

Betaagonistas y su influencia en la morbimortalidad por asma. Un problema tipo gadiana

C. Picado

Servei de Pneumologia
Hospital Clínic. Facultat de Medicina.
Barcelona

La polémica sobre el papel de los betamiméticos como posibles responsables del aumento de muertes en los enfermos asmáticos ha tenido dos momentos álgidos, el primero en los años sesenta y el segundo se inició en la década de los ochenta y aún colea.

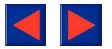
El aumento de las muertes por asma en Inglaterra y Gales, llevó a Speizer et al¹ a estudiar las historias de los asmáticos fallecidos, llegando a la conclusión de que el número de casos fatales había crecido, sin que ello se pudiera explicar por un aumento de la prevalencia de la enfermedad. Estos autores observaron una relación temporal entre el aumento en los casos fatales de asma y las ventas de aerosoles betamiméticos. Se consideró que el efecto nocivo de los betamiméticos pudiera deberse a la utilización de aerosoles que contenían dosis elevadas de isoproterenol y al hecho de que estos productos se expendieran sin receta, con lo que, posiblemente, los pacientes se automedicaban con dosis elevadas de isoproterenol sin un adecuado control médico. Durante esta epidemia, la mayoría de las muertes eran extrahospitalarias y ocurrían de manera súbita. Se consideró que las dosis altas de broncodilatadores podían ofrecer una falsa impresión de mejoría al paciente, ya que la disminución de la sensación disneica al mejorar la broncoconstricción, podría ir acompañada, en muchos casos, de un deterioro no apreciable por el enfermo en el intercambio gaseoso, con el consiguiente aumento de la hipoxemia, lo cual a su vez acarrea una mayor toxicidad cardíaca². Algunos expertos se mostraban escépticos con la teoría expuesta y aducían que en los hospitales se administraban dosis muy altas de betamiméticos y sin embargo, los pacientes no solo no fallecían, sino que mejoraban. Ya que la mayoría de las muertes extrahospitalarias ocurrían en asmáticos graves, la causa responsable de las muertes era probablemente la enfermedad, más que el tratamiento. Otros replicaban que en los hospitales no había tantas muertes porque

los pacientes recibían otros cuidados, entre los que se incluían oxigenoterapia y corticoides. En contra de la hipótesis de la toxicidad de los betaadrenérgicos algunos autores señalaban que el fenómeno tan sólo había ocurrido en algunos países, mientras que en otros, en los cuales también se empleaban los mismos medicamentos, el problema no se había presentado. Este argumento fue contestado por Stolley³ que observó que la mortalidad por asma había aumentado, fundamentalmente, en los países en los que se había introducido un preparado de isoproterenol (isoproterenol forte) cuya dosificación era cinco veces superior al utilizado en los países en los que no se había dado este fenómeno.

Cuando las cifras de muertes por asma se normalizaron, la teoría que defendía la toxicidad de los betaadrenérgicos fue siendo relegada por los que defendían que las muertes por asma eran debidas a un retraso en la valoración de la gravedad de la enfermedad y a la tardanza en comenzar un tratamiento adecuado con un ciclo corto con glucocorticoides⁴.

La teoría de la toxicidad de los betaadrenérgicos en general y del isoproterenol en particular, fue revisada por epidemiólogos que señalaron algunas deficiencias en el método empleado y ponían en duda la veracidad de la hipótesis^{5,6}. Los autores, no obstante, no aportaban argumentos de peso para poder descartar la teoría de Speizer et al y tampoco ofrecían explicaciones alternativas que explicaran el fenómeno.

