

Fármacos betaagonistas en el tratamiento del asma bronquial

S.A. Quadrelli, A.J. Roncoroni y D.M. Pinna

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. Universidad de Buenos Aires.

En la década de los sesenta los fármacos betaagonistas eran el principal tratamiento del asma bronquial. Con el advenimiento del concepto del asma como una enfermedad inflamatoria el foco del tratamiento se trasladó a controlar o prevenir la inflamación, y los corticoides inhalados se convirtieron en la base del tratamiento. La ausencia de efecto antiinflamatorio, su acción sólo sintomática, la necesidad de administración frecuente, y más tarde la sospecha de posibles efectos desfavorables sobre la evolución del asma, desplazaron a los agentes betaagonistas a una segunda línea. La mayor parte de las guías de tratamiento en esta década recomendaron entonces la administración de corticoides inhalados en dosis crecientes hasta el control de los síntomas y limitaron el uso de betaagonistas al tratamiento de las exacerbaciones agudas o como complemento de altas dosis de corticoides inhalados si éstas no obtenían un control adecuado¹⁻⁴. Algunos grupos llegaron a cuestionar cualquier tipo de administración regular de betaagonistas, creyendo que tenían efectos adversos o empeoraban el control del asma, aunque esta posición no fue compartida por la mayoría de los investigadores^{5,6}. La estrategia del tratamiento parecía claramente definida: corticoides inhalados en dosis bajas y betaagonistas a demanda como primera etapa, incremento de la dosis de corticoides inhalados hasta valores altos si fuera necesario (> 2.000 µg/día), agregado de betaagonistas en forma regular cuando eran requeridos corticoides inhalados en dosis mayores a 1.200-1.500 µg/día.

Varios factores obligan ahora a discutir esta estrategia: la preocupación por los efectos adversos de dosis altas de corticoides inhalados administrados prolongadamente, la aparición en el mercado de betaagonistas de acción prolongada y la redefinición de la manera de medir la efectividad de los tratamientos en los pacientes con asma crónica.

El objetivo del tratamiento del asma es mantener al paciente libre de síntomas, mejorar los valores espiro-

métricos o de pico flujo espiratorio (PEF)) y prevenir la aparición de exacerbaciones y/o el deterioro de la función pulmonar. Sin embargo, en la mayor parte de los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de fármacos estos dos últimos elementos se analizan con poca frecuencia, sobre todo en estudios de corta duración. Ciertas variables son particularmente insensibles para medir la eficacia comparativa de diferentes tratamientos, en especial los síntomas y las pruebas de función pulmonar. Así, las diferencias de diseño entre los múltiples estudios, que analizan variables de muy diferente sensibilidad (solamente FEV₁ o PEF, síntomas, hiperreactividad bronquial, cantidad de exacerbaciones, indicadores invasivos o no invasivos de inflamación de la vía aérea), han producido resultados diferentes y dificultan ofrecer respuestas definitivas a la eficacia relativa de los distintos fármacos utilizados. La definición de qué es exactamente lo que se persigue con el tratamiento (mero control de los síntomas o disminución de las exacerbaciones y preservación de la función pulmonar) es fundamental para definir la estrategia terapéutica.

En función de esta perspectiva, el papel de los agentes betaagonistas plantea varios interrogantes: *a)* ¿son los fármacos de elección en el tratamiento de las exacerbaciones); *b)* en el asma crónica: ¿son los de acción prolongada superiores a los de corta duración; *c)* ¿tienen acción antiinflamatoria?; *d)* ¿su uso prolongado produce efectos adversos importantes); *e)* ¿cuál es su papel en el tratamiento del asma crónica, y *f)* ¿hay diferencias entre los distintos betaagonistas de acción prolongada?

Fármacos betaagonistas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas

En asmáticos con obstrucción bronquial aguda grave (FEV₁: 20-30% del teórico) los broncodilatadores (BD) beta-2-adrenérgicos (β₂) son la única terapéutica capaz de disminuir la obstrucción con la velocidad necesaria para evitar la progresión que puede resultar en la muerte súbita por asfixia. Por otra parte, el mantenimiento de la obstrucción puede llevar a la fatiga muscular respiratoria con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica. Mientras el uso de los β₂ como primera línea de tratamiento en la crisis no se discute, son motivo de contro-

Correspondencia: Dra. S.A. Quadrelli.
Combatientes de Malvinas, 3.150. 1427 Buenos Aires.
Correo electrónico: silviaq@sattink.com.
(Arch. Broncomeumol 2000; 36: 471-484)

versia la dosis adecuada y la técnica de administración: nebulización continua o intermitente de β_2 frente a inhalador de dosis media (IDDM), ya sea directamente o con interposición de una cámara espaciadora. La otra controversia se refiere a la necesidad o conveniencia de la adición de teofilina y corticoides por vía sistémica.

En Argentina, es universal la ausencia de IDM en las salas de emergencia y, por tanto, el uso imperativo de nebulización. Se aducen diversas razones para mantener el uso de nebulización:

1. Cuando el FEV_1 es menor de IL no se obtendrían un volumen y un flujo adecuados durante la maniobra inspiratoria necesaria para el IDM. Este concepto ignora la mecánica de la obstrucción intratorácica de la vía aérea, durante la cual la comprensión dinámica proximal al punto de igual presión ocasiona la caída predominante del flujo espiratorio (pero no inspiratorio), debido a que la obstrucción bronquial proximal provoca la migración espiratoria del segmento limitante a la zona de bronquios colapsables. Midiendo el FIV_1 en los pacientes obstruidos se observan valores alrededor del doble de los del FEV_1 , lo que permitiría una maniobra inspiratoria adecuada. Además, el uso de cámaras espaciadoras anula esta objeción, dado que la respiración minimiza el colapso bronquial espiratorio.

2. La broncodilatación obtenida con nebulización sería mayor. Esto obviamente no es cierto si se comparan las dosis habitualmente usadas de una y otra forma de administración: IDM 2 inhalaciones (0,2 mg de salbutamol) frente a nebulización: 1 ml de la solución al 5% (5 mg de salbutamol).

3. Se economiza tiempo, pues la enfermera prepara la solución a nebulizar y deja al paciente su ejecución sin supervisión.

Dado que las supuestas desventajas del IDM no parecen sostenibles: ¿cuáles son las objeciones al uso de nebulizaciones?: a) la cantidad de fármacos suministrados es muy variable. En un estudio de los equipos más comunes en los EE.UU. se halló una variabilidad entre 57 y 129%, en el volumen suministrado por distintas ampollas del mismo modelo, en la emisión de gotas visibles que quedarán en la faringe y en la mediana del diámetro aerodinámico (desde 1 a 6 μm)⁷. Esto se atribuye al diámetro variable del orificio "del jet". Si bien algunos estudios estimaron el depósito pulmonar de la nebulización en el 8-10% de la dosis total⁸ no es posible extrapolar sus resultados a la práctica diaria, ya que éstos se realizaron mediante aparatos con flujo y formato controlados con una mediana del diámetro aerodinámico (MDA) estabilizada en 2 μm . Otro elemento a tener en cuenta es la escasa proporción de un fármaco que llega a la mucosa bronquial ya que siendo la nebulización continua a lo largo del ciclo inspiratorio, para un cociente Ti/T_{tot} de alrededor de 0,4 en normales (y aún menor en los asmáticos), al menos el 60% del material se desperdicia; b) el control de enfermería es improbable, dado que el tiempo de nebulización no es menor de 10 min (o permanente en la operación continua), y c) la ampolla se contamina fácilmente.

Frente a esto el IDM tiene la ventaja de ser personal, portátil, no contaminable y con un depósito pulmonar bastante estable del 15 al 20%^{9,10}. Actualmente la adición de cámaras espaciadoras soluciona el defecto de coordinación mano-inhalación y la supervisión de enfermería requiere menos de 1 min por inhalación.

Cuando el IDM y la nebulización se compararon en el asma leve, para obtener el mismo efecto broncoprotector (incremento de la PC_{20} para histamina) se requirió mayor dosis de salbutamol en nebulización (relación 1/2,8)¹¹. En cuanto al asma agudo severo para obtener la misma mejoría del FEV_1 se requirieron dosis seis veces mayores cuando eran aplicadas por nebulización¹². El 90% de los enfermos alcanzó broncodilatación máxima con 1,2 mg por IDM o 7,5 mg por nebulización. Rodrigo et al¹³ obtuvieron en pacientes con FEV_1 medio de 0,9 l (30%) un incremento promedio de 0,79 l postsalbutamol con una relación nebulización/IDM con cámara espaciadora de 2/1.

Lipworth et al¹⁴ que demostraron una relación lineal entre el efecto broncodilatador y el logaritmo de la dosis (entre 0,1 y 4 mg de salbutamol), que llevó a ensayar la nebulización continua de β_2 . En pacientes con un FEV_1 medio del 30%, Link et al¹⁵ obtuvieron un incremento de 36,8% sobre el valor basal usando 0,4 mg/kg/h de salbutamol durante 4 h por nebulización (total: 96 mg). Es posible que tales dosis acumulativas alcancen un *plateau* de respuesta broncodilatadora más allá del cual sólo aumentan los efectos indeseables. Con IDM y cámara espaciadora se puede obtener una mejoría similar en el FEV_1 (del 23 al 44% del teórico) con dosis menores de salbutamol (0,4 mg cada 10 min por 3 h: total 7,2 mg), lo que implica ausencia de cambios asociados en el espacio QT del ECG y descenso del potasio plasmático de sólo 0,24 mEq/l¹⁶.

En conclusión, es recomendable utilizar en la sala de emergencia β_2 por IDM + cámara espaciadora en el asma aguda grave en dosis de 0,4 mg cada 10 min, monitorizando el PEF hasta obtener la broncodilatación máxima. Esta elevada dosis se hace necesaria dada la tolerancia a β_2 parciales de baja eficacia provocada por la desensibilización homóloga (exposición reiterada a β_2) y heteróloga (acumulación de mediadores) a β_2 . Ninguna otra cosa que el prejuicio puede explicar la alarma generada en médicos y pacientes cuando se indican 10 *puffs* (1 mg) por IDM, mientras que no se vacila en indicar 5 mg por nebulización.

