

BRONCODILADORES BETA-2 AGONISTAS: LA CONTROVERSIA DE LARGA DURACIÓN

JUAN B. FIGUEROA CASAS*

*Assistant Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine
Texas Tech University Health Sciences Center at El Paso; El Paso, Texas, USA*

Publicaciones recientes sugieren una preocupante asociación entre el uso de broncodilatadores inhalados β_2 agonistas de larga duración (BALD) en el asma y severos efectos adversos. Resumiendo la evidencia científica publicada y la historia de esta controvertida relación riesgo-beneficio, este artículo intenta alertar sobre estos posibles riesgos a médicos que recetan broncodilatadores.

La controversia sobre severos efectos perjudiciales de los β -agonistas inhalados, inicialmente sólo disponibles en preparados de corta duración, comienza hace más de 30 años. En los años 60 se observa en el Reino Unido un aumento en la mortalidad por asma acompañado de un creciente uso de simpático-miméticos inhalados, principalmente isoproterenol.¹ Hacia los 80, se reporta un aumento de la mortalidad por asma en Nueva Zelanda asociado con el uso de fenoterol,² llevando prácticamente al retiro de este fármaco del mercado local.³ Al principio de los 90, en un estudio retrospectivo de casos y controles apareados en Canadá⁴ se halla una asociación similar entre fenoterol, y en menor medida salbutamol, y episodios de asma fatal o casi fatal. Los autores en este caso no descartan ni confirman una relación causa-efecto directa.

Más allá de la limitación en la disponibilidad de algunos tipos de β_2 agonistas de corta duración que aquellos estudios trajeron apareados, estos medicamentos continúan siendo la base del tratamiento para aliviar los síntomas del asma en forma rápida. El control persistente de la enfermedad se basa, sin embargo, en el uso

de corticoides inhalados.⁵ Para aquellos pacientes cuya enfermedad no es controlada con este solo tratamiento, guías internacionales vigentes⁵ recomiendan el agregado de BALD en forma regular (diaria). Sus dos variantes farmacológicas, salmeterol y formoterol, presentan una ventajosa duración broncodilatadora de casi 12 horas y se ha demostrado su efectividad para mejorar síntomas y función pulmonar en pacientes asmáticos que no logran buen control con corticoides inhalados.^{6,7} Estos medicamentos fueron introducidos al principio de la década del 90⁸ y actualmente son ampliamente recetados, encontrándose el salmeterol entre las 30 drogas de mayor uso en adultos en los Estados Unidos en el año 2005.⁹

A algunos años de encontrarse los BALD en el mercado europeo un estudio clínico randomizado a doble ciego realizado por Glaxo (fabricante de salmeterol) en el Reino Unido comparó dosis regulares de salmeterol *vs.* salbutamol agregadas al tratamiento habitual del asma (incluyendo corticoides inhalados en 69% de cada grupo) en más de 25.000 pacientes durante 16 semanas.¹⁰ El riesgo relativo de muerte relacionada al asma en el grupo salmeterol fue tres veces mayor (RR 3,0; IC 95% 0,7-20), pero este riesgo y la diferencia de mortalidad entre grupos (0,07% *vs.* 0,02%) no fueron estadísticamente significativos. El único resultado en alcanzar significación estadística fue el menor retiro de pacientes del estudio por motivos relacionados al asma, en este caso a favor de salmeterol.

La incertidumbre generada llevó a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos

* Correo electrónico: juan.figueroa@ttuhsc.edu

(FDA) a solicitar nuevos estudios a GlaxoSmithKline, quien realizó entre 1996 y 2003 el Estudio de Investigación Multicéntrico de Salmeterol en Asma (SMART).¹¹ Éste fue un estudio randomizado y doble ciego en que pacientes con asma recibieron salmeterol o placebo regularmente, además de su tratamiento antiastmático habitual (incluyendo corticoides inhalados en 47% de cada grupo) y fueron seguidos mensualmente en forma telefónica durante 28 semanas. El tamaño de muestra estimado para detectar, como objetivo primario, diferencia en la incidencia de eventos respiratorios fatales o casi fatales fue de 60.000 pacientes. Tras reclutar más de 26.000, el estudio fue detenido por el patrocinador debido a diferencias en la incidencia de eventos en afro-americanos y al lento reclutamiento. Similar al estudio británico, si bien la diferencia en proporciones de muerte por asma (objetivo secundario del estudio) fue pequeña (13 de 13.176 *vs.* 3 de 13.179) el riesgo relativo de muerte por asma fue más de 4 veces mayor en el grupo salmeterol, esta vez con significación estadística (RR 4,4; IC 95% 1,2-15,3).