En 1981, Wilson et al^{7,8} describieron un aumento de la mortalidad causada por el asma en Nueva Zelanda. Se sugirió de nuevo la posibilidad de que el uso de betaadrenérgicos podría ser el responsable de la evolución fatal de estos pacientes. En la misma línea se mostró Grant⁹ que consideró que la administración de altas dosis de betaadrenérgicos mediante nebulizadores domésticos podría ser responsable de las muertes. Un estudio posterior mostró que el aumento de la mortalidad había comenzado en 1976, mientras que las ventas de betamiméticos y de nebulizadores de uso domiciliario lo habían hecho algunos años más tarde, con lo que se refutaba la teoría de Wilson y Grant¹⁰.



La preocupación por el problema motivó un amplio estudio cuyos primeros resultados vieron la luz en 1985. Entre sus conclusiones señalaba que el uso excesivo de medicamentos broncodilatadores no podía considerarse como la causa responsable de las muertes de algunos asmáticos¹¹. Poco después, estos mismos autores se contradecían al señalar que muchos de los asmáticos fallecidos habían empleado repetidas veces el inhalador de broncodilatador betamimético¹².

Una nueva observación permitió elaborar una nueva hipótesis y reavivó la controversia: la hipótesis del fenoterol. Esta hipótesis hacía responsable a este betaadrenérgico del aumento de la mortalidad por asma. Todo empezó cuando Crane et al¹³ observaron que en algunos estudios publicados⁷, la mayoría de los casos mortales habían recibido fenoterol, en un momento en que las ventas de fenoterol representaban tan solo un cuarto del total de las ventas de betamiméticos en Nueva Zelanda. El estudio de Crane mostraba que el fenoterol había sido introducido en 1976, precisamente el año en el que se había iniciado la epidemia. Este dato permitía explicar parte de las contradicciones expuestas anteriormente al analizar globalmente las ventas de betamiméticos que, como ya ha sido señalado, habían comenzado a aumentar tres años después del inicio de la epidemia. Un elemento adicional que podría explicar la posible toxicidad del fenoterol, es el hecho de que en ese país se empleaba un inhalador que administraba 200 µg con cada inhalación, lo que representa el doble de lo habitualmente administrado por el resto de los inhaladores betamiméticos que hay en el mercado. Esta hipótesis desató la polémica y se adujeron diversos errores metodológicos para ponerla en entredicho. Una de las críticas se refería a diferencias en la recogida de información sobre los medicamentos prescritos a los controles y los casos¹⁴. Con el fin de contestar a las críticas recibidas, el mismo grupo neozelandés realizó dos nuevos trabajos llegando a confirmar las conclusiones del primero que señalaba el tratamiento con fenoterol como un factor de riesgo de muerte en el asma agudizada^{15, 16}.

Los estudios sobre el aumento de muertes por asma no han hecho más que reavivar la polémica sobre el papel del tratamiento regular con betaadrenérgicos en esta enfermedad. Recientemente, Sears et al¹⁷ han sugerido que el empleo pautado de fenoterol lleva consigo una mayor morbilidad en los pacientes, lo que se traduce en más agudizaciones y necesidad de atención médica. Sears et al sustentan su teoría al comprobar que cuando los pacientes son sometidos a un tratamiento broncodilatador "a demanda", de tal manera que el paciente sólo utiliza el inhalador cuando advierte un aumento de sus síntomas, el curso clínico es más benigno y los pacientes permanecen clínicamente más estables que cuando siguen unas pautas de administración fijadas de antemano. Estos datos concuerdan con otros previamente publicados, que ya señalaban que el uso continuado de betamiméticos, en concreto el isoproterenol y el fenoterol, aumenta la reactividad bronquial.