Respecto a la necesidad de tratamientos asociados a los β_2 , el uso rutinario de teofilina no es recomendado en el asma aguda³. Recientemente¹⁷ el uso de salbutamol más teofilina en asma aguda no demostró tener mejores resultados que salbutamol más placebo, asociado a una mayor incidencia de efectos adversos en el grupo que recibía teofilina. En forma similar no hay evidencia¹⁸ de cambios favorables en la evolución de pacientes con asma aguda tratados con salbutamol por IDM con cámara espaciadora en dosis de 0,4 mg cada 10 min cuando se agregan corticoides. Es posible entonces aconsejar que si se observa una respuesta favorable en la primera hora (es decir, tras recibir 3 mg de salbutamol

mol), el agregado de corticoides no es indispensable y podría reservarse para aquellos pacientes sin respuesta adecuada inmediata.

Betaagonistas de corta duración frente a betaagonistas de acción prolongada

Varios ensayos han comparado salmeterol (SM) y salbutamol (200 o 400 µg cuatro veces al día), demostrando mayor efectividad del SM para el control de los síntomas y del PEF y para disminuir el uso de medicación de rescate. Recientemente se ha determinado que la equivalencia de dosis salmeterol-salbutamol es de 1:4¹⁹. La mayor eficacia del SM 50 µg dos veces al día ha sido referida en el corto, mediano y largo plazo¹⁸⁻²². Ullman et al²³ estudiaron a 12 pacientes durante 2 semanas demostrando un incremento significativamente mayor del FEV₁ después del salmeterol, mientras que Lai et al²⁴ mostraron un mejor PEF matinal, menos síntomas diurnos y nocturnos y la disminución de la medicación de rescate con SM respecto del salbutamol.

En estudios más prolongados (4-12 semanas) se obtuvieron resultados similares²⁵⁻²⁹ y 2 estudios confirmaron el mantenimiento de estas diferencias en el largo plazo. Britton et al³⁰ demostraron en 667 pacientes con asma moderada que durante los primeros 3 meses tanto el PEF matinal como nocturno fueron significativamente más altos con SM que con salbutamol, mientras que la variación del PEF, los síntomas diurnos y nocturnos, el uso de medicación de rescate y la presencia de exacerbaciones fueron significativamente menores durante el tratamiento con SM. El mismo grupo³¹ comunicó iguales hallazgos utilizando dispositivos de polvo seco durante 12 meses. Finalmente, un estudio, que incluyó a 25.180 pacientes durante un año tratados con salbutamol o SM, demostró un mejor control en el grupo de SM³².

La mayor efectividad del salmeterol ha sido demostrada también para indicadores menos habituales como la evaluación de calidad de vida²⁶. En 140 adultos con asma de moderada a severa, la calidad de vida fue evaluada como mejor durante el tratamiento con SM comparado al placebo o al salbutamol. Las diferencias fueron estadística y clínicamente significativas. La mayor efectividad de SM se mantiene en pacientes que utilizan corticoides sistémicos³⁰ o corticoides inhalados^{25,28}.

Varios estudios compararon formoterol (FM) con betaagonistas de corta duración en el corto, medio y largo plazo. El efecto del FM sobre el FEV₁ es tan efectivo como el del salbutamol, pero más prolongado^{33,34}, al igual que el efecto protector contra la broncoconstricción inducida por metacolina (la protección de FM 12 y 24 µg a las 12 h fue equivalente a la de salbutamol a las 3 h)^{35,36}.

En ensayos clínicos de mediana duración la administración de FM 24 µg dos veces al día durante 4 semanas³⁷ o 12 µg dos veces al día durante 12 semanas³⁸ produjo un FEV₁ matinal mayor que salbutamol alcanzando la mayor diferencia a la octava semana. Las variaciones diurnas del PEF, el número de episodios, las alteraciones del sueño y el uso de medicación de rescate

fueron significativamente menores con FM. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios con mayor número de pacientes y administración prolongada^{39,40} en uno de los cuales el 91% de los pacientes en el grupo de FM deseó continuar recibiendo el mismo fármaco frente al 79% en el grupo de salbutamol.

Por lo mencionado parece demostrado que en el uso crónico, los betaagonistas de acción prolongada son superiores a los de corta duración y que, de decidirse la administración regular de betaagonistas, son preferibles a los betaagonistas tradicionales.

¿Tienen los betaagonistas acción antiinflamatoria?

El mejor argumento para avalar el uso prolongado y regular de cualquier fármaco en el tratamiento del asma es que posea acción antiinflamatoria. Se ha adjudicado actividad anti y proinflamatoria a los betaagonistas. Varios estudios *in vitro* han demostrado la acción antiinflamatoria de SM y FM a través de la inhibición de la activación y degranulación de los mastocitos con disminución de la liberación de histamina inducida inmunológicamente^{41,42}, de la extravasación de proteínas plasmáticas⁴³⁻⁴⁹, de la inhibición de la infiltración de la vía aérea por neutrófilos y eosinófilos^{44,46} y de la inhibición de la liberación de mediadores por parte de los macrófagos de la vía aérea⁵⁰. La mayor parte de estos efectos son compartidos por el salbutamol, siendo su principal diferencia la duración de acción⁴¹⁻⁴⁵. Sin embargo, pese a la abundante información que documenta la acción antiinflamatoria de los betaagonistas, los efectos clínicos no han sido los mismos. Algunos estudios, con escaso número de pacientes y de corta duración, han demostrado efecto antiinflamatorio parcial²⁰⁻⁵¹. Sin embargo, la mayor parte de los estudios no ha demostrado una acción antiinflamatoria clínicamente detectable. En pacientes que recibían corticoides inhalados, la administración de SM durante 8 semanas no produjo cambios en la celularidad del BAL ni en los porcentajes de linfocitos CD4 y CD8 o la proporción de linfocitos que expresan HLA-DR^{52,53}, y aunque previno la respuesta asmática temprana y tardía, después de la exposición a un alérgeno no tuvo ningún efecto sobre la celularidad del esputo⁵⁴ ni sobre los valores de óxido nítrico exhalado⁵⁵ (fig. 1). Igual falta de efecto antiinflamatorio ha sido referida en otros estudios clínicos tanto para SM^{56,57} como para FM⁵⁸.

Hasta el momento no hay evidencia clínica que sugiera la actividad pro ni antiinflamatoria de los betaagonistas de corta o larga duración.

¿La administración prolongada de betaagonistas produce efectos adversos importantes?

Desde comienzos de la década de los noventa comenzó a cuestionarse la seguridad del uso de betaagonistas en forma regular basándose en dos argumentos: el desarrollo de tolerancia (con disminución de la acción y peor control del asma)^{5,6} y el aumento de mortalidad por toxicidad cardiovascular^{59,60}. La discusión sobre el desarrollo de tolerancia a los betaagonistas de acción corta

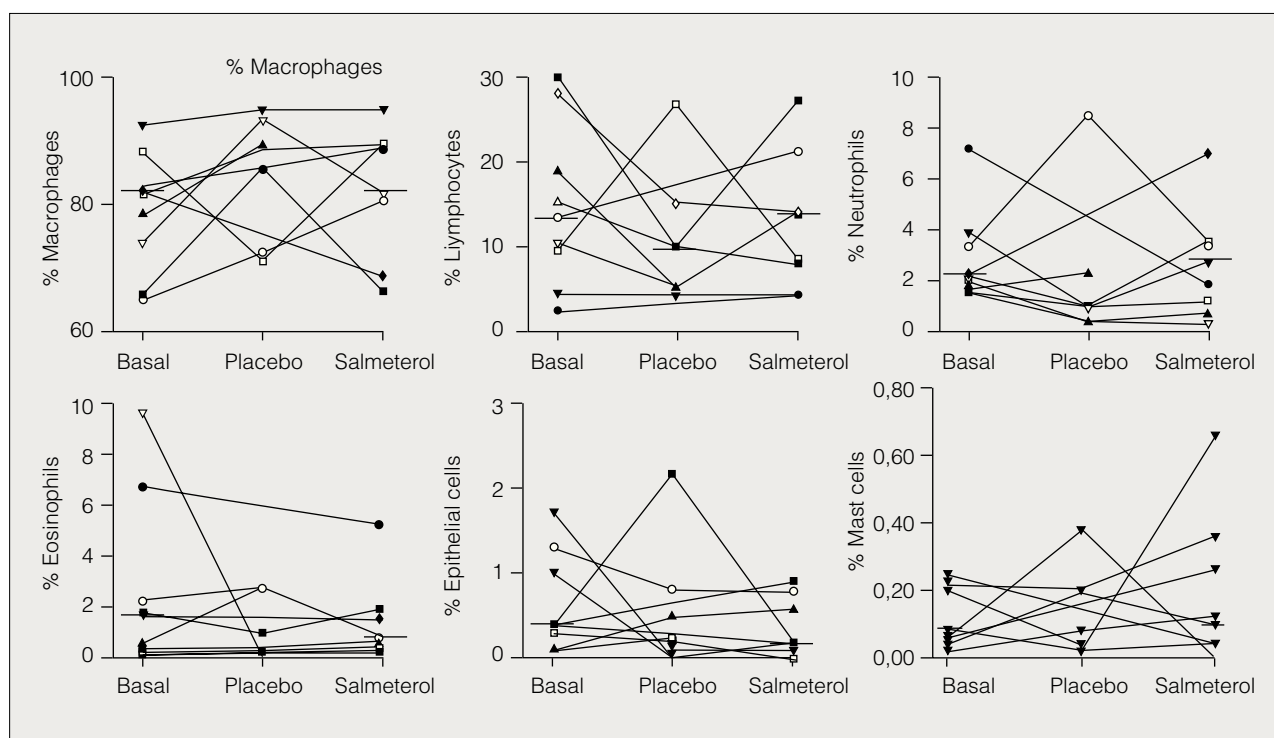


Fig. 1. La celularidad del BAL no se modifica después de la administración de salmeterol. (Reproducida con permiso de Gardiner PV et al. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1006-1011⁵³.)

y la potencial importancia de la misma ha sido prolongada. No parece que la tolerancia demostrada tenga relevancia clínica, ya que es escasa, se estabiliza tempranamente y es revertida por esteroides⁶¹⁻⁶⁹. De la misma manera podría existir que para los betaagonistas de corta duración existe una débil sospecha de la asociación entre su uso regular y el aumento de la mortalidad^{59,60}, pero no puede sostenerse que dicha asociación sea causa-efecto. Los efectos desfavorables sobre la evolución del asma son inconstantes y no tienen magnitud clínicamente relevante^{68,69-71}. El argumento de que los betaagonistas de acción corta han causado un aumento de la mortalidad es débil. El fenoterol puede haberse asociado con más frecuencia a las muertes por asma debido a que ha sido utilizado con más frecuencia en pacientes con asma inestable. Un estudio canadiense que sugiere mayor mortalidad con fenoterol no se contradice con los hallazgos negativos de otros muchos estudios. La evidencia aportada para sostener un incremento del asma asociado al uso regular de betaagonistas de corta duración no es convincente debido a serios fallos de análisis, a los pequeños cambios fisiológicos observados y a la falta de confirmación de empeoramiento del control del asma en otros estudios^{72,73}.