La metodología de SMART ha sido criticada especialmente por los criterios de selección de pacientes (indicación para agregado de BALD) y la falta de documentación del uso concomitante de corticoides inhalados.¹² Sin embargo, en julio de 2005, tras revisar estos resultados, la FDA recomienda la inclusión de fuertes advertencias sobre efectos adversos severos en el prospecto de los BALD.¹³ Si bien el estudio analizó salmeterol en dispositivo independiente, la FDA extendió las advertencias a la combinación salmeterol-fluticasona en un dispositivo y a formoterol. A fines del mismo año, uno de los miembros del comité que aconsejó entonces a la FDA publica su reclamo por estudios apropiados para clarificar la seguridad de los estos medicamentos.¹⁴

Con respecto a formoterol, el otro BALD disponible en el mercado, no existen estudios de similar volumen de pacientes. Una revisión de los 3 estudios remitidos a la FDA para aprobar formoterol en Estados Unidos mostró, en los 3 casos, una mayor incidencia de exacerbaciones de asma fatales, casi fatales o que llevaron a internación en pacientes tratados con altas dosis de formoterol comparado con formoterol a dosis bajas o placebo.¹⁵ Como fue un análisis *post hoc*, no se realizó análisis estadístico. El estudio randomizado y doble ciego de mayor tamaño referido a formoterol fue desarrollado por Novartis (fabricante de formoterol) y publicado al comenzar 2006,¹⁶ incluyendo más de

2.000 pacientes repartidos en 4 grupos de formoterol a dosis varias o placebo durante 16 semanas. Si bien no se observó diferencia significativa en cuanto al objetivo primario combinado: eventos respiratorios fatales, casi fatales o que requieran internación, este estudio no presentó muertes en ningún grupo y fue más selectivo con los participantes, excluyendo pacientes con asma de mayor severidad, comorbilidades y potenciales interacciones medicamentosas. Además, el tamaño de la muestra no parece haber sido suficiente para detectar diferencias en muerte relacionada a asma en las magnitudes observadas en los estudios con salmeterol.

En el estudio más reciente, Salpeter y col.¹⁷ intentan sumar poder estadístico de múltiples estudios previos utilizando la técnica de meta-análisis. Seleccionan cuidadosamente 19 estudios randomizados y controlados que compararon BALD (salmeterol o formoterol) con placebo durante al menos 3 meses y que reportaron como objetivos exacerbaciones de asma que requirieron internación, exacerbaciones casi fatales o muertes relacionadas a asma. Agrupando los estudios que reportan cada una de estas variables, calculan los cocientes de probabilidad (*Odds Ratios*) para cada una de ellas de BALD con respecto a placebo. Entre 5.091 pacientes en que se evaluó internación por asma el OR fue de 2,6 (IC 1,6-4,3), significativo aun cuando se consideraron sólo los estudios donde más del 75% de pacientes recibía corticoides inhalados (2,1; IC 1,3-3,4). Entre 29.981 pacientes (más de 26.000 pertenecientes a SMART) en que se evaluó exacerbación de asma casi fatal, el OR fue de 1,8 (IC 1,1-2,9). Análisis de subgrupos para estas dos variables no mostraron diferencias entre adultos y niños, ni entre salmeterol y formoterol. El cálculo de OR para muerte relacionada a asma estuvo limitado al estudio SMART (3,5; IC 1,3-9,3) pero al incluir todos los estudios para calcular la diferencia de riesgo de muerte por asma ésta fue de 0,07% (IC 0,01-0,1%) en 6 meses favoreciendo a placebo. Los autores concluyen que los BALD aumentan el riesgo de internación por asma, asma casi fatal y muerte por asma y por lo tanto sugieren re-evaluar la continuación de estos medicamentos en el mercado.

¿Cómo podrían los BALD llevar a estos efectos perjudiciales? Los mecanismos no son claros, pero se han postulado posibles explicaciones. El uso persistente de β_2 agonistas inhalados ha sido vinculado a un deterioro en el control del asma¹⁸ y al desarrollo de tolerancia a sus efectos broncodilatadores,¹⁹ esta última proba-

blemente relacionada a una retroalimentación negativa en la expresión de receptores beta.²⁰ Más recientemente, investigaciones genéticas sugieren que polimorfismos del beta receptor podrían resultar en diferentes respuestas a los β_2 agonistas.²¹

