no se asociaba con deterioros del FEM ni con incrementos de los síntomas de asma o de la hiperrespuesta bronquial (PC₂₀-metacolina). Sin embargo, la administración continua de salbutamol no aportaba un beneficio mayor que su utilización a demanda. Estos resultados se han confirmado recientemente en un amplio grupo de pacientes asmáticos tratados con salbutamol durante un año⁴¹.

Por otra parte, determinados autores han propuesto la hipótesis de que la retirada de los β-adrenérgicos, en aquellos pacientes que los recibían de manera pautada, se asociaba con una mejoría en los parámetros de control del asma^{2,4}. Sin embargo, esto no se ha podido confirmar. En un grupo de pacientes asmáticos tratados con dosis altas de β-adrenérgicos, Harrison et al⁴² han observado que la reducción de la dosis de estos fármacos no se asociaba con un mejor control del asma.

Parece, por tanto, que el tratamiento con β-adrenérgicos de acción corta no se asocia con un deterioro de los parámetros de control del asma. Sin embargo, la adminis-

tración de estos fármacos de manera pautada no aporta beneficio alguno con respecto a su administración a demanda, por lo que parece recomendable esta última forma de administración. Sin embargo, los β-adrenérgicos de acción prolongada (salmeterol, formoterol) deben utilizarse de manera continua y se han planteado dudas al respecto de su seguridad.

Ninguno de los estudios publicados hasta la actualidad ha demostrado que el tratamiento con β-adrenérgicos de acción prolongada se asocie con deterioro de los parámetros de control del asma. Por el contrario, todos ellos coinciden en la observación de que el tratamiento con estos agentes induce mejorías significativas en los asmáticos⁴³⁻⁵², incluso en aquellos no tratados concomitantemente con corticoides inhalados^{49,52}.

HIPERRESPUESTA BRONQUIAL Y β-ADRENÉRGICOS

En 1988, Vathenen et al⁵³ publicaron los resultados de un estudio realizado en 8 pacientes con asma leve. Observaron que el tratamiento con terbutalina durante dos semanas se asociaba con un incremento "de rebote" de la sensibilidad bronquial (PC₂₀) a la histamina, que se observaba al cabo de aproximadamente un día de la retirada del fármaco. Estos resultados confirmaban los obtenidos pre-

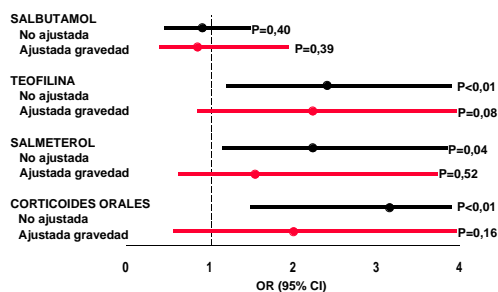


Fig. 3. Relación entre episodios casi fatales de asma y fármacos utilizados para el tratamiento. La relación entre consumo de teofilina, salmeterol o corticoides orales y el riesgo de episodios casi fatales desaparecía cuando se realizaban ajustes para la gravedad de la enfermedad (elaborado con los datos del estudio de Williams et al.³³).

viamente por Kraan et al⁵⁴ en un grupo de 20 pacientes asmáticos. Sin embargo, los resultados de ambos estudios son bastante criticables. En el estudio de Kraan et al⁵⁴, las reducciones de la PC₂₀-histamina (con respecto a los valores basales) se observaban al cabo de dos semanas de tratamiento con terbutalina, pero no se mantenían al cabo de 8 semanas. Además, estos autores no compararon los deterioros de PC₂₀-histamina en el grupo tratado activamente y en el grupo tratado con placebo, lo que limita decisivamente la interpretación de los resultados. Por otra parte, en el estudio de Vathenen et al⁵³ se observó un aumento de los valores de la PD₂₀-histamina (disminución de la sensibilidad bronquial) en los pacientes tratados con placebo y

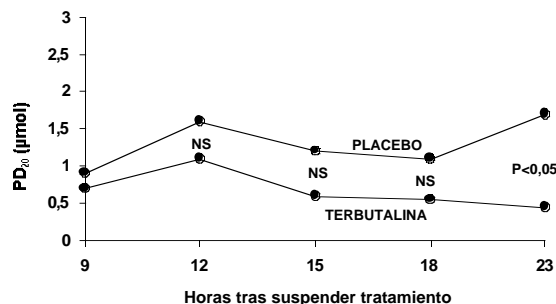


Fig. 4. Incremento de la sensibilidad bronquial a histamina tras suspender el tratamiento con terbutalina. Los autores concluyen que la sensibilidad bronquial aumenta significativamente al cabo de 23 horas de retirar el tratamiento con el β -adrenérgico, pero lo que en realidad se observa en el estudio es un incremento de la PD₂₀ histamina al cabo de 23 horas de suspender el tratamiento con placebo. PD₂₀: dosis de agonista necesaria para inducir un deterioro del FEV1 del 20 % (elaborado con los datos del estudio de Vathenen et al.⁵³).