Sin embargo, aceptando que en caso de decidir el uso regular de betaagonistas la opción actual deberían ser los de acción prolongada, esta discusión abierta debiera trasladarse a los betaagonistas de larga duración.

Varios estudios han explorado el desarrollo de tolerancia después del uso de SM. En aquellos estudios que evaluaron el mantenimiento de la actividad clínica del

SM no se demostró tolerancia⁷⁴. En un estudio cruzado doble ciego de 12 pacientes la administración de SM durante 2 semanas no produjo disminución de la acción broncodilatadora ni de la respuesta al salbutamol²³ que tampoco fue demostrada tras 12 meses⁷⁵. Si bien estos estudios evaluaron a un escaso número de pacientes sin grupo control, un ensayo que incluyó a 556 pacientes no evidenció una disminución en la efectividad del control del asma durante las 12 semanas del tratamiento con SM²⁵.

Pese a esta ausencia de tolerancia al efecto broncodilatador hay extensa evidencia del desarrollo de tolerancia al efecto broncoprotector frente a la provocación con metocolina, alérgenos o ejercicio. Se ha demostrado tolerancia al efecto broncoprotector agudo ante provocación con metacolina después de las primeras dos dosis de SM, que se observó dentro de las 12 h⁷⁶ y no difirió en pacientes que recibían corticoides inhalados⁷⁷⁻⁷⁹. La tolerancia no afectó a los valores basales de FEV₁ ni a la respuesta broncodilatadora post-SM, pero la broncoprotección del primer día (que requirió un aumento de 10 veces la concentración de metacolina para disminuir el FEV₁ un 20%) disminuyó notablemente a las 8 semanas de tratamiento⁸⁰. Sin embargo, analizada críticamente la relevancia clínica de estos hallazgos parece más relativa. En el estudio de Cheung et al⁸⁰, a pesar de la disminución del efecto broncoprotector, la PC₂₀ todavía se mantenía un 75% por encima de la basal durante toda la duración del estudio (56 días) (fig. 2), mientras que en los pacientes del ensayo canadiense⁷⁶ los valores de PC₂₀ se mantenían por encima de la línea de base

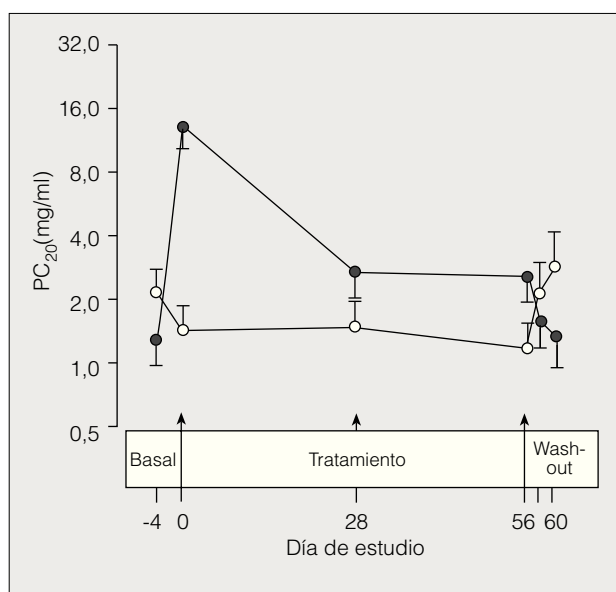


Fig. 2. Hiperreactividad a la metacolina (PC₂₀) al ingreso, una hora después de la inhalación de salmeterol (●) o placebo (○) al día 0, 28 y 56 y en un período de suspensión del fármaco. Se encontró disminución significativa en el efecto del salmeterol sobre la PC₂₀ después de 4 y 8 semanas de tratamiento. (Reproducida con permiso de Cheung D et al. Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1198-1203⁸¹.)

presalmeterol y un 90% de los pacientes todavía mostraban un incremento de la PC₂₀ tres veces o más respecto de la presalmeterol. El efecto broncoprotector del SM después del uso crónico alcanza un *plateau* que todavía produce una protección de una a dos duplicaciones de la dosis comparado con placebo hasta, por lo menos, un año después del comienzo de su administración⁸¹. Esto significa que la magnitud de esa disminución parcial de la broncoprotección no tiene valores de relevancia clínica. Podría considerarse que siendo el músculo la vía final común para la broncoconstricción, la preservación del efecto broncodilatador implicaría también la del efecto broncoprotector. Es probable que la regulación hacia abajo de los receptores β (tolerancia) alcance un nivel crítico precozmente que los haga insuficientes para el antagonismo competitivo frente a la elevada concentración local de mediadores. Ello implicaría que el número necesario para el secuestro de Ca²⁺ y broncodilatación es inferior al requerido para prevenir la liberación de Ca²⁺ y broncoconstricción (O'Byrne, comunicación personal). En cuanto al asma inducida por ejercicio la primera dosis de SM tuvo excelente efecto broncoprotector temprano (a la hora) y tardío (a las 6 y 9 h), pero la protección tardía se perdió después de 4 semanas de administración de SM^{82,83}. Sin embargo, estos datos son difíciles de interpretar, ya que incluyen a pocos pacientes, sólo con asma muy leve y en ambos estudios los pacientes asignados a placebo mejoraron a lo largo de su administración. Por otra parte, el diseño de estos ensayos no permitía verificar si los pacientes habían recibido realmente la medicación antes

del test de ejercicio ni controlaba variables críticas (como el contenido de agua inspirada o la temperatura ambiente) durante la realización del ejercicio. Similares resultados fueron obtenidos frente a la provocación con alergen⁸⁴. Es interesante señalar que el SM en forma regular lleva a la disminución del efecto broncoprotector del salbutamol frente a la provocación con metacolina, pero no frente a la provocación con adenosín monofosfato (AMP), sugiriendo la ausencia de regulación hacia abajo de los receptores betaadrenérgicos de los mastocitos frente a la terapéutica prolongada con SM⁸⁵.

En cuanto al FM, dos estudios han evaluado el desarrollo de tolerancia. En uno de ellos, la administración de FM 24 μ g dos veces al día durante 4 semanas produjo atenuación de la respuesta al fármaco⁸⁶. El mismo grupo evaluó luego a 16 pacientes (13 con corticoides inhalados) demostrando que la respuesta pico al FM era atenuada por la administración prolongada del mismo y demostrándose también disminución de la densidad de los receptores β_2 de los linfocitos⁸⁷ que fue rápidamente (3 h) revertida por la administración de corticoides sistémicos⁸⁸. El desarrollo de tolerancia al FM parece estar determinado por una expresión alterada del receptor betaadrenérgico en los pacientes con asma, siendo los homocigotos de tipo Gly-16 más propensos a la desensibilización a FM que los de tipo Arg 16^{89,90}.

En conclusión, el tratamiento regular con betaagonistas no provoca tolerancia importante al efecto BD, pero sí parece producir pérdida del efecto broncoprotector. La importancia clínica de este fenómeno es incierta. No parece haber diferencias entre betaagonistas y corta duración para producir regulación a la baja de receptores β_2 y subsensibilidad. La mayor tendencia a la subsensibilidad a los betaagonistas de acción prolongada quizá simplemente refleje la mayor duración de la ocupación del receptor y su consecuente regulación a la baja, y hay diferencias individuales que dependen del polimorfismo genético del receptor betaadrenérgico.

El desarrollo de tolerancia podría adquirir importancia clínica si atenuara considerablemente la respuesta a los betaagonistas de corta duración, creando una potencial refractariedad al tratamiento de una crisis. Los pacientes debieran ser advertidos de la necesidad de dosis mayores de betaagonistas de acción corta cuando están recibiendo SM o FM de forma regular y los corticoides sistémicos debieran administrarse rápidamente si la respuesta al salbutamol es subóptima. Con estas precauciones, la pérdida parcial del efecto broncoprotector parece no tener relevancia.

