

BOLETÍN DE TERAPÉUTICA

Boletín 18: Enero de 2006

Vol. 3– N ° 1

SUMARIO

1. Actualizaciones en terapéutica:
Seguridad de los β_2 -adrenérgicos de larga duración

ACTUALIZACIONES EN TERAPEUTICA

SEGURIDAD DE LOS β_2 -ADRENÉRGICOS DE LARGA DURACIÓN

Once años después de la comercialización en Estados Unidos del primer β_2 -adrenérgico de larga duración, el salmeterol, la FDA norteamericana ha alertado a los profesionales de la salud y a los pacientes de que estos fármacos pueden incrementar la aparición de episodios severos de asma, así como la mortalidad relacionada con estos episodios [1]. Esta alerta fue el resultado de una reunión de un comité especializado de la FDA en julio de 2005.

Como se refleja en varios consensos y guías nacionales e internacionales para manejo del asma, los corticoides inhalados son el tratamiento más eficaz y de primera elección para los síntomas del asma persistente [2-4]. Sin embargo, en pacientes con enfermedad persistente moderada o grave, los corticoides no suelen conseguir el control completo de los síntomas, siendo necesario el tratamiento adicional con broncodilatadores inhalados.

Los agonistas β_2 -adrenérgicos disponibles hasta principios de los 90, como el salbutamol, eran de corta duración de acción (4 a 6 h), por lo que se debían administrar varias veces al día para obtener un alivio mantenido.

Para mejorar la comodidad del tratamiento y el cumplimiento terapéutico, se desarrollaron β_2 -adrenérgicos con una duración de acción de 10-16 horas. Estos fármacos, como el salmeterol y el formoterol, mejoran los síntomas y la función

pulmonar en pacientes con asma y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) durante 12 horas o más cuando se añaden a los corticoides inhalados.

Riesgo del salmeterol

Tras la comercialización de estos β_2 -adrenérgicos de larga duración fuera de Estados Unidos, apareció la sospecha de que se asociaban con un aumento de los índices de enfermedad severa y de muerte relacionada con el asma. Como consecuencia se realizó en el Reino Unido un ensayo clínico con asignación aleatoria y doble ciego, en el que se comparó el salmeterol de larga duración con el salbutamol de corta duración en más de 25.000 pacientes, durante 16 semanas, como terapia complementaria a la habitual para el asma [5]. La mortalidad por asma durante el ensayo en los pacientes con salmeterol fue tres veces mayor que en los pacientes con salbutamol (12 de 16.787 vs. 2 de 8.393 pacientes), con una muerte atribuible a salmeterol cada 650 pacientes.

Los resultados no alcanzaron significación estadística, y el ensayo no se había diseñado para testar la hipótesis de que el salmeterol incrementara el riesgo de muerte independientemente del tratamiento con corticoides inhalados. Además, se retiraron del estudio un amplio número de pacientes, siendo la proporción mayor en el grupo del salbutamol, lo que pudo actuar como factor de confusión. Por

ello, y a petición de la FDA, se realizó el Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART).

En el SMART, iniciado en 1996, se asignaron los pacientes con asma de forma aleatoria para recibir salmeterol (42 µg/12 h) o placebo durante 28 semanas además de su tratamiento habitual. El objetivo principal era valorar la suma del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y del número de eventos amenazantes para la vida que requirieran intubación y ventilación mecánica. Como objetivo secundario se valoraron los eventos relacionados con el asma, incluyendo la muerte.

A finales de 2002, un análisis intermedio, que incluía 26.355 pacientes, no encontró diferencias significativas respecto al objetivo principal, pero se observó un aumento significativo de las muertes relacionadas con problemas respiratorios (RR = 2,16, IC95% de 1,06 a 4,41) y de la mortalidad relacionada con el asma (RR = 4,4, IC 95% de 1,3 a 15,3; P = 0,02), con un riesgo ligeramente mayor en americanos-africanos que en caucasianos [6]. El número de pacientes retirados de ambos grupos fue similar. Se atribuyó una muerte al salmeterol por cada 700 pacientes/año de tratamiento, resultados que coincidían con los del ensayo del Reino Unido. Tras estos resultados, el fabricante paró el estudio. En todo caso, el SMART tampoco se diseñó para testar la hipótesis de que el salmeterol era una medicación segura **cuando se asociaba a corticoides inhalados** [7].

Riesgo del formoterol

Respecto al formoterol, otro β₂-adrenérgico de larga duración, no se dispone de ensayos similares. Los datos suministrados por la empresa farmacéutica a la FDA muestran un incremento en la incidencia de eventos adversos serios relacionados con el asma en pacientes con formoterol, tanto en los pacientes con corticosteroides como en los pacientes sin corticosteroides (Tabla 1) [8].

En contraposición a los dos estudios mencionados, un reciente estudio de casos y controles realizado en el Reino Unido no mostró una mayor prescripción de β₂-adrenérgicos de larga duración entre los pacientes que fallecieron con un diagnóstico de asma en comparación con

los controles que se eligieron de acuerdo con la edad y la fecha de una hospitalización por asma [9].

