

SEGURIDAD DE LOS BETA 2 AGONISTAS (B2A) EN ASMA BRONQUIAL *SAFETY OF BETA-AGONISTS IN ASTHMA*

Teodoro J Oscanoa ⁽¹⁾

Resumen

Los broncodilatadores beta 2 agonistas (β 2A) forman parte muy importante en el farmacoterapia del asma bronquial, una enfermedad que avanza en el mundo de manera epidémica. Los β 2A son prescritos a millones de personas en el mundo, por consiguiente los aspectos de seguridad son de interés público. Los broncodilatadores β 2A de acción corta (Short-Acting β 2 Agonists o SABA) como salbutamol inhalatorio, según las evidencias actuales, confirman su seguridad en su uso como fármaco de rescate o a demanda. Los broncodilatadores β 2A de acción prolongada (Long-Acting β 2 Agonists o LABA) se utilizan asociados a corticoides inhalatorios, como medicamentos controladores de exacerbaciones de accesos asmáticos, por razones de seguridad los LABAs no se recomienda su uso como monoterapia.

Palabras clave: asma, beta 2 agonistas acción prolongada, beta 2 agonistas acción corta, seguridad, formoterol, salmeterol, salbutamol.

Summary

Beta 2 agonist bronchodilators (β 2A) are very important part in the pharmacotherapy of bronchial asthma, a disease that progresses in the world in an epidemic way. The β 2A are prescribed to millions of people around the world, therefore the safety aspects is of public interest. Short-Acting β 2 Agonists (SABAs), such as albuterol inhaler, according to current evidence, confirming its safety when used as a quick-relief or rescue medication. The long-acting β 2 agonists (LABAs) The long-acting bronchodilators β 2A (Long acting β 2 Agonists or LABAs) are used associated with inhaled corticosteroids as controller drugs for asthma exacerbations access, for safety reasons LABAs are not recommended for use as monotherapy

Key words: asthma, long-acting beta-2 agonists (LABA), short-acting beta-2 agonists (SABA)s, safety, formoterol, sameterol, albuterol.

Centro de trabajo: (1) Sección de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú. Instituto de Investigaciones de la Universidad San Martín de Porres. Lima.

Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Almenara. Lima. Perú

Nombre y dirección completa del autor responsable de la correspondencia:

Dr. Teodoro J. Oscanoa. Dirección: Servicio de Geriátrica del Hospital Almenara.

Av. Grau 800. Lima 13. LIMA PERU. Teléfono: 324 2983 anexo 4085. Correo

Electrónico: tjoscanaoae@gmail.com tjoscanaoae@unmsm.edu.pe,

Becas o ayudas para la subvención del trabajo: ninguna.

conflictos de interés: Ninguna.

Teléfono: 324 2983 anexo 44081. Correo Electrónico: toscanoae@usmp.pe tjoscanaoae@unmsm.edu.pe,

Introducción

La terapia broncodilatadora para el asma más antigua conocida por la humanidad se inicia hace más de 5000 años, con la planta Ma Huang (Ephedra) de la Medicina China. El principio activo de la Ephedra es la efedrina que libera catecolaminas endógenas causando broncodilatación. En 1907 se demostró experimentalmente el efecto broncodilatador de la adrenalina, el cual fue la base terapéutica para su aplicación subcutánea en la crisis asmática, posteriormente un médico británico describió la vía de administración por nebulización. Durante la década de los 1940 se sintetiza el isoproterenol y se comienza a distinguir la diferencia en la respuesta bronquial al isoproterenol y noradrenalina, naciendo el concepto de receptores adrenérgicos alfa y beta. En la década de 1960, se descubre que las aminas simpaticomiméticas podría actuar sobre receptores beta 1 y beta 2, una subdivisión basada en su acción preferente sobre el corazón y las musculatura lisa bronquial. Lands y col descubrió que la isoetarina era altamente selectiva a los receptores beta 2. La aplicación clínica de isoetarina fue difícil y poco exitosa, debido a su vida media muy corta, por el rápido metabolismo asociado a su anillo catecol. En año 1968 David Jack and Roy Brittain sintetizan el salbutamol, fármaco broncodilatador beta 2 agonista, que revolucionó la terapéutica del asma bronquial y es utilizado ampliamente hasta la actualidad. Salbutamol es un fármaco de diseño exitoso, tiene su origen en el isoproterenol, donde el grupo hidroxilo fue deliberadamente reemplazado por un grupo hidroximetil con el objetivo de resistir su destrucción por la catecol-O-metil transferasa (COMT).¹ Los dos grandes aportes a la terapia del asma de Brittain y Jack, se completaría en 1990 cuando logran sintetizar el salmeterol, el primer beta 2

agonista de acción prolongada y ponerlo a disposición para su uso clínico; este fármaco tiene una cadena lateral extendida que lo convierte en 10,000 veces más lipofilo que salbutamol. En perspectiva, la historia de los β_2 , actualmente parece empeñada en prolongar aun más la vida media, en esta línea el año 2006 se inicia los estudios de fase III del indacaterol uno de los representantes más conspicuos de una nueva línea de β_2 , ahora denominados “de acción ultraprolongada”, con una duración de acción de 24 horas, posibles de usarlos una vez por día.²

Musculo liso bronquial

La fisiopatología del asma bronquial tiene dos componentes esenciales, el broncoespasmo y el proceso inflamatorio. Como el efecto principal de los β_2 es la broncodilatación, la diana de este grupo farmacológico es el musculo liso bronquial (MLB). El MLB es la estructura que gobierna el control del calibre de las vías aéreas, su tono muscular es el resultado del balance entre estímulos constrictores y relajantes.³ La modulación del tono bronquial normal está a cargo del sistema nervioso autónomo. El sistema autónomo simpático actúa sobre el tono del MLB como broncodilatador. En el ser humano no hay inervación simpática directa sobre el MLB, la activación de los receptores β_2 del MLB ocurre por las catecolaminas circulantes.