El segundo tema de preocupación es la potencial toxicidad cardiovascular y eventual aumento de la mortalidad asociado al uso prolongado. En el estudio de monitoreo de prescripción llevado a cabo en Gran Bretaña se evaluó a 15.407 pacientes que recibieron SM durante al menos un año. Si bien se detectaron cefaleas, temblor y palpitaciones no se detectaron efectos adversos mayores. A lo largo del estudio hubo 73 muertes por asma, 39 de esos pacientes estaban consumiendo SM en el último mes. El examen cuidadoso de esas muertes determinó que la mayoría podían adjudicarse a causas natu-

rales y sólo en cuatro la relación temporal con el uso de SM hacía imposible excluir definitivamente una relación causa-efecto⁹¹. De forma similar, el ensayo que comparó SM frente a salbutamol en tratamiento regular estudió a 25.180 pacientes que fueron asignados en forma aleatoria para recibir salbutamol o SM. La mortalidad y el número de admisiones hospitalarias fueron las esperadas. Se determinó un número mayor al esperado de episodios graves (incluyendo muertes) en los pacientes que registraban asma severa al inicio. Particularmente, el uso de más de dos envases de BD al mes estuvo asociado con la aparición de efectos adversos serios³². Estos dos estudios muestran una vez más que la edad avanzada y la severidad del asma son los factores que más contribuyen a la mortalidad del asma y que los fármacos administrados sólo son un reflejo de la gravedad de la enfermedad subyacente. Además, es necesario mencionar que la mortalidad por asma no aumentó ni en Suecia⁹² ni en Gran Bretaña⁹³ desde el comienzo del uso del SM.

En un estudio de 242 pacientes que recibieron FM 12 µg, dos veces al día durante un año, no se mostraron cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca⁹⁴, mientras que en un estudio multicéntrico que incluyó 852 pacientes no se comunicaron efectos adversos serios ni muertes⁹⁵.

En conclusión, los betaagonistas de acción corta han sido utilizados durante más de 30 años y los de larga duración durante 10 años; sin embargo, la controversia acerca de su seguridad ha surgido sólo esporádicamente^{96,97}. Ni los betaagonistas de corta duración ni los de acción prolongada han demostrado efectos adversos importantes que comprometan su uso. Si la función pulmonar y/o el control de la enfermedad se deterioran con el uso de betaagonistas tal efecto no habría pasado inadvertido. En los EE.UU. más de 10 millones de pacientes consumen decenas de millones de envases de betaagonistas al año. Si los efectos adversos fueran de la magnitud sugerida por los pocos estudios que sostienen sus riesgos^{5,6,60} la oportunidad de observar reacciones adversas sería muy alta. Con sólo un 5% de los pacientes en riesgo mostrando los efectos mencionados por esos estudios, cientos de miles de pacientes estarían afectados.

¿Cuál es el papel actual de los betaagonistas en el tratamiento del asma?

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

Dada la ausencia de acción antiinflamatoria los betaagonistas nunca serán un tratamiento adecuado como monofármaco y sólo podrán mejorar el manejo de la enfermedad en pacientes inadecuadamente controlados por dosis razonables de corticoides inhalados. De la definición de "adecuadamente controlados" y de cuál es la dosis "razonable" dependerá la elección del tratamiento regular con betaagonistas.

Dado que hemos señalado que los betaagonistas de acción prolongada tienen ventajas en el uso regular sobre los de acción corta, el análisis debería ceñirse a la utilidad potencial de los primeros.

La forma más común de "control inadecuado" es el paciente que pese a dosis consideradas suficientes de corticoides inhalados conserva síntomas diurnos y/o disminución de los valores espirométricos respecto a sus mejores valores. ¿Son capaces los betaagonistas de mejorar esta situación?

Varios estudios mostraron mejoría del FEV₁ matinal⁷⁵, aumento dependiente de la dosis del PEF diurno y nocturno, disminución de la variación del PEF y disminución de la medicación de rescate con el agregado de SM por períodos breves⁹⁸. Otros dos estudios confirmaron iguales resultados a las 4 semanas²⁸ y a los 6 meses de administración de SM⁹⁹. Resultados similares fueron obtenidos en niños¹⁰⁰ y adultos¹⁰¹ que recibían altas dosis de corticoides inhalados.

Respecto del FM, un estudio inicial había demostrado que 12 µg dos veces al día durante 12 meses aumentaban el porcentaje de pacientes que se evaluaban subjetivamente como "bien" o "muy bien" (32,4-68,1%) y aumentaba el FEV₁ un 33,7%¹⁰². Posteriormente, dos estudios controlados frente a placebo confirmaron esa tendencia inicial y al menos dos estudios paralelos con gran número de pacientes recibiendo corticoides inhalados demostraron mejor control de los síntomas diurnos, mayor PEF matinal y menor uso de medicación de rescate en los pacientes que recibían FM^{103,104}.

Una segunda forma de "control inadecuado", menos obvia y frecuente, se encuentra en aquellos pacientes que pese al control de los síntomas diurnos persisten con asma nocturna. Varios estudios han demostrado mejoría de los síntomas nocturnos, de la calidad del sueño y disminución del número de despertares asociados al uso de betaagonistas de acción prolongada^{21,22,30,54,105}. En dos estudios en asmáticos estables con asma nocturna los pacientes tratados con SM 50 y 100 µg dos veces al día mostraron mejor PEF nocturno, mejoría de la calidad del sueño, menos tiempo despiertos o con sueño superficial y más tiempo en sueño estadio 4^{105,106}. Resultados similares se obtuvieron con FM¹⁰⁷. La presencia de síntomas nocturnos fue por esta razón una de las primeras indicaciones sugeridas para los betaagonistas de acción prolongada. Cuando se comparan con la otra alternativa terapéutica, la teofilina de liberación prolongada, los resultados favorecen el uso de betaagonistas. El salmeterol tuvo éxito más frecuentemente que la teofilina (el 46 frente al 15%) y cinco veces menos adversos^{108,109}. La presencia de síntomas nocturnos, pese a una dosis suficiente de corticoides inhalados, es una indicación para el agregado de betaagonistas de acción prolongada.

Este efecto sobre el control de los síntomas se ve reflejado en aquellos estudios que evalúan el efecto sobre la calidad de vida^{26,109}. El cambio en los valores obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida después de 12 semanas de salmeterol fue significativamente mayor que con placebo más salbutamol a demanda¹¹⁰.

Otra forma, habitualmente "oculta", de control inadecuado es la presencia de hiperreactividad bronquial pese

al control de los síntomas y valores espirométricos normales. La misma habitualmente no es reconocida por el paciente y es difícil de identificar por el médico. La realización de tests de provocación es costosa, no está al alcance de todos los laboratorios de función pulmonar y no se justifica como método de control en la mayor parte de los pacientes. Estos pacientes pueden ser identificados por períodos breves (10-15 días) de control de flujo pico para detectar la variabilidad del mismo, o sospechados ante la presencia de broncospasmo inducido por ejercicio o alérgenos o la frecuente aparición de exacerbaciones. En algunos pacientes con antecedentes de episodios graves puede justificarse la titulación de la hiperreactividad bronquial por pruebas de histamina o metacolina. ¿Son los betaagonistas de acción prolongada efectivos para controlar este aumento de la hiperreactividad bronquial? Como ya se ha señalado no tienen efecto antiinflamatorio, aunque sí efecto broncoprotector contra el broncospasmo inducido por ejercicio^{111,112}, y estímulos directos e indirectos. El salmeterol ha demostrado un efecto broncoprotector contra la metacolina¹¹³, histamina¹¹⁴, aire frío¹¹⁵ e hiperventilación¹¹⁶, aunque de escasa magnitud. Resultados similares fueron obtenidos con FM¹¹⁷⁻¹¹⁸. Sin embargo: *a)* el efecto broncoprotector parece dependiente de una mera extensión del efecto broncodilatador y no de estabilización de las células, dado que la PD₂₀ para histamina se incrementó significativamente después de SM, pero no la PD₂₀ para AMP¹²⁰, y *b)* como ya se ha comentado la tolerancia a la broncoprotección parece frecuente, aunque clínicamente poco relevante. El tratamiento de la hiperreactividad bronquial es el aumento de la dosis de corticoides inhalados y los betaagonistas no deben considerarse un tratamiento suficiente, pudiendo incluso, al enmascarar los síntomas, ocultar la misma y disminuir

la alarma para el incremento de la dosis de antiinflamatorios.

Se desprende, entonces, que los betaagonistas suministrados en forma regular son una opción razonable para los pacientes sin adecuado control de síntomas, diurnos o nocturnos, pese al uso de una dosis razonable de corticoides inhalados. Pero: ¿cuál es una dosis “razonable” de corticoides inhalados? Ante la falta de control de los síntomas: ¿se debe aumentar la dosis de corticoides inhalados u optar por el agregado de betaagonistas?

En un estudio que incluyó a 429 asmáticos sintomáticos a pesar de 400 µg/día de beclometasona (BCM) se evaluó el efecto de agregar SM 100 µg frente al aumento aislado de la dosis de BCM a 1.000 µg/día durante 6 meses. El PEF matinal aumentó en ambos grupos, pero fue más alto en el grupo que recibía SM (diferencias 16-21 l/min; *p* < 0,05). No hubo diferencias en la variación diaria del PEF, los síntomas diurnos o nocturnos, el uso de medicación de rescate o la frecuencia de exacerbaciones¹²⁰. Woolcock et al evaluaron a 738 pacientes no controlados adecuadamente con budesonida 1.000 µg/día, que fueron asignados a 24 semanas de tratamiento en grupos paralelos doble ciego a la misma dosis de BCM con el agregado de 50 y 100 µg dos veces al día de SM o al aumento de la dosis de BCM a 2.000 µg/día. Ambos grupos bajo tratamiento con SM evidenciaron aumento del porcentaje de días libres y menor incidencia de síntomas nocturnos (fig. 3). En los que fue medida, la hiperreactividad bronquial no fue diferente y no hubo diferencia en la tasa de exacerbaciones¹²¹. Finalmente, en el estudio FACET (Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy), se evaluó a 852 pacientes en un ensayo de grupos paralelos durante un año asignados a budesonida en dosis bajas (200 µg/día) con y sin FM (12 µg/dos veces al día) y bu-