éste fue más importante al cabo de 23 horas de retirar el tratamiento, coincidiendo con el momento en el que se observaban diferencias significativas entre el tratamiento con terbutalina y con placebo (fig. 4). Por tanto, estas diferencias pudieran haber alcanzado significación estadística como consecuencia de los aumentos de PD₂₀ observados durante el período de tratamiento con placebo.

Con posterioridad, Wahedna et al⁵⁵ han encontrado que el tratamiento con salbutamol, durante 3 semanas, se asociaba con incrementos de la respuesta bronquial a histamina, que eran más evidentes al cabo de 59 horas de re-

Tabla II. Efecto de β -adrenérgicos sobre la sensibilidad bronquial a agonistas broncoconstrictores directos.

Autores	Año	Fármaco	Período de tratamiento	Agonista	Aumento de respuesta
Vathenen et al ⁵³	1988	Terbutalina	2 semanas	Histamina	Sí
Kraan et al ⁵⁴	1985	Terbutalina	8 semanas	Histamina	Sí
Wahedna et al ⁵⁵	1993	Salbutamol	3 semanas	Histamina	Sí
Van Schayck et al ⁵⁶	1990	Salbutamol	1 año	Histamina	Sí
Wong et al ⁵⁸	1997	Salmeterol	4 semanas	Metacolina	Sí
Simons et al ⁴⁶	1997	Salmeterol	1 año	Metacolina	No
Von Berg et al ⁴⁷	1998	Salmeterol	1 año	Metacolina	No
Rosenthal et al ⁴⁹	1999	Salmeterol	6 meses	Metacolina	No
Wilding et al ⁵⁰	1997	Salmeterol	6 meses	Metacolina	No
Nathan et al ⁵²	1999	Salmeterol	26 semanas	Metacolina	No
Cheung et al ⁵⁹	1992	Salmeterol	8 semanas	Metacolina	No
Booth et al ⁶⁰	1993	Salmeterol	8 semanas	Metacolina	No
Meijer et al ⁶¹	1995	Salmeterol	16 semanas	Metacolina	No
Yates et al ⁶²	1995	Formoterol	2 semanas	Metacolina	No
Verberne et al ⁶³	1996	Salmeterol	16 semanas	Metacolina	No
Boothman-Barrell et al ⁶⁴	1997	Salbutamol	6 semanas ^a	Metacolina	No

^a Pacientes con rinitis alérgica.

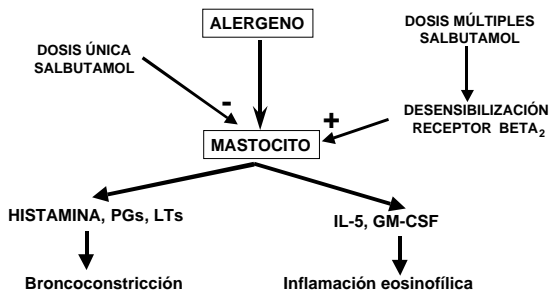


Fig. 5. Mecanismos probablemente implicados en el aumento de la respuesta funcional e inflamatoria a los alérgenos inhalados, como consecuencia del tratamiento con salbutamol. El tratamiento continuado con el fármaco puede inducir desensibilización de los receptores β_2 de los mastocitos. Como consecuencia de esto, tras la provocación alérgica, los mastocitos liberan con mayor facilidad mediadores de la broncoconstricción (prostaglandinas, leucotrienos) y de la inflamación (citocinas). PGs = prostaglandinas; LTs = leucotrienos, IL: interleucina, GM-CSF: factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (elaborado a partir de los datos del estudio de Swystum et al.⁹³).

tirar el fármaco. Sin embargo, tras suspender el tratamiento, los deterioros del FEV₁ fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con salbutamol que en los tratados con placebo, lo que pudo haber influido decisivamente sobre la determinación de la PD₂₀-histamina.

El estudio de van Schayck et al.⁵⁶ se ha aducido también como prueba de que el tratamiento con β -adrenérgicos inducía aumentos de la respuesta bronquial a la estimulación con agonistas broncoconstrictores directos. Estos autores encontraron que el tratamiento con salbutamol, durante un año, inducía aumentos de la respuesta bronquial a la histamina. Sin embargo, el estudio fue abierto, no se incluyó un grupo control de pacientes tratados con placebo y la mayoría de los individuos estudiados no sufrían asma, sino enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, parece que los propios autores no quedaron muy convencidos de sus resultados, pues poco tiempo después reconocieron que las evidencias experimentales publicadas no favorecían la conclusión de que los β -adrenérgicos inhalados aumentaban la hiperrespuesta bronquial⁵⁷.