Speizer et al¹⁸ en un estudio muy reciente, investigaron en Canadá la relación entre el tratamiento con betaadrenérgicos y ataques mortales, o casi mortales, de asma, utilizando un diseño caso control. De nuevo este trabajo encontró que el empleo de betaagonistas estaba asociado a un mayor riesgo de sufrir ataques fatales, o casi fatales, de asma. Los autores también encontraron una relación entre la utilización de teofilinas y riesgo de muerte por asma, hecho que no se daba con los medicamentos antiasmáticos no broncodilatadores, como era el caso del cromoglicato y los glucocorticoides inhalados. Aunque en este estudio el fenoterol aparece como más peligroso que el salbutamol, un dato del estudio merece especial consideración al comparar los dos productos. Como ya ha sido señalado, el fenoterol se expende en cartuchos inhaladores que administran 200 µg en cada actuación, mientras que los cartuchos de salbutamol dispensan 100 µg con cada inhalación. Pues bien, Speizer et al encontraron que cuando el riesgo de muerte se relaciona con dosis similares de ambos betaadrenérgicos, en concreto 100 µg, se observaba que el riesgo de muerte era similar para los dos broncodilatadores.

En todos estos estudios siempre ha habido un problema. El problema se debe a que la mayoría de los pacientes que mueren de asma, suelen ser los más graves y por ello es lógico que sean los que consuman más medicación broncodilatadora. El dilema que se presenta es saber, si el asmático que muere lo hace, fundamentalmente, como consecuencia de padecer un proceso grave, teniendo la sobremedicación un papel meramente secundario. Speizer et al señalan en su estudio que incluso en los pacientes que aparentemente no presentaban un asma grave, la utilización de dosis altas de betamiméticos se asociaba a un mayor riesgo de muerte.

El problema planteado por los resultados de los estudios sobre la morbimortalidad del asma y su relación con el tratamiento broncodilatador, ha abierto un gran debate sobre el papel de los betaadrenérgicos en el tratamiento de la enfermedad, debate que se refleja en las numerosas editoriales publicadas sobre el tema en las revistas de más prestigio^{19, 20-22}. En alguna de estas editoriales se adopta un tono alarmista, sugiriendo incluso la conveniencia de poner en cuarentena la introducción de los betamiméticos de acción prolongada (salmeterol, formeterol)¹⁹. Algunos editorialistas comparten, con ligeras matizaciones, las conclusiones de Sears et al²⁰, mientras que otros son más reticentes^{21, 22} y consideran que la información recogida por Sears et al utilizando el fenoterol, no puede hacer ignorar los resultados aportados anteriormente por otros autores que demostraban que el empleo regular de otros betaadrenérgicos, como la terbutalina y el salbutamol, se mostraba superior al placebo en el control diario de los síntomas en los asmáticos. El editorial firmado por Löfdahl y Svedmyr en el *European Respiratory Journal* es quizá el más crítico con los trabajos de Speizer et al y Sears et al. Del primero dicen que lo único claro que se puede extraer de su trabajo, es que los pacientes más graves son los



que tienen mayores posibilidades de morir. No consideran que la información obtenida sobre el uso de broncodilatadores sea válida, ya que en este tipo de estudios lo más difícil es conseguir enfermos controles que se asemejen en su gravedad a los que se han muerto. Con respecto al estudio de Sears et, al los editorialistas se muestran en desacuerdo, como ya se ha comentado, en extrapolar los datos obtenidos con el fenoterol al resto de betaadrenérgicos. Como datos adicionales exponen la experiencia de Suecia, país en el que a pesar de haberse producido un gran aumento en la utilización de betaadrenérgicos, no se han observado cambios en la mortalidad por asma. En su opinión, el fenoterol es una cosa y el resto de los betaadrenérgicos otra y no deben extrapolarse las experiencias negativas de uno de ellos al resto.

En síntesis la vieja historia, reavivada en los últimos años, que relacionaba la muerte por asma y el tratamiento con betaadrenérgicos, ha vuelto a replantear la actitud terapéutica de la enfermedad. A pesar de la existencia de opiniones discordantes sobre algunos puntos, no se puede negar que la polémica ha reforzado algunas propuestas. Se puede decir que los datos aportados sugieren:

1. Que el fenoterol, a las dosis administradas en algunos países, ha contribuido a aumentar las muertes por asma. Se desconoce si el mismo preparado a dosis inferiores puede ser menos peligroso.