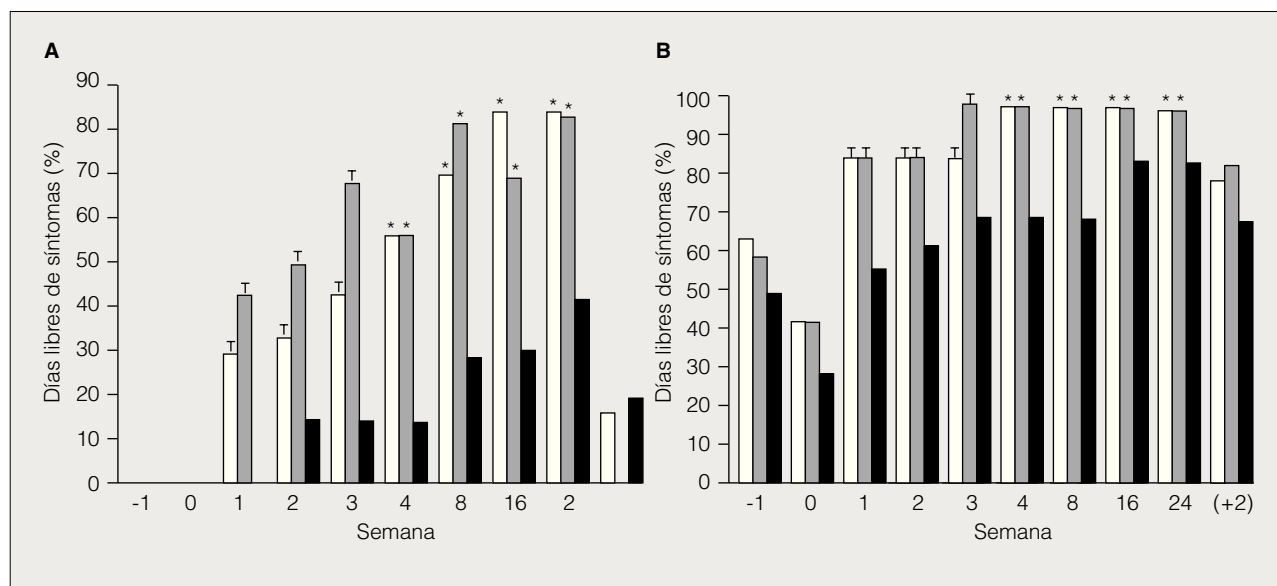


Fig. 3. Porcentaje medio de días (A) y noches (B) libres de síntomas antes, durante y después del tratamiento con salmeterol 50 µg dos veces al día y beclometasona 500 µg dos veces al día (□), salmeterol 100 µg dos veces al día y beclometasona 500 µg dos veces al día (▨) o beclometasona 1.000 µg dos veces al día (■). (Reproducido con permiso de Woolcock A et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 14811-488¹²³.)

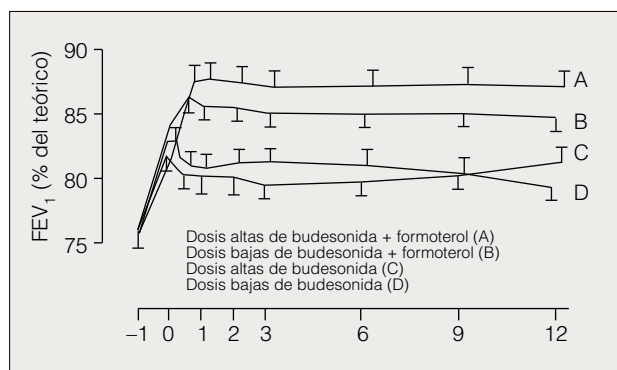


Fig. 4. Evolución del FEV₁ durante el estudio FACET. El FEV₁ se muestra como porcentaje del teórico durante la fase de suspensión de la medicación (área sombreada) y el período de tratamiento. Las barras indican las 2 desviaciones estándar. Durante el período inicial todos los pacientes recibieron budesonida 1.600 µg/día. Posteriormente fueron asignados a tratamiento dos veces al día con budesonida 100 µg, budesonida 100 µg + formoterol 12 µg, budesonida 400 µg o budesonida + 12 µg de formoterol. El mejor FEV₁ se obtuvo durante el tratamiento con dosis más altas de budesonida asociadas a formoterol. (Reproducida con permiso de Pauwels RA et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411⁹⁶.)

desonida en dosis altas (800 µg/día) con y sin FM (12 µg dos veces al día). Tanto el agregado de FM sin aumento de budesonida como el aumento de las dosis de budesonida sin FM disminuyeron la frecuencia de exacerbaciones graves (el 26% y el 49%) y leves (el 40% y el 37%), pero los mejores resultados fueron obtenidos con el aumento de las dosis de budesonida más el agregado de FM, lo que produjo una disminución de la frecuencia de exacerbaciones severas en el 63% y leves en el 62%⁹⁵ (fig. 4). Debe tenerse en cuenta que éste era un grupo muy particular de pacientes, en una etapa muy estable de su enfermedad ya que (por diseño del estudio) habían sido previamente "estabilizados" durante un período de 10 días de tratamiento con muy altas dosis de budesonida (1.600 µg/día). Las razones para este efecto de disminución de las exacerbaciones por agregado de FM son poco claras (ya que está claro que FM no tiene efecto antiinflamatorio), pero podrían simplemente reflejar un mayor depósito de budesonida en la vía aérea después de la inhalación de FM.

Los datos de estos estudios están en concordancia con la dificultad de encontrar dependencia de la dosis para los efectos de corticoides inhalados. Esto podría significar que el agregado de otro fármaco (con mecanismo diferente de acción) fuera mejor que el aumento de las dosis de corticoides inhalados. Sin embargo, debe tenerse presente que la mayor parte de los estudios que muestran curvas más o menos planas de dosis-respuesta para corticoides inhalados^{122,123} incluyen una población de asmáticos muy heterogénea que puede tener muy diferente conducta individual y que las curvas dosis-respuesta pueden a su vez diferir para las distintas variables que se utilicen para evaluar la efectividad terapéutica: dosis bajas pueden controlar los síntomas

tan efectivamente como dosis altas, pero pueden requerirse dosis más altas para conseguir otros efectos igualmente relevantes en el largo plazo, como modificar la celularidad más del esputo o disminuir la concentración de óxido nítrico exhalado¹²⁴. Es cada vez más evidente que el asma incluye grupos fisiopatológica, inmunológica y genéticamente muy diferentes que pueden constituir más bien un grupo de enfermedades que una única condición. Es muy probable que haya subgrupos de pacientes que responden mejor al aumento de corticoides inhalados que al agregado de otros fármacos.

Hasta el momento, el mejor fármaco para el tratamiento del asma son los corticoides inhalados. El control de la enfermedad es más importante que el control de los síntomas. Pese a algunos informes que señalan probables efectos sistémicos de los corticoides inhalados (reducción de la densidad ósea, aparición de cataratas subcapsulares, glaucoma, afinamiento de la piel), los resultados de la bibliografía son controvertidos, los efectos colaterales cuando aparecen sólo lo hacen en dosis mayores a 1.000 µg/día y no se ha podido determinar que tengan verdadera relevancia clínica. Hasta el momento sólo los corticoides garantizan el control de la inflamación y un buen número de pacientes responde al incremento de la dosis aun más allá de los 1.000 µg/día.

En función de esto, parece razonable: *a*) usar siempre como primera línea de tratamiento los corticoides inhalados; *b*) identificar a aquellos pacientes que (aun en ausencia de síntomas diurnos) tienen evidencias de inflamación bronquial persistente, ya sea por la presencia de asma nocturna, labilidad frente a estímulos provocadores, exacerbaciones frecuentes, variabilidad del flujo pico y/o la aplicación de métodos más precisos de diagnóstico, como la medición de la hiperreactividad bronquial o los indicadores no invasivos de inflamación de la mucosa bronquial; *c*) intentar el control de la inflamación con el aumento de corticoides inhalados; *d*) en pacientes con dosis superiores a los 1.000-1.200 µg/día de BCM o budesonida intentar el uso de betaagonistas de acción prolongada; *e*) verificar con todos los indicadores previos (y no solamente la espirometría o los síntomas) que este tratamiento es efectivo, y *f*) si no lo fuera, continuar aumentando la dosis de corticoides inhalados para detectar el subgrupo de pacientes que responderá a mayor dosis, es decir, individualizar el tratamiento. La clave del tratamiento del asma es su cumplimiento. Cuando más fáciles de utilizar sean los dispositivos de inhalación, menor la cantidad de inhalaciones y de fármacos utilizados y más económico el tratamiento mayor será la probabilidad que se cumpla. Por eso más allá de los resultados de los grandes ensayos terapéuticos, la verificación objetiva de los resultados de una variante particular de tratamiento en un paciente particular seguirá siendo el "arte" de cada médico.

Los betaagonistas de acción prolongada pueden beneficiar a muchos pacientes sintomáticos y/o inestables. La desventaja del agregado de un segundo aerosol, de su coste y de la necesidad de educar al paciente para su