En un estudio publicado más recientemente, Wong et al.⁵⁸ han encontrado que el tratamiento con salmeterol, durante 4 semanas, inducía aumentos de la hiperrespuesta bronquial, que se concretaban en un incremento de la pendiente de la curva dosis-respuesta obtenida con metacolina en asmáticos. No obstante, el análisis detallado de los resultados de este estudio identifica determinados errores técnicos y de interpretación extremadamente importantes. Las concentraciones de metacolina se administraron en

forma de incrementos de 4 veces hasta que el FEV₁ se deterioró más del 6% con respecto al basal. A partir de este momento, se administraron concentraciones dobles de broncoconstrictor, hasta observar deterioros del FEV₁ igual o superior al 15%. Posteriormente, las concentraciones se incrementaron en media dosis doble. Indudablemente, esto pudo haber modificado la pendiente de la curva (relación entre el deterioro del FEV₁ y la dosis del broncoconstrictor administrada) de manera decisiva y artificiosa. Además, cuando se contemplan las curvas dosis-respuesta, que los autores aportan en su trabajo, parece evidente que las diferencias en la pendiente encontradas están condicionadas por las reducciones en la pendiente que se observan durante el tratamiento con placebo, más que por los pretendidos aumentos de la misma durante el tratamiento con salmeterol.

Por otra parte, diferentes autores (tabla II) no han conseguido detectar deterioro alguno de la respuesta bronquial tras la estimulación con agonistas broncoconstrictores directos, en el curso del tratamiento con β -adrenérgicos, ni aumentos "de rebote" de la misma tras suspender el tratamiento con estos fármacos^{46,47,49,50,52,59-64}. En consecuencia, los argumentos para afirmar que el tratamiento con β -adrenérgicos aumenta la sensibilidad bronquial a los agonistas broncoconstrictores directos son poco sólidos.

Sin embargo, diferentes estudios coinciden en la observación de que el tratamiento con β -adrenérgicos se asocia con una reducción progresiva de la capacidad de estos fármacos para proteger frente a la estimulación con agonistas broncoconstrictores directos^{59,62,63,65-71} y, en mayor grado aún, frente a la estimulación con agentes indirectos como la adenosina^{72,73} y el ejercicio⁷⁴⁻⁷¹, aunque no todos los autores coinciden en esta observación⁵⁵. La importancia clínica de esta tolerancia a los efectos protectores de los β -adrenérgicos frente a estímulos como la histamina, metacolina o adenosina, que no revierte mediante la administración de corticoides inhalados⁶⁶⁻⁶⁸, es incierta, pues ninguno de estos agentes es responsable de la inducción de episodios agudos de asma en condiciones normales. Una mayor importancia parece tener la tolerancia funcional a los efectos protectores frente a la obstrucción inducida por el ejercicio, que se ha demostrado con fármacos como el salbutamol⁷ y el salmeterol^{75,76}. Sin embargo, el tratamiento con salmeterol no se asocia con una anulación de la capacidad protectora el fármaco frente a la obstrucción inducida por el ejercicio, sino únicamente con una reducción de la duración del efecto, que no alcanza las 9 horas de protección que se consiguen en situación basal^{75,76}.

RESPUESTA AGUDA A β -ADRENÉRGICOS INHALADOS

Sin duda, uno de los efectos adversos predecibles, asociados al tratamiento con β -adrenérgicos inhalados, es la disminución de la respuesta a los mismos durante los episodios agudos. Los resultados de algunos estudios parecían confirmar esta posibilidad. Grove y Lipworth⁷⁷ estudiaron la respuesta a dosis progresivamente crecientes de salbutamol en 17 pacientes asmáticos (tratados con corticoides inhalados) que recibieron tratamiento, durante 4 semanas, con salmeterol o placebo (diseño doble-ciego cruzado). El tratamiento con salmeterol se asociaba con una menor respuesta broncodilatadora a salbutamol, que alcanzaba significación estadística cuando la misma se identificaba mediante el FEM ($p = 0,04$), pero no cuando se analizaban las mejorías del FEV₁ ($p = 0,06$). Además, tras el tratamiento con salmeterol, se necesitaban dosis más elevadas de salbutamol para conseguir un determinado grado de mejoría del FEV₁, que tras el tratamiento con placebo. Por ejemplo, para conseguir una mejoría del FEV₁ de 0,5 L, al final del período de tratamiento con salmeterol, se necesitó una dosis de 1557 μ g de salbutamol, mientras que esta mejoría del FEV₁ se consiguió con 619 μ g de salbutamol tras el período de tratamiento con placebo. No obstante, el FEV₁ basal fue más alto tras el período de tratamiento con salmeterol que tras el tratamiento con placebo, con lo que el porcentaje de mejoría del FEV₁ (con respecto al basal) pudiera haber sido menor, tras el tratamiento con salmeterol, por razones exclusivamente matemáticas.