Tabla 1. Eventos adversos relacionados con el asma encontrados con formoterol, placebo y salbutamol

	Formoterol		Placebo	Salbutamol	
	Cualquier dosis	20-24 µg/día			48 µg/día
Todos los pacientes					
Nº pacientes	3768	1948	1156	1863	630
Nº eventos adv.	43	18	22	5	4
100 pacientes/año de tratamiento	3,9	3,5	5,6	0,9	3,1
Pacientes con corticoides inhalados					
Nº pacientes	2488	1389	685	1319	427
Nº eventos adv	26	13	12	4	4
100 pacientes/año de tratamiento	3,3	3,0	4,8	1,0	4,3
Pacientes sin corticoides inhalados					
Nº pacientes	1280	559	471	544	203
Nº eventos adv	17	5	10	1	0
100 pacientes/año de tratamiento	5,2	4,8	6,8	0,6	0

Modificada de [8]. Los datos de la empresa farmacéutica incluyen los ensayos controlados con placebo de al menos 4 semanas de duración.

Sin embargo, los pacientes de este estudio tenían más edad que los del SMART. Además, como se apunta en una editorial, la información sobre el uso de los β₂-adrenérgicos fue retrospectiva y los pacientes pudieron haber comenzado o parado su uso sin que ese dato quedara registrado. Por último, el 42% de los pacientes presentaba EPOC concomitante, una condición en la que los eventos adversos graves no parecen presentarse [8].

Los fabricantes aducen, además, que la mortalidad relacionada con el asma no sólo no ha aumentado desde que se comercializaron los beta agonistas de larga duración, sino que incluso ha disminuido. No existe clara explicación para esta discrepancia. Es posible que el uso de corticosteroides inhalados como primer escalón en el control de los síntomas del asma haya disminuido la mortalidad enmascarando el incremento asociado a los β₂-adrenérgicos de larga duración [8,10].

¿Qué lugar deben ocupar los β₂-adrenérgicos de larga duración teniendo en cuenta su binomio beneficio/riesgo?

En pacientes con asma leve-moderada, los corticoides inhalados deberían utilizarse a la dosis necesaria para conseguir controlar los síntomas crónicos. Si no se pueden controlar de esta manera,

algunos pacientes podrían beneficiarse de la asociación de antagonistas del receptor de los leucotrienos o de bajas dosis de teofilina [2-4]. Con las dosis adecuadas de corticosteroides inhalados y estos otros fármacos, es probable que los β_2 -adrenérgicos de larga duración no sean necesarios [2-4].

Para pacientes con enfermedad más severa, que requieran dos o más administraciones diarias de salbutamol además de las dosis adecuadas de corticoides inhalados, debería valorarse al paciente antes de recurrir a otra terapia. En el 33-50% de estos pacientes, la ineficacia puede explicarse por la falta de cumplimiento o por la coexistencia de otros factores que no responden a los β -adrenérgicos. Sólo cuando se han descartado estos factores, se deberían **añadir los β_2 -adrenérgicos de larga duración al tratamiento con corticoides inhalados para mejorar los síntomas [8].**

Dado que se desconoce si los β_2 -adrenérgicos de larga duración suponen un riesgo cuando se utilizan apropiadamente en estos pacientes, se les debe controlar de cerca y advertirles que no deben interrumpir las medicaciones prescritas para su asma sin consultar con su médico. En el caso de que los síntomas no se controlaran o empeorasen a pesar de la terapia dual deberían acudir a su médico.

Para mejorar la seguridad, cuando se utilicen los β_2 -adrenérgicos de larga duración en el asma deberían tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones [3]:

- **No utilizarlos en monoterapia**
- **No utilizarlos como medicación de “rescate”. Para los síntomas agudos del asma deben utilizarse los β_2 -adrenérgicos de acción corta.**
- **No iniciar su uso en episodios agudos de descompensación.**
- **No utilizarlos en lugar de los corticoides inhalados. Los pacientes deberían estar**

recibiendo las dosis óptimas de corticoides inhalados antes de iniciar esta terapia.

- **Utilizar la mínima dosis eficaz.**

Son necesarios nuevos estudios, diseñados específicamente para determinar la seguridad y la implicación de los β_2 -adrenérgicos de larga duración en el desencadenamiento de episodios severos de asma y de muerte asociada a asma. Hasta entonces su seguridad seguirá siendo incierta.

Bibliografía

1. www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.HTM
2. British guideline on the management of asthma. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition April 2004.
3. <http://www.guideline.gov/about/inclusion.aspx> Diagnosis and outpatient management of asthma. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and outpatient management of asthma. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005.
4. López-Vina A, Aguero-Balbin R, Aller-Alvarez JL, et al. Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma. Arch Bronconeumol 2005; 41:513-23.
5. Castle W, Fuller R, Hall J, et al. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ 1993; 306: 1034-7.
6. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 129:15-26.
7. Wooltorton E. Long acting beta-2 agonists in asthma: safety concerns. CMAJ 2005; 173:1030-1.
8. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists- An urgent need to clear the air. N Engl J Med 2005 ; 353 :2637-9.
9. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case control study. BMJ 2005; 330:117.
10. Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recents trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. J Asthma 2005; 42:373-8

Consultas terapéuticas: Servicio de Farmacología Clínica (Urgentes en el teléfono 942 – 20 33 73 ó 73 373. No urgentes a través del sistema de pases de interconsultas electrónicas)

Coordinadora del Boletín: Dra. Blanca Sánchez (Tel: 73 373, e-mail: bsanchez@humv.es).
Comité de Redacción del Boletín: Dr: Javier Adín, Dr. Juan A. Armijo, Dra. M^a Angeles de Cos, Dra. Africa Mediavilla y Dra. Blanca Sánchez del Servicio de Farmacología Clínica.