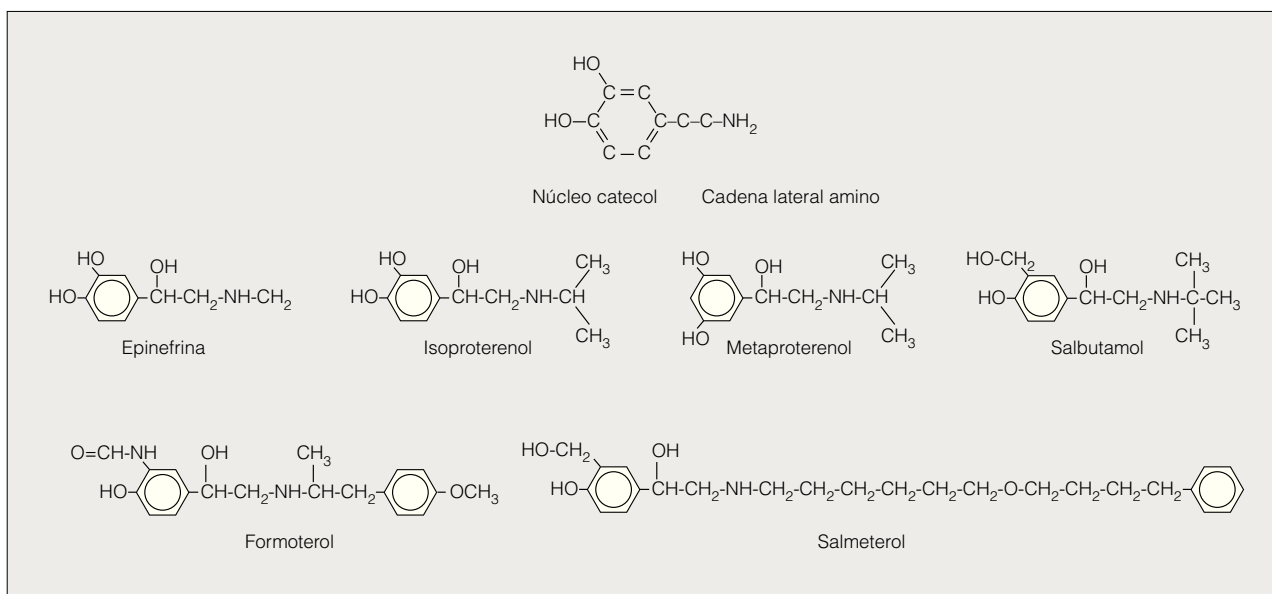


Fig. 5. Estructura de algunos betaagonistas representativos. En la parte superior se registra la estructura genética de las catecolaminas y se compara debajo la estructura de otros análogos. El incremento de los sustitutos amino (como en el isoproterenol) aumenta la actividad betaadrenérgica, disminuye la actividad alfaadrenérgica y aumenta la resistencia al metabolismo por la monoaminoxidasa (MAO); posteriores incrementos en los sustitutos amino aumentan la selectividad β . Las modificaciones en las OH en los anillo fenilo como en el metaproterenol o en el salbutamol incrementan la resistencia al metabolismo por la COMT y la sulfatación. Los fármacos con estas modificaciones tienen mayor duración de acción y son efectivos oralmente. El formoterol y el salmeterol tienen sustitutos amino muy largos que los hacen muy betaselectivos, hidrofóbicos y (por la resistencia a la COMT) resistentes al metabolismo. (Reproducida con permiso de Moore HR et al. Long-acting β -agonist in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095-1108¹³⁶.)

uso deberá balancearse en cada paciente con su mayor efectividad comparados con el aumento de la dosis de corticoides inhalados. Cuando se decida su utilización es importante advertir al paciente que no son la medicación adecuada ante un aumento de los síntomas en cuyo caso deberán utilizar betaagonistas de acción corta, probablemente en dosis más altas a las habituales. Insistir en el papel fundamental de los corticoides inhalados (ante la falta de beneficio inmediato obvio para los pacientes) es particularmente importante cuando se administran betaagonistas en forma regular. La educación, por tanto, sigue constituyendo un componente decisivo en el tratamiento de los asmáticos.

¿Existen ventajas de un betaagonista de larga duración sobre otro?

Salmeterol y formoterol comparten el efecto relajante directo sobre el músculo liso bronquial a través de la interacción con los receptores de la membrana celular. Esto produce la activación de la adenilciclase con generación de AMP cíclico (AMPC) y las consiguientes desfosforilación de la proteinasa y menor activación de la miosincinasa de cadena liviana. Aunque ésta es la base de su efecto terapéutico de primer orden se ha sugerido que ambos ejercen su acción broncoprotectora a que pueden deprimir marcadamente la liberación de leucotrienos e histamina desde los mastocitos del tejido pulmonar y disminuir la permeabilidad vascular inhibiendo probablemente la activación de fosfolipasa A2¹²⁷⁻¹²⁹.

A fin de conseguir el efecto máximo con la menor cantidad posible de efectos adversos, los betaagonistas cumplen con dos principios farmacodinámicos indispensables: a) suministro directo al órgano blanco por vía inhalatoria, y b) selectividad por el receptor. En el caso de los betaagonistas de acción prolongada se agrega la mayor duración de acción^{127,130,131}.

Basadas en la estructura de las catecolaminas endógenas, se desarrollaron diferentes estrategias de síntesis para obtener los componentes de acción prolongada. Utilizando un sustituyente (OH) en distintas posiciones³⁻⁵ de la cabeza de la estructura (anillo fenilo) se consiguió disminuir la metabolización de estos compuestos (sustratos de la COMT) y aumentar su biodisponibilidad. Con sustitutos voluminosos en el grupo amino se aumentó la potencia y se disminuyó el metabolismo por la MAO y finalmente, mediante la extensión de la cadena hidrocarbonada lipofílica (a mayor volumen del residuo, mayor lipofiliidad), se aseguró un menor lavado del fármaco y una mayor afinidad por los receptores (debido a una interacción cuasiespecífica entre la región hidrofóbica del mismo y dicha cadena)¹³¹⁻¹³⁵, prolongando la duración de la acción (fig. 5). Como puede verse, la estructura química de FM y SM no es muy diferente, por lo cual es de esperarse que compartan la mayor parte de sus efectos y características¹³⁶.

La teoría clásica de receptores planteada por Clark en la década de los veinte sugiere que el efecto máximo de un fármaco se alcanza cuando están ocupados el 100% de los receptores, pero también se sabe que esta relación efecto-receptores ocupados no es directa-

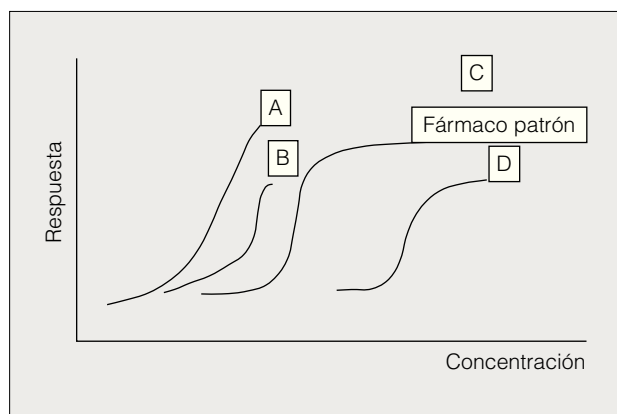


Fig. 6. Respecto al fármaco patrón (cuando está ocupado el 100% de los receptores) los otros fármacos poseen: A: mayor eficacia y mayor potencia; B: menor eficacia y mayor potencia; C: mayor eficacia y menor potencia y D: menor eficacia y menor potencia.

mente proporcional y en muchos casos ni siquiera es lineal. Deben entonces tenerse en cuenta los conceptos de *actividad intrínseca* (α) y *eficacia*. La *actividad intrínseca* es una característica propia del fármaco que define su habilidad para activar a los receptores independientemente del tejido. Es la relación existente entre el efecto (E) producido por el fármaco y la concentración del complejo fármaco-receptor (R) siendo $E = \alpha \times [D \times R]$. De esto se desprende que dos agonistas ocupando igual cantidad de receptores pueden producir efectos de diferente magnitud. En cambio la *eficacia* es un concepto más amplio ya que abarca tanto las características del fármaco (actividad intrínseca) como las del receptor (concentración, afinidad, cambios conformacionales) y las del tejido y podría definirse como el máximo efecto que puede ejercer el fármaco en el momento en que ocupa el 100% de los receptores, relativo al efecto alcanzado por un agonista completo conocido cuando también ocupa el 100% de los receptores. De esto se desprende que el efecto ya no aumentará, aunque sí lo haga la concentración del fármaco. La *potencia*, en cambio, habla de la dependencia del efecto respecto de la concentración del fármaco en plasma, por lo que cuanto mayor es el efecto con una menor concentración más potente es el fármaco ($Potencia = 1/dosis$).

Tanto FM como SM tiene elevada potencia (son efectivos a bajas dosis) debido a su mayor afinidad por los receptores β_2 si se los compara con las catecolaminas endógenas^{127,137-142}. Ambos son también eficaces (esto es tienen elevado efecto máximo relativo al de un agonista completo como la epinefrina cuando están ocupando el 100% de los receptores) con una relación que muestra a FM como más eficaz que salbutamol y éste más eficaz que SM. La eficacia es dependiente de la concentración de receptores en el tejido, del grado de antagonismo funcional y de la eficacia intrínseca del fármaco (habilidad para activar a los receptores β_2 en forma independiente de las características de los tejidos)^{131,133,141-144}.

Esta diferencia es la eficacia de los distintos beta-agonistas, así como la mayor potencia de FM respecto del SM (aunque sin relevancia clínica) reflejan la mayor eficacia intrínseca de formoterol, que sí puede ser clínicamente importante. Un betaagonista de baja eficacia intrínseca como el SM: *a*) estimula más débilmente a los órganos que poseen baja densidad de receptores, limitando así los efectos colaterales; *b*) produce menor desensibilización homóloga (responsables de la taquifilaxia o tolerancia), y *c*) no antagoniza clínicamente la broncodilatación producida por los β_2 de acción corta y alta eficacia intrínseca. Estas consideraciones teóricas podrían favorecer el uso de SM en pacientes con enfermedad cardiovascular (menor acción sobre estos tejidos) y también hacer el uso de FM más seguro durante una crisis, situación en la que mayor cantidad de receptores están antagonizados por mediadores inflamatorios y es muy favorable contar con una alta eficacia intrínseca (es decir, sobre cada receptor disponible). Sin embargo, no hay demostración experimental de que estas diferencias teóricas o *in vitro* tengan correlato en los resultados clínicos.

Cuando se comparan ambos fármacos desde el punto de vista farmacocinético, los estudios *in vitro* ponen de manifiesto para FM dependencia de la dosis de la duración de acción y un comienzo de los efectos a los 2 o 3 min mientras que SM tiene un comienzo de acción más lento (a los 10 min) con una duración similar (12 h)¹⁴⁵.