Con posterioridad, los mismos autores⁷⁸ han obtenido resultados similares con formoterol, aunque observaron que este efecto revertía parcialmente con una dosis de corticoides orales o inhalados. Otros estudios⁷⁹ han encontrado resultados similares como consecuencia del tratamiento con terbutalina durante 6 semanas.

Sin embargo, han sido muchos los estudios que no han conseguido detectar que el tratamiento continuo con β -adrenérgicos inhalados se asocie con una reducción de la respuesta a estos agentes durante un episodio agudo de obstrucción^{40,50,80-83}, por lo que parece dudoso que el tratamiento con β -adrenérgicos de acción prolongada condicione una menor respuesta a los β -adrenérgicos de acción rápida durante los episodios agudos.

RESPUESTA A ALERGENOS Y β -ADRENÉRGICOS

Diferentes estudios han encontrado que, en los individuos con asma alérgica, el tratamiento con determina-

dos β -adrenérgicos se asociaba con incrementos de la respuesta funcional e inflamatoria a los alérgenos inhalados. En un grupo de asmáticos sensibilizados a polen de gramíneas o de abedul, Larsson et al⁸⁴ encontraron que el tratamiento con terbutalina de acción prolongada por vía oral, durante 2 semanas, inducía aumentos significativos de la respuesta inmediata funcional a la provocación bronquial con el alérgeno. Probablemente debido a que, en el asma, los β -adrenérgicos se utilizan muy excepcionalmente por vía oral, los resultados de este estudio han merecido una escasa atención.

Más recientemente, otros autores han comunicado resultados similares con β -adrenérgicos inhalados. En un grupo de 13 pacientes con asma alérgica, Cockcroft et al⁸⁵ han detectado que el tratamiento con salbutamol inhalado, durante dos semanas, se asociaba con un aumento significativo de la respuesta funcional inmediata a la provocación bronquial con el alérgeno. Además, este efecto parecía ocurrir como consecuencia de una sub-sensibilidad de los receptores β_2 en el mastocito, pues la protección aportada por una dosis única de salbutamol frente a la respuesta inmediata al alérgeno era significativamente mayor al final del período de tratamiento con placebo que tras el tratamiento pautado con salbutamol.

Con posterioridad, los mismos autores repitieron el estudio en un nuevo grupo de pacientes con asma alérgica⁸⁶, pero no sólo determinaron la respuesta funcional inmediata al alérgeno, sino también la respuesta tardía. Encontraron que el tratamiento con salbutamol se asociaba con un incremento de la respuesta tardía (mayor deterioro del FEV₁), cuando la misma se comparaba con la obtenida después de un período de tratamiento con placebo. Sin embargo, en este estudio no se observaron efectos significativos del fármaco sobre la respuesta inmediata, lo que parece contradecir los resultados del estudio analizado previamente⁸⁵. Este resultado aparentemente discordante pudiera deberse a que, en el primero de los estudios analizados, el fármaco se administró durante dos semanas, mientras que en este segundo estudio sólo se administró durante una semana. No obstante, los datos de otros estudios publicados por el mismo grupo de autores no apoyan esta explicación, pues los resultados de los mismos sugieren que los efectos del salbutamol sobre la respuesta funcional inmediata a la provocación bronquial con el alérgeno dependen, en mayor medida, de la dosis diaria del fármaco que de la duración del tratamiento con el mismo. En un grupo de 10 pacientes con asma alérgica, se ha demostrado que el tratamiento con una dosis alta de salbuta-

mol (800 µg al día), pero no el tratamiento con dosis más bajas del fármaco (200 ó 400 µg al día), se asociaba con incrementos significativos de la respuesta funcional inmediata al alérgeno⁸⁷. Además, la administración de budesonida no parecía modificar los efectos del salbutamol sobre la respuesta funcional inmediata al alérgeno⁸⁸.