2. Parece improbable, aunque no se puede descartar con absoluta seguridad, que el uso regular de salbutamol y terbutalina sea nocivo y empeore el curso de la enfermedad. Los datos sobre los nuevos betaadrenérgicos de acción prolongada, aunque escasos, sugieren que no ocasionan efectos negativos en la evolución de la enfermedad.

3. Si las características de la enfermedad obligan a un tratamiento continuado y frecuente con broncodilatadores, lo correcto es iniciar, inmediatamente, un tratamiento profiláctico con antiinflamatorios (cromoglicato, nedocromil sódico o glucocorticoides inhalados) que permitirán estabilizar la enfermedad y disminuir el consumo de broncodilatadores, los cuales, idealmente, sólo deben ser utilizados "a demanda".

4. Un paciente asmático que sufre una agudización que requiere dosis altas de betaadrenérgicos, con pobre o escasa respuesta, es un paciente de alto riesgo y candidato a fallecer por asma. En estos asmáticos en situación grave, el tratamiento antiasmático, únicamente con betaadrenérgicos, puede contribuir a su muerte. Los pacientes graves deben ser tratados con betaadrenérgicos en combinación con oxigenoterapia y glucocorticoides. Este tratamiento sólo es posible en

centros hospitalarios. Cuando se utilizan los betaadrenérgicos de esta manera, son muy útiles y no parecen comportar riesgo para el enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. *Br Med J* 1968; 1:335-339.
2. Speizer FE, Doll R, Heaf P. Investigation into use of drugs preceding death from asthma. *Br Med J* 1968; 1:339-343.
3. Stolley PD. Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105:883-890.
4. Editorial. Fatal asthma. *Lancet* 1979; 2:337-338.
5. Lanes SF, Walker AM. Do pressurized bronchodilator aerosols cause death among asthmatics? *Am J Epidemiol* 1987; 125:755-760.
6. Esdaile JM, Feinstein AR, Horwitz RI. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. *Arch Intern Med* 1987; 147:543-549.
7. Wilson JD, Sutherland DC, Thomas AC. Has the change to beta-agonists combined with oral theophylline increased cases of fatal asthma? *Lancet* 1981; 1:1.235-1.237.
8. Jackson RT, Beaglehole R, Rea HH et al. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br Med J* 1982; 285:771-777.
9. Grant IWB. Asthma in New Zealand. *Br Med J* 1983; 286:374-377.
10. Keating G, Mitchell EA, Jackson R et al. Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia and the United Kingdom, 1975-81. *Br Med J* 1984; 289:348-351.
11. Sears MR, Rea HH, Beaglehole R et al. Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. *NZ Med J* 1985; 98:271-275.
12. Sears MR, Beaglehole R. Asthma morbidity and mortality: New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:383-388.
13. Crane J, Pearce N, Flatt A et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: a case-control study. *Lancet* 1989; 1:917-922.
14. O'Donnell TV, Holst P, Rea HH, Sears MR. Fenoterol and fatal asthma. *Lancet* 1989; 2:41.
15. Pearce NE, Grainger J, Atkinson M et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-1981. *Thorax* 1990; 45:170-175.
16. Grainger J, Woodman K, Pearce NE et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-1987: a further case-control study. *Thorax* 1991; 46:105.
17. Sears MR, Taylor DR, Print CG et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 1:1.391-1.396.
18. Speizer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of B-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326:501-506.
19. Editorial. Beta-2 agonists in asthma: relief, prevention, morbidity. *Lancet* 1990; 1:1.411-1.412.
20. Burrows B, Lebowitz MD. The B-agonists dilemma. *N Engl J Med* 1992; 326:560-561.
21. 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.
22. Löfdahl CG, Svedmyr N. Beta-agonists friends or foes? *Eur Respir J* 1991; 4:1.161-1.165.