En conclusión, ambos fármacos tienen un perfil similar de acción y efectos adversos. La administración de 50 μg de SM dos veces al día o de 12 μg de FM dos veces al día parecen opciones igualmente adecuadas para comenzar. El aumento hasta el doble de estas dosis parece aumentar la eficacia clínica y eventualmente la duración de acción, aunque con mayores efectos colaterales. Los efectos cardiovasculares y metabólicos de FM son equivalentes a los del salbutamol a iguales dosis broncodilatadoras. Los efectos adversos de bajas dosis de SM (alargamiento del intervalo QT, hipocalcemia, hiperglucemia, temblor) son mínimos a esas dosis, pero aumentan significativamente con 100 μg dos veces al día. Con ambos fármacos, en pacientes que permanecen sintomáticos pese a las dosis iniciales parece aconsejable intentar estas dosis más altas si los efectos colaterales lo permiten.

Agradecimiento

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

BIBLIOGRAFÍA

1. International Consensus Report on the diagnosis and management of asthma. Clin Exp Allergy 1992; 22 (Supl): 1-72.
2. Guidelines of the management of asthma. Thorax 1992; 48 (Supl): S1-S24.
3. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Washington DC: National Heart, Lung and Blood Institute, 1995.

4. Roncoroni AJ, Abbate E, Figueroa Casas JC, Gené R, Martelli N, Quadrelli S et al. Normas para el tratamiento del asma bronquial. *Medicina* 1993; 53: 249-259.
5. Sears MR, Taylor DR, Pring CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-1396.
6. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects of exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134-138.
7. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Abreus BC. Disposable jet nebulizer: how reliable are they? *Chest* 1991; 101: 316-319.
8. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88: 152-160.
9. Kim CM, Trujillo D, Sackner MA. Size aspects of metered dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 137-142.
10. Newman SP, Millar AB, Lennard Jones TR, Morén F, Clarke SW. Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984; 39: 935-941.
11. Blake K, Hoppe M, Harman E, Hendeless L. Relative amount of albuterol delivered to lung receptors from metered dose inhaler and nebulizer solution. *Chest* 1992; 101: 309-315.
12. Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman HA. Comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993; 104: 835-841.
13. Rodrigo G, Rodrigo C. Comparison of salbutamol delivered by nebulizer or metered dose inhaler with a pear shaped spacer in acute asthma. *Curr Ther Res* 1993; 54: 797-807.
14. Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airway responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatic. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 586-592.
15. Lin RY, Smith AJ, Horgenroeder P. High serum albuterol levels and tachycardia in adult asthmatics treated with high dose continuously aerosolized albuterol. *Chest* 1983; 103: 221-225.
16. Rodrigo C, Rodrigo G. High dose MDI salbutamol treatment of asthma in the ED. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 21-26.
17. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma. Lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994; 106: 1071-1076.
18. Rodrigo C, Rodrigo G. Early administration of hydrocortisone in the emergency room treatment of acute asthma: a controlled clinical trial. *Respir Med* 1994; 88: 1-7.
19. Higham MA, Sharara AM, Wilson P, Jenkins RJ, Glendenning GA, Ind PW. Dose equivalence and bronchoprotective effects of salmeterol and salbutamol in asthma. *Thorax* 1997; 52: 975-980.
20. Di Lorenzo G, Morici G, Norrifo F, Mansueto P, Melluso M, Purrello D et al. Comparison of the effects of salmeterol and salbutamol on clinical activity and eosinophil cationic protein serum levels during the pollen season in atopic asthmatics. *Clin Exp Allergy* 1995; 5: 951-956.
21. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-1425.
22. Dalonzo GE, Nathan RA, Henochoicz S, Morris RJ, Ratner P, Rennard SI. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 1994; 271: 1412-1416.
23. Ullman A, Hedner J, Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. An evaluation of asthma symptoms and the possible development of tachyphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 571-575.
24. Lai CK, Chan CH, Ho SS, Hui AC, Lai KN. Inhaled salmeterol and albuterol in asthmatic patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 1995; 108: 36-40.
25. Pearlman DS. Long-acting beta 2-agonist salmeterol compared with albuterol in maintenance asthma therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 180-184.
26. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, Guyatt GH, Boulet LP, Haukioja A. Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 66-70.
27. Hermansson BD, Jenkins RJ. A 4-week comparison of salmeterol and terbutaline in adult asthma. *Allergy* 1995; 50: 551-558.
28. Leblanc P, Kinght A, Kreisman H, Borkhoff CM, Johnston PR. A placebo-controlled, crossover comparison of salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 324-328.
29. Faurschou P, Steffensen I, Jacques L. Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. *Eur Respir J* 1996; 9: 1885-1890.
30. Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 1062-1067.
31. Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JB. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 148-153.
32. 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. *Br Med J* 1993; 306: 1034-1037.
33. Hendenström H, Wegener T, Boman G, Wähländer L, Melander B. Effect of inhaled formoterol versus terbutaline on respiratory function in moderate bronchial asthma. *Allergy* 1992; 47: 158-163.
34. Sykes AP, Ayres JG. A study of the duration of the bronchodilator effect of 12 micrograms and 24 micrograms of inhaled formoterol and 200 micrograms inhaled salbutamol in asthma. *Respir Med* 1990; 84: 135-138.
35. Becker AB, Simons FE. Formoterol, a new long-acting selective beta 2-agonist, decreases airway responsiveness in children with asthma. *Lung* 1990; 168 (Supl): 99-102.
36. Kozlik Feldmann R, Von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res* 1996; 10: 465-470.
37. Wallin A, Melander B, Rosenhall L, Sandström T, Wähländer L. Formoterol, a new long acting beta 2 agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. *Thorax* 1990; 45: 259-261.
38. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A et al. A three-month comparison of twice dily inhaled formoterol versus four times dily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 622-625.
39. Arvidsson P, Larsson S, Löfdahl CG, Melander B, Svedmyr N, Wähländer L. Inhaled formoterol during one year in asthma: a comparison with salbutamol. *Eur Respir J* 1991; 4: 1168-1173.
40. Hekking PR, Maesen F, Greefhorst A, Prins J, Tan Y, Zweers P. Long-term efficacy of formoterol compared to salbutamol. *Lung* 1990; 168 (Supl): 76-82.
41. Lau HY, Wong PL, Lai CK, Ho JK. Effects of long-acting beta 2-adrenoceptor agonists on mast cells on rat, guinea pig and human. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 177-180.
42. Butchers PR, Vardey CJ, Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 672-676.
43. Whelan CJ, Johnson M, Vardey CJ. Comparison of the anti-inflammatory properties of formoterol. Salbutamol and salmeterol in guinea-pig skin and lung. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 613-618.
44. Whelan CJ, Johnson M. Inhibition by salmeterol of increase vascular permeability and granulocyte accumulation in guinea-pig lung and skin. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 831-838.
45. Erjefält I, Persson CG. Long duration and high potency of anti-exudative effects of formoterol in guinea-pig tracheobronchial airways. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 788-791.
46. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by beta 2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994; 77: 397-405.
47. Inoue H, Aizawa H, Matsumoto K, Shigyo M, Takata S, Hara M et al. Effect of beta 2-agonists on histamine-induced airway microvascular leakage in ozone-exposed guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 723-727.
48. Advenier C, Quian Y, Koune JD, Molimard M, Candenas ML, Naline E. Formoterol and salbutamol inhibit bradykinin- and histamine-induced airway microvascular leakage in guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1992; 105: 792-798.

49. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by beta 2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994; 77: 397-405.
50. Baker AJ, Palmer J, Johnson M, Fuller RW. Inhibitory actions of salmeterol on human airway macrophages and blood monocytes. *Eur J Pharmacol* 1994; 264: 301-306.
51. Pedersen B, Dahl R, Larsen BB, Venge P. The effect of salmeterol on the early- and late-phase reaction to bronchial allergen and postchallenge variation in bronchial reactivity, blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein, and serum eosinophil protein X. *Allergy* 1993; 48: 377-382.
52. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1006-1011.
53. Kraft M, Wenzel SE, Betingner CM, Martin RJ. The effect of salmeterol on nocturnal symptoms, airway function, and inflammation in asthma. *Chest* 1997; 111: 1249-1254.
54. Pizzichini MM, Kidney JC, Wong BJ, Morris MM, Efhimiadis A, Dolovich J et al. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *Eur Respir J* 1996; 9: 449-455.
55. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 1483-1488.
56. Ramage L, Cree IA, Dhillon DP. Comparison of salmeterol with placebo in mild asthma: effect on peripheral blood phagocyte function and cytokine levels. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 181-184.
57. Roberts JA, Bradding P, Walls AF. The effect of salmeterol xinafoate on lavage findings in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A418.
58. Wong BJ, Dolovich J, Ramsdale EH, O'Byrne P, Gontovnick L, Denburg JA et al. Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1156-1160.
59. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-922.
60. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-506.
61. Roncoroni AJ, Quadrelli SA. Tolerancia o resistencia a los broncodilatadores. *Medicina* 1994; 54: 277-280.
62. Nelson HS, Raine D Jr, Doner HC, Posey WC. Subsensitization to the bronchodilator action of albuterol preceded by chronic administration. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 871-878.
63. Brandon ML. Long-term study comparing fenoterol and isoproterenol inhalation in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1978; 40: 86-93.
64. Chervinsky P. The development of drug tolerance during long-term beta2-agonist bronchodilator therapy. *Chest* 1978; 73 (Supl): 1001-1002.
65. Beall GN, Steen SN, Kuo J, Smith R. A three month study of the bronchodilator effects of aerosolized fenoterol and isoproterenol. *Chest* 1978; 73: (Supl): 996-997.
66. Holgate ST, Baldwin CJ, Tattersfield AE. Beta-adrenergic agonist resistance in normal human airway. *Lancet* 1977; 2: 375-377.
67. Peel ET, Gibson GJ. Effects of long-term inhaled salbutamol therapy on the provocation of asthma by histamine. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 973-978.
68. Van Schayck CP, Gaafma SJ, Visch MB, Dompeling E, Van Weel C, Van Herwaarden CL. Increased bronchial hyperresponsiveness after inhaling salbutamol during 1 year is not caused by subsensitization to salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 793-800.
69. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled beta 2-agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1204-1208.
70. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-392.
71. Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter H et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1413-1419.
72. McFadden ER Jr. The beta 2-agonist controversy revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 173-176.
73. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 1996; 335: 841-846.
74. Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995; 346: 201-206.
75. Lötvall J, Lunde H, Ullman A, Törnqvist H, Svedmyr N. Twelve months, treatment with inhaled salmeterol in asthmatic patients. Effects on beta 2-receptor function and inflammatory cells. *Allergy* 1992; 47: 477-483.
76. Drotar DE, Davis EE, Cockcroft DW. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol 12 hours after starting twice daily. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 31-34.
77. Karla S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 109: 953-956.
78. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled beta 2-agonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1603-1607.
79. Booth H, Bish R, Walters J, Whitehead F, Walters EH. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated asthmatic subjects. *Thorax* 1996; 51: 1100-1104.
80. Cheung D, Timmers MC, Zwiderman AH, Bel EH, Dijkman JM, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1198-1203.
81. Rosenthal R, Chervinsky P, DeGraff A et al. Long term regular treatment with salmeterol is effective in protecting against bronchial hyperresponsiveness as measured by metacholine challenge in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 99: S323.
82. Simons FE, Gerstner TV, Cheang M. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655-659.
83. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994; 88: 363-368.
84. Giannini D, Carletti A, Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Vagagnini B et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1996; 110: 1452-1457.
85. Yates DH, Worsdell M, Barnes PJ. Effect of regular salmeterol treatment on albuterol-induced bronchoprotection in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 988-991.
86. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity after chronic dosing with eformoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994; 97: 29-37.
87. Newnham DM, Grove A, McDevitt DG, Lipworth BJ. Subsensitization to bronchodilator and systemic beta 2 adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with eformoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995; 50: 497-504.
88. Tan KS, Grove A, McLean A, Gnosspelius Y, Hall IP, Lipworth B. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 28-35.
89. Tan KS, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 995-999.
90. Aziz I, Hall IP, McFarlane LC, Lipworth BJ. Beta2-adrenoceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 337-341.
91. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 247-250.

92. Lofdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists: still more friends than foes. *Eur Respir J* 1992; 5: 898-900.
93. Devoy MAB, Fuller RW, Palmer JDB. Are there any detrimental effects on the use of inhaled long-acting beta-agonists in the treatment of asthma? *Chest* 1995; 107: 1116-1124.
94. Schultze-Werninghaus G. Multicenter 1-year trial of FM, a new long-acting beta 2-agonist, in chronic obstructive airway disease. *Lung* 1990; 169 (Supl): 83-89.
95. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET). *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
96. Sears M. Long-acting beta-agonists, tachyphylaxis and corticosteroids. *Chest* 1996; 109: 862-863.
97. Weinberger M. Salmeterol for the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 209-211.
98. Dahl R, Earnshaw JS, Palmer JB. Salmeterol: a four week study of a long-acting betaadrenoceptor agonist for the treatment of reversible airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 1178-1184.
99. Wilding P, Clark M, Coon JT, Lewis S, Rushton L, Bennett J et al. Effect of long-term treatment with SM on asthma control: a double blind, randomised crossover study. *Br Med J* 1997; 314: 1441-1446.
100. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children of high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 423-428.
101. Boyd G. UK Study Group. Salmeterol xinafoate in asthmatic patients under consideration for maintenance oral corticosteroid therapy. *Eur Respir J* 1995; 8: 1494-1498.
102. Schreurs AJ, Sinninghe Damsté HE, De Graaff CS, Greefhorst APL. A dose-response study with FM Turbuhaler as maintenance therapy in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 1678-1683.
103. Van der Molen T, Postma DS, Turner MO, Jong BM, Malo JL, Chapman K et al. Effects of the long acting beta agonist FM on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax* 1997; 52: 535-539.
104. Ullman A, Svedmyr N. SM, a new long acting inhaled beta-2 adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in asthmatic patients. *Thorax* 1988; 43: 674-679.
105. Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled beta 2 agonist. *Br Med J* 1990; 301: 1365-1368.
106. Faurischou P, Engel AM, Haanaes . Salmeterol in two different doses in the treatment of nocturnal bronchial asthma poorly controlled by other therapies. *Allergy* 1994; 49: 827-832.
107. Maesen FP, Smeets JJ, Gubbelmans HL, Zweeres PG. Formoterol in the treatment of nocturnal asthma. *Chest* 1990; 98: 866-670.
108. Muir JF, Bertin L, Georges D. Salmeterol versus slow-release theophylline combined with ketotifen in nocturnal asthma: a multicentre trial. French Multicentre Study Group. *Eur Respir J* 1992; 5: 1197-1200.
109. Fjellbirkeland L, Gulsvik A, Palmer JB. The efficacy and tolerability of inhaled SM and individually dose-titrated, sustained-release theophylline in patients with reversible airways disease. *Respir Med* 1994; 88: 599-607.
110. Rutten van Mólken MP, Custers P, Van Doorslaer EK, Jansen CC, Heurman L, Maesen FP et al. Comparison of performance of four instruments in evaluation the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur Respir J* 1995; 8: 888-898.
111. Boner AL, Spezia E, Piovesan P et al. Inhaled formoterol in the prevention of exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 935-939.
112. Kemp JP, Dockhorn RJ, Busse WW et al. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1612-1615.
113. Booth H, Fishwick K, Harkawat R, Devereux G, Hendrick DJ, Walters EH. Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting beta 2 agonist SM in mild to moderate asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 1121-1124.
114. Maconochie JG, Denyer LH, Hassani H. Dose-related protection against histamine-induced bronchoconstriction by inhaled salmeterol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 329-334.
115. Cartier A, Ghezzi H, Larchevêque J, Trudeau C, Malo JL. Duration and magnitude of action of 50 and 100 mcg of inhaled salmeterol against bronchoconstriction induced by hyperventilation of dry cold air in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 488-492.
116. Nowak D, Jörres R, Rabe KF et al. Salmeterol protects against hyperventilation-induced bronchoconstriction over 12 hours. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 591-595.
117. Ramsdale EH, Otis J, Kline PA, Gontovnick LS, Hargreave FE, O'Byrne PM. Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled beta 2-agonist. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 998-1001.
118. Rabe KF, Jörres R, Nowak D, Beh N, Magnussen H. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1436-1441.
119. Soler M, Joos L, Bolliger CT, Elsasser S, Perruchoud AP. Bronchoprotection by salmeterol: cell stabilization or functional antagonism? Comparative effects on histamine –and AMP– induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1994; 7: 1973-1977.
120. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-224.
121. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of SM to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
122. Hummel S, Lehtonen L. Comparison of oral-sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992; 340: 1483-1487.
123. Wasserman SI, Gross GN, Schoenwetter WF, Munk ZM, Kral KM, Schaberg A et al. A 12-week dose-ranging study of fluticasone propionate powder in the treatment of asthma. *J Asthma* 1996; 33: 265-274.
124. Alving K, Lundberg J, Nordvall SL. Dose-dependent reduction of exhaled nitric oxide in asthmatic children by inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A129.
125. Lofdahl C-G, Chung KF. Long acting beta-adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1991; 4: 218-226.
126. Tomioka K, Yamada T, Ida H. Anti-allergic activities of the beta-adrenoceptor stimulant formoterol (bd 40 a). *Arch Intern Pharmacodyn* 1981; 250: 279-292.
127. Butchers PR, Cousins SA, Vardey CJ. Salmeterol: a potent and long acting inhibitor of the release of inflammatory and spasmogenic mediators from human lung. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 745.
128. Waldeck B. Some pharmacodynamic aspects on long-acting beta-adrenoceptor agonists. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 575-580.
129. Anderson GP, Linden A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7: 569-578.
130. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci* 1993; 52: 2145-2160.
131. Johnson M, Butchers PR; Coleman RA, Nials AT, Strong P, Summer MJ et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci* 1993; 52: 2131-2143.
132. Bergendal A, Lindén A, Skoogh BE, Gerspacher M, Anderson GP, Löfdahl CG. Extent of salmeterol mediated reassertion of relaxation in guinea-pig trachea pretreated with the aliphatic side chain structural analogues. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 1009-1015.
133. Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, Johnson M, Liggett SB. Sustained activation of a G protein-coupled receptor via "anchored" agonist binding: molecular localization of the salmeterol exosite within the beta2-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 24029-24035.
134. Moore RH, Khan A, Dickey BE. Long-acting inhaled β -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095-1098.
135. Tattersfield AE. Clinical pharmacology of long-acting beta-receptor agonists. *Life Sci* 1993; 52: 2161-2169.
136. Clark RB, Allal C, Friedman J, Johnson M, Barber R. Stable activation and desensitization of beta2-adrenergic receptor stimulation of adenylyl cyclase by salmeterol: evidence for quasi-irreversible binding to an exosite. *Mol Pharmacol* 1996; 49: 182-189.

137. January B, Seibold A, Allal C, Whaley BS, Knoll BJ, Moore RH et al. Salmeterol-induced desensitization, internalization and phosphorylation of the human beta-adrenoceptor. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 701-711.
138. Nials AT, Ball DI, Butchers PR, Coleman RA, Humbles AA, Johnson M et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 127-135.
139. Lemoine H, Overlack C, Köhl A, Worth A, Reinhardt D. Formoterol. Fenoterol and salbutamol as partial agonists for relaxation of maximally contracted guinea-pig trachea: comparison of relaxation with receptor binding. *Lung* 1992; 170: 163-180.
140. Rouz FJ, Grandordy B, Douglas JS. Functional and binding characteristics of long-acting beta-agonists in lung and heart. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1489-1495.
141. Anderson GP. Long acting inhaled beta-adrenoceptor agonists: the comparative pharmacology of formoterol and salmeterol. *Agents Action* 1993; 43 (Supl): 253-269.
142. Naline E, Zhang Y, Qian Y et al. Relaxant effects and durations of actions of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur Respir J* 1994; 7: 914-920.
143. Anderson P, Lotvall J, Linden A. Relaxation kinetics of formoterol and salmeterol in the guinea-pig trachea in vitro. *Lung* 1996; 174: 159-170.