Resultados preliminares parecen sugerir que el salmeterol induce efectos sobre la respuesta funcional a la provocación alérgica similares a los observados con salbutamol. En un estudio se ha observado que el tratamiento con salmeterol, durante 6 días, inducía incrementos de la respuesta funcional inmediata al alérgeno⁸⁹. Además, Giannini et al⁹⁰ han encontrado que el tratamiento con salmeterol, durante una semana, se asociaba con una reducción significativa de la capacidad del fármaco para bloquear la respuesta funcional inmediata a la provocación bronquial con el alérgeno y que la capacidad protectora del fármaco sobre esta fase de la respuesta se recuperaba sólo parcialmente cuando los pacientes eran tratados simultáneamente con beclometasona⁹¹.

Únicamente dos estudios han determinado los efectos del tratamiento con salbutamol sobre la respuesta inflamatoria inducida por la inhalación del alérgeno en el laboratorio. En un pequeño grupo de pacientes con asma alérgica, Gauvreau et al⁹² han encontrado que el tratamiento con salbutamol, durante una semana, se asociaba con incrementos de la respuesta inflamatoria inducida por la provocación bronquial con el alérgeno. Estos incrementos de la respuesta inflamatoria a los alérgenos se concretaban en un mayor número de eosinófilos y en una mayor concentración de proteína catiónica del eosinófilo (ECP) en las muestras de esputo inducido obtenidas al cabo de 7 horas de la provocación alérgica, cuando se comparaban con los encontrados tras el tratamiento con placebo. Estos resultados han sido confirmados recientemente por el mismo grupo de investigadores⁹³.

El mecanismo responsable de estos incrementos de la respuesta funcional e inflamatoria a los alérgenos, inducidos por el tratamiento con β-adrenérgicos, no se ha aclarado definitivamente. En cobayas sensibilizados y expuestos al agente sensibilizante, la administración de fenoterol se asociaba con un aumento del área externa de la pared bronquial, con la consiguiente modificación de la interdependencia entre vías aéreas y parénquima, que se traducía en una broncoconstricción excesiva⁹⁴. No obstante, aunque esta alteración de la geometría de las vías aéreas pudiera contribuir a la mayor respuesta funcional a los alérgenos inhalados, no parece explicar los incrementos de los marcadores de inflamación.

La capacidad de los β-adrenérgicos para estabilizar los mastocitos se conoce desde hace años⁹⁵ y parece que los incrementos de la respuesta funcional e inflamatoria a los alérgenos, inducidos por los β-adrenérgicos son la consecuencia de la capacidad de estos fármacos para inducir desensibilización funcional de los receptores β₂ de los mastocitos (fig. 5). Esta desensibilización de los receptores β₂ se traduce en una mayor facilidad por parte de los mastocitos para liberar mediadores, en respuesta al estímulo alérgico^{93,96}. Por una parte, como consecuencia el tratamiento con β-adrenérgicos, estas células liberan con mayor facilidad una serie de mediadores de la broncoconstricción, como histamina, determinadas prostaglandinas y leucotrienos, lo que se traduce en una respuesta funcional al estímulo alérgico más intensa. Además, los mastocitos liberan una serie de citocinas, como interleucina-5 (IL-5) y factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que inducirán acumulación de eosinófilos.

A pesar de que los efectos de los β-adrenérgicos sobre la respuesta funcional e inflamatoria a los alérgenos puede generar ciertas dudas sobre la seguridad de estos agentes en el tratamiento del asma alérgica, conviene tener en cuenta que los mismos se han observado utilizando un modelo artificial, como es la prueba de provocación bronquial con altas concentraciones de alérgeno en el laboratorio. Parecen necesarios estudios que determinen los efectos de estos fármacos sobre la respuesta funcional e inflamatoria a los alérgenos durante períodos de exposición natural a los mismos.

CONCLUSIONES

Durante los últimos años se ha extendido la creencia de que los β-adrenérgicos son responsables de determinados efectos adversos en el asma. Algunos de ellos, como el aumento de la mortalidad y morbilidad de la enfermedad, el incremento de la hiperrespuesta bronquial a agonistas broncoconstrictores directos y la inducción de una menor respuesta a los β-adrenérgicos de acción rápida durante los episodios agudos pueden descartarse de manera casi absoluta.

Parece evidente que el tratamiento continuado con β-adrenérgicos se asocia con una reducción significativa de su capacidad para bloquear la respuesta a los agonistas broncoconstrictores directos e indirectos, así como con una menor duración de su efecto protector frente a los episodios de obstrucción inducidos por el ejercicio. Sin em-

bargo, la importancia clínica de estos efectos es dudosa y necesita estudiarse con mayor profundidad. Algo similar ocurre con los resultados de determinados estudios recientes que demuestran que el tratamiento con salbutamol, y probablemente con salmeterol, induce un aumento de la respuesta funcional e inflamatoria a la provocación bronquial con el alérgeno.