En resumen, investigaciones recientes sugieren una asociación entre el uso de broncodilatadores inhalados β_2 agonistas de larga duración y severas exacerbaciones del asma que pueden llevar a la muerte. Debe reconocerse que estos eventos fueron muy infrecuentes en los estudios y si bien éstos observaron un considerable riesgo relativo, la diferencia en términos absolutos fue pequeña. Las diversas interpretaciones^{12,14,22} de estos estudios científicos reflejan mayor o menor preocupación por los resultados que aquí se resumen e indican una controversia no resuelta, pero transmiten ciertas

sugerencias en común para los médicos tratantes que parece útil destacar. Primero, no utilizar BALD cuando no es necesario. Su uso debe ser limitado a aquellos pacientes para los cuales las guías internacionales lo sugieren.⁵ Su uso como monoterapia del asma no es recomendado. Segundo, estar alerta a nuevas publicaciones científicas que puedan clarificar el uso, riesgo y beneficio de estos medicamentos en pacientes con asma en general y subgrupos particulares. Por último, pero quizás lo más importante, ser consciente de estos posibles riesgos y así mantener un seguimiento médico cercano en pacientes recibiendo este tratamiento para detectar tempranamente falta de control del asma o complicaciones severas que requieran rápida intervención o cambios del tratamiento.

(Recibido: junio de 2006. Aceptado: julio de 2006)

REFERENCIAS

1. Speizer FE, Doll R, Heaf P. *Observations on recent increase in mortality from asthma*. BMJ 1: 335-9, 1968.
2. Crane J, Pearce N, Flatt A, y col. *Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study*. Lancet 1: 917-22, 1989.
3. Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C. *Withdrawal of fenoterol and the end of the New Zealand asthma mortality epidemic*. Int Arch Allergy Immunol 107: 325-7, 1995.
4. Spitzer W, Suissa S, Ernst P, y col. *The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma*. N Engl J Med 326: 501-06, 1992.
5. *Global strategy for asthma management and prevention*. NIH publication No. 02-3659. Updated 2005 www.ginasthma.org
6. Kips JC, Pauwels RA. *Long-acting inhaled beta 2-agonist therapy in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 164: 923-32, 2001.
7. Walters JA, Wood-Baker R, Walters EH. *Long-acting beta2-agonists in asthma: an overview of*

Hay un patriotismo infecundo y vano: el orientado hacia el pasado; otro justo y activo: el orientado hacia el porvenir. Entre preparar un germen y dorar un esqueleto, quién dudara.

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

- Cochrane systematic reviews*. Respir Med 99: 384-95, 2005.
8. Dahl R, Earnshaw J, Palmer J. *Salmeterol: a four-week study of a long-acting beta-adrenoceptor agonist for the treatment of reversible airways disease*. Eur Respir J 4: 1178-84, 1991.
 9. *Patterns of medication use in the United States 2005. A report from the Slone survey*. Slone Epidemiology Center; Boston University
www.bu.edu/slone/SloneSurvey/AnnualRpt/SloneSurveyWebReport2005.pdf
 10. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. *Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment*. BMJ 306: 1034-7, 1993.
 11. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER y col. *The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol*. Chest 129: 15-26, 2006.
 12. O'Byrne PM, Adelroth E. *{Beta}2 Déja vu*. Chest 129: 3-5, 2006.
 13. *Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Pulmonary-Allergy drugs advisory committee*. Julio 13, 2005
www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/minutes/2005-4148M1_Final.pdf
 14. Martinez FD. *Safety of long-acting beta-agonists - An urgent need to clear the air*. N Engl J Med 353: 2637-39, 2005.
 15. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, y col. *Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol*. Chest 124: 70-74, 2003.
 16. Wolfe J, LaForce C, Friedman B, y col. *Formoterol, 24 {micro}g bid, and serious asthma exacerbations: Similar rates compared with formoterol, 12 {micro}g bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo*. Chest 129: 27-38, 2006.
 17. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. *Meta-Analysis: Effect of long-acting {beta}-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths*. Ann Intern Med 144: 904-12, 2006.
 18. Sears MR, Taylor DR, Print CG, y col. *Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma*. Lancet 336: 1391-6, 1990.
 19. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. *Meta-Analysis: Respiratory tolerance to regular {beta}2-agonist use in patients with asthma*. Ann Intern Med 140: 802-13, 2004.
 20. Johnson M. *The beta-adrenoceptor*. Am J Respir Crit Care Med 158: 146S-53, 1998.
 21. Tattersfield AE, Harrison TW. *Beta-adrenoceptor polymorphisms: Focus moves to Long-Acting Beta-Agonists*. Am J Respir Crit Care Med 173: 473-74, 2006.
 22. Glassroth J. *The role of long-acting {beta}-agonists in the management of asthma: Analysis, meta-analysis, and more analysis*. Ann Intern Med 144: 936-37, 2006.

A los veinte años, se cree resuelto el enigma del mundo; a los treinta se medita sobre él, y a los cuarenta se descubre que no tiene ninguna solución.

AUGUST STRINDBERG