Recientemente se han identificado una serie de polimorfismos en el receptor β_2 ⁹⁷ y los datos iniciales parecen sugerir que determinados genotipos del receptor pueden asociarse con respuestas farmacológicas anormales al tratamiento con β -adrenérgicos⁹⁸⁻¹⁰⁵, aunque los resultados de los estudios publicados hasta la actualidad son bastante contradictorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo. β_2 agonists in asthma: relief, prevention, morbidity. *Lancet* 1990; 336: 1411-1412.
2. Skorodin MS. Beta-adrenergic agonists. A problem. *Chest* 1993; 103: 1587-1590.
3. Van Schayck CP, Cloosterman SGM, Hofland ID, van Herwaarden CLA, van Weel C. How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1317-1319.
4. Sears MR. Is the routine use of inhaled β -adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? *No Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 600-601.
5. Mitchell EA. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? *Thorax* 1989; 44: 81-84.
6. Sears MR. Dose reduction of beta-agonists in asthma. *Lancet* 1991; 338: 1331-1332.
7. Giuntini CG, Paggiaro PL. Present state of the controversy about regular inhaled β -agonists in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 673-678.
8. O'Byrne PM, Kerstjens HAM. Inhaled β_2 -agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1996; 335: 886-888.
9. McFadden ER, Warren EL. Observations on asthma mortality. *Ann Intern Med* 1997; 127: 142-147.
10. Barrett TE, Strom BL. Inhaled beta-adrenergic receptor agonists in asthma: more harm than good? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 574-577.
11. Nelson HS, Szeffler SJ, Martin RJ. Regular inhaled beta-adrenergic agonists in the treatment of bronchial asthma: beneficial or detrimental? *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 249-250.
12. American Academy of Allergy and Immunology. Inhaled β_2 -adrenergic agonists in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 1234-1236.
13. Ziment I. Beta-adrenergic agonist toxicity: less of a problem, more of a perception. *Chest* 1993; 103: 1591-1597.
14. Devoy MAB, Fuller RW, Palmer JBD. Are there any detrimental effects of the use of inhaled long-acting β_2 -agonists in the treatment of asthma? *Chest* 1995; 107: 1116-1124.
15. Wanner A. Is the routine use of inhaled β -adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? *Yes Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 597-599.
16. MaFadden ER. Perspectives in β_2 -agonists therapy: vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 641-650.
17. AAAAI. Committee on Drugs. Safety and appropriate use of salmeterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 475-480.
18. Ernst P. Long acting β_2 agonists and the risk of life threatening asthma. *Thorax* 1998; 53: 1-2.
19. Faurshou 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: 1885-1890.
20. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
21. Crane J, Flatt A, Jackson R, Bell M, Pearce N, Burgess C, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; i: 917-922.
22. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RL, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-506.
23. Burrows B, Lebowitz MD. The β -agonist dilemma. *N Engl J Med* 1992; 326: 560-561.
24. Staudinger HW, Haas JF. β -agonists and death from asthma. (Letter). *N Engl J Med* 1992; 327: 355.
25. Gottlieb DJ, Celli BR. β -agonists and death from asthma. (Letter). *N Engl J Med* 1992; 327: 355.
26. Pearce N, Crane J, Burgess C, Beasley R. β -agonists and death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 355-356.
27. Ernst P, Habbick B, Suissa S, Hemmelgorn B, Cockcroft D, Buist AS, et al. Is the association between inhaled beta-agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 75-79.
28. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz IR, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-610.
29. Mullen ML, Mullen B, Carey M. The association between β -agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270: 1842-1845.
30. Suissa S, Blair L, Ernst P. Patterns of increasing β -agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1602-1609.
31. Rea HH, Garrett JE, Lanes SF, Birmann BM, Kolbe J. The association between asthma drugs and severe life-threatening attacks. *Chest* 1996; 110: 1446-1451.
32. Sly RM. Changing asthma mortality and sales of inhaled bronchodilators and anti-asthmatic drugs. *Ann Allergy* 1994; 73: 439-443.
33. Williams C, Crossland L, Finnerty J, Crane J, Holgate S, Pearce N, et al. Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma. *Thorax* 1998; 53: 7-13.

34. Lanes SF, Lanza LL, Wentworth ChE. Risk of emergency care, hospitalization, and ICU stays for acute asthma among recipients of salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 857-861.
35. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonists treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-1396.
36. Van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CLA, Folgering H, Verbeek ALM, van der Hangen HJM, et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *Br Med J* 1991; 303: 1426-1431.
37. De Jong JW, Teegs JP, Postma DS, van der Mark JW, Koeter GH, de Monchy JGR. Nedocromil sodium versus albuterol in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 91-97.
38. Chapman KR, Kesten S, Szalai JP. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994; 343: 1379-1382.
39. Apter AJ, Reisine ST, Willard A, Clive J, Wells M, Metersky M, et al. The effect of inhaled albuterol in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 285-301.
40. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 1996; 335: 841-847.
41. Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost ChD, Crompton GK, Barnes PJ, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1675-1679.
42. Harrison TW, Osborne J, Wilding PJ, Tattersfield AE. Randomised placebo controlled trial of β agonist dose reduction in asthma. *Thorax* 1999; 54: 98-102.
43. Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JBD. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 148-153.
44. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, Morris RJ, Ratner P, Rennard SI. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with salbuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994; 271: 1412-1416.
45. Jones KP. Salmeterol xinafoate in the treatment of mild to moderate asthma in primary care. *Thorax* 1994; 49: 971-975.
46. Simons FER, and the Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-1665.
47. Von Berg A, de Blic J, La Rosa M, Kand PH, Moorat A. A comparison of regular salmeterol vs as required salbutamol therapy in asthmatic children. *Respir Med* 1998; 92: 292-299.
48. Kemp JP, De Graff AC, Pearlman DS, Wong Y, Arledge TE, Welch MB, et al. A 1-year study of salmeterol powder on pulmonary function and hyperresponsiveness to methacholine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1189-1197.
49. Rosenthal RR, Busse WW, Kemp JP, Baker JW, Kalberg Ch, Emmett A, et al. Effect of long-term salmeterol therapy compared with as-needed albuterol use on airway hyperresponsiveness. *Chest* 1999; 116: 595-602.
50. Wilding P, Clark M, Coon JT, Lewis S, Rushton L, Bennett J, et al. Effect of long term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study. *Br Med J* 1997; 314: 1441-1446.
51. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kolberg Ch, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 463-470.
52. Nathan RA, Pinna JL, Schwartz HJ, Grossman J, Yancey SM, Emmett AH, et al. A six-month, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of salmeterol or beclomethasone for persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 521-529.
53. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988; 1: 554-557.
54. Kraan J, Koeter GH, Mark JW, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 628-636.
55. Wahedna I, Wong CS, Wisniewski AFZ, Pavord ID, Tattersfield AE. Asthma control during and after cessation of regular beta-agonist treatment. *Am Respir Dis* 1993; 148: 707-712.
56. Van Schayck CP, Granfsma SJ, Visch MB, Dompeling E, van Weel C, van Herwaarden CLA. Increased bronchial hyperresponsiveness after inhaling salbutamol during 1 year is not caused by subsensitization to salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 793-800.
57. Van Schayck CP, van Herwaarden CLA. Do bronchodilators adversely affect the prognosis of bronchial hyperresponsiveness? *Thorax* 1993; 48: 470-473.
58. Wong AG, O'Shaughnessy AD, Walker GM, Sears MR. Effects of long-acting and short-acting β -agonists on methacholine dose-response curves in asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 330-336.
59. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1198-1203.
60. Booth H, Fishwick K, Harkawat R, Devereux G, Hendrick DJ, Walters EH. Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting β_2 agonist salmeterol in mild to moderate asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 1121-1124.
61. Meijer GG, Postma DS, Mulder PGH, van Aalderen MC. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1887-1892.
62. Yates DH, Sussman HS, Show MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1170-1174.
63. Verberne AAPH, Hop WCJ, Creyghton FBM, van Rooij RWG, van den Berg M, de Jongste JC, et al. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 938-946.
64. Boothman-Burrell D, Jones D, Herbison GP, Taylor DR. The effect of regular salbutamol on lung function and bronchial hyperresponsiveness in normal subjects and nonasthmatic atopic subjects with allergic rhinitis. *Chest* 1997; 112: 12-18.
65. Bhagat R, Kalra S, Swystun VA, Cockcroft DW. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1995; 108: 1235-1239.
66. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-

- acting inhaled β_2 -agonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1603-1607.
67. Booth H, Bish R, Walters J, Whitehead F, Walters EH. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated asthmatic subjects. *Thorax* 1996; 51: 1100-1104.
68. Boulet LP, Cartier A, Milot J, Cote J, Malo JL, Laviolette M. Tolerance to the protective effects of salmeterol on methacholine-induced bronchoconstriction: influence of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1998; 11: 1091-1097.
69. Cheung D, Wever AMJ, de Goeij JA, de Graaff CS, Steen H, Sterk PJ. Effects of theophylline on tolerance to the bronchoprotective actions of salmeterol in asthmatics in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 792-796.
70. Lipworth BJ, Aziz I. A high dose of albuterol does not overcome bronchoprotective subsensitivity in asthmatic subjects receiving regular salmeterol or formoterol. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 88-92.
71. Drotar DE, Davis EE, Cockcroft DW. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol 12 hours after starting twice daily treatment. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998; 80: 31-34.
72. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1204-1208.
73. Aziz I, Tan KS, Hall IP, Devlin MM, Lipworth BJ. Subsensitivity to bronchoprotection against adenosine monophosphate challenge following regular once-daily formoterol. *Eur Respir J* 1998; 12: 580-584.
74. Inman MD, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled salbuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 65-69.
75. Simons FE, Gerstner TV, Cheung MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655-659.
76. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Cinfo R, Novak R, McFadden ER. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 141-146.
77. Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995; 346: 201-206.
78. Lipworth BJ, Aziz I. Bronchodilator response to albuterol after regular formoterol and effects of acute corticosteroid administration. *Chest* 2000; 117: 156-162.
79. Hancox RJ, Aldridge RE, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, Mc Lachlan CR, et al. Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1999; 14: 283-287.
80. Grove A, Lipworth BJ. Effects of prior treatment with salmeterol and formoterol on airway and systemic β_2 responses to fenoterol. *Thorax* 1996; 51: 585-589.
81. Longley SJ, Masterson CM, Batty EP, Woodcock A. Bronchodilator response to salbutamol after chronic dosing with salmeterol or placebo. *Eur Respir J* 1998; 11: 1081-1085.
82. Nelson HS, Berkowitz RB, Tinkelman DA, Emmett AH, Rickard KA, Yancey SW. Lack of subsensitivity to salbuterol after treatment with salmeterol in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1556-1561.
83. Lötvall J, Lunde H, Ullman A, Törnqvist H, Svedmyr N. Twelve months treatment with inhaled salmeterol in asthmatic patients. Effects on β_2 -receptor function and inflammatory cells. *Allergy* 1992; 47: 477-483.
84. Larsson K, Martinsson A, Hjemdahl P. Influence of beta-adrenergic receptor function during terbutaline treatment on allergen sensitivity and bronchodilator response to terbutaline in asthmatic subjects. *Chest* 1992; 101: 953-960.
85. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342: 833-837.
86. Cockcroft DW, O'Byrne PM, Swystun VA, Bhagat R. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 44-49.
87. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose-response. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 47-52.
88. Cockcroft DW, Swystun VA, Bhagat R. Interaction of inhaled β_2 agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1485-1489.
89. Cockcroft DW, Swystun VA, Kalra S, Bhagat R. Salmeterol and airway response to allergen. *Can Respir J* 1997; 4: 37-40.
90. Giannini D, Carletti A, Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1996; 110: 1452-1457.
91. Giannini D, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Vagaggini B, Testi R, et al. Inhaled beclomethasone dipropionate reverts tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1999; 115: 629-634.
92. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, Cockcroft DW, O'Byrne PM. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1738-1745.
93. Swystun VA, Gordon JR, Davis EB, Zhang X, Cockcroft DW. Mast cell tryptase release and asthmatic responses to allergen increase with regular use of salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 57-64.
94. Wang ZL, Walker BAM, Weir TD, Yarema MC, Roberts CR, Okazawa M, et al. Effect of chronic antigen and β_2 agonist exposure on airway remodelling in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2097-2104.
95. Lichtenstein LM, Margolis S. Histamine release in vitro: inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science* 1968; 161: 902-903.
96. Page CP. One explanation of the asthma paradox: inhibition of natural anti-inflammatory mechanism by β_2 -agonists. *Lancet* 1991; 337: 717-720.
97. Reihans E, Innis M, MacIntyren N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 334-339.
98. Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between β_2 -adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 995-999.
99. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Frickson R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100: 3184-3188.

100. Hancox RJ, Sears MR, Taylor DR. Polymorphism of the β_2 -adrenoceptor and the response to long-term β_2 -agonist therapy in asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 589-593.
101. Aziz I, Hall P, McFarlane LC, Lipworth BJ. β_2 -adrenoceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 337-341.
102. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchili VM, et al. The effect of polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of salbuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
103. Lipworth BJ, Dempsey OJ, Aziz I. Functional antagonism with formoterol and salmeterol in asthmatic patients expressing the homozygous glycine-16 β_2 -adrenoceptor polymorphism. *Chest* 2000; 118: 321-328.
104. Holloway JW, Dunbar PR, Riley GA, Sawyer GM, Fitzharris PF, Pearce N, et al. Association of β_2 -adrenergic receptor polymorphism with severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1097-1103.
105. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yanmdava ChN, Hancox RJ, Toen GI. Asthma exacerbations during long term β agonist use: influence of β_2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55: 762-767.