La inervación parasimpática, fundamentalmente de acción broncoconstrictora, tiene lugar porque el MLB tiene receptores muscarínicos. Bajo este principio, a lo largo de la historia se ha tratado de explotar la acción broncodilatadora de los fármacos que bloquean los receptores muscarínicos, entre los que se cuentan, belladona, estramonio y la misma atropina sin gran éxito. En 1984 se descubrió subtipos de receptores muscarínicos, reconociéndose que los receptores M3 son los que gobiernan los efectos broncocons-

trictores del tono colinérgico del MLB, mientras que los receptores M2 funcionaban como receptores de retroalimentación inhibitoria (autoreceptores). Este descubrimiento abrió las puertas para la síntesis de antagonistas selectivos M3 como son bromuro de ipatropio (broncodilatador antimuscarínico de acción corta) y el tiotropio (broncodilatador muscarínico de acción prolongada).¹ fármacos inhalatorios ampliamente utilizados en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial.

En estado normal también existen sistemas diferentes del sistema nervioso autónomo que regulan el tono del MLB, como el óxido nítrico, aunque su contribución es mínima. En asma bronquial, la broncoconstricción tiene otros mediadores, dentro de los más conocidos están las que causan respuesta broncoconstrictora precoz o inmediata (10 a 90 minutos) como la histamina que actúa sobre los receptores H1 del MLB. Esta respuesta precoz es seguida por una segunda fase broncoconstrictora tardía que puede durar horas o días, esto es mediado por leucotrienos (C4, D4 y E4) que actúan sobre los receptores cys-LT1 del MLB. Se han desarrollado antagonistas de los receptores de leucotrienos (CysLT1) como el montelukast, pranlukast y zafirlukast, también debe incluirse a un inhibidor de la 5-lipoxygenasa que es el zileuton.⁴

Farmacodinamia

Los β_2 A actúan uniéndose a los receptores β_2 del músculo liso bronquial, dichos receptores son miembros de la familia de receptores que presentan 7 dominios transmembrana y están acoplados a proteína G. Los receptores β_2 están presentes en alta densidad en las células musculares lisas, sin embargo también están presentes en otros tejidos que forman parte del aparato respiratorio como glándulas submucosa, células del epitelio respiratorio, endotelio vascular, mas-

tocitos, células inflamatorias circulantes como eosinófilos y linfocitos, pneumocitos tipo II y ganglios colinérgicos.⁵ Por consiguiente, se han atribuido los siguientes efectos, aparte de la broncodilatación de las vías aéreas distales y proximales: inhibición de la liberación de mediadores de los mastocitos, inhibición de la exudación plasmática y edema de las vías aéreas, incremento de la depuración mucociliar, incremento de la secreción de moco, disminución de la neurotransmisión colinérgica y disminución de la tos.⁶

Los β_2 A se clasifican según su duración de acción, selectividad y afinidad hacia el receptor, potencia y eficacia. Salbutamol y formoterol tiene más rápido inicio de acción que salmeterol; salmeterol y formoterol tienen una duración de acción mayor que salbutamol, debido a su propiedad lipofílica producen efecto de depósito a nivel de la membrana celular, de manera que es posible administrarse dos veces al día. Los β_2 A son moderada y altamente selectivos a los receptores β_2 . La afinidad se refiere a la atracción entre los agonistas y su receptor y se expresa como una constante de disociación entre agonistas y el receptor. La potencia se refiere a la concentración de la droga que alcanza la mitad de la respuesta máxima del cual el fármaco es capaz (EC50) y depende fundamentalmente de la afinidad y eficacia intrínseca del fármaco.

La eficacia intrínseca se define como la relación eficacia/número total de receptores, es decir, es la capacidad de medicamento de activar su receptor, sin tener en cuenta su concentración o número de receptores. El modelo de receptor en dos estados es útil para definir agonistas completos, parciales e inversos; este modelo presenta a los receptores ligados a proteína G en dos estados en equilibrio, una forma inactiva (R) y conformación activa espontánea (R*). Los agonistas clásicos tienen una alta afinidad para la forma R*

comparado con la forma R, por tanto se incrementa la concentración de R^* . Bajo este modelo la eficacia intrínseca se define como relativa preferencia de afinidad de los ligando por R^* y R. Los fármacos con un alto grado de eficacia (agonistas completos) tienen mucha mayor afinidad por R^* que por R; mientras que los fármacos con eficacia intrínseca baja (agonistas parciales) tienen relativamente una menor afinidad por R^* que por R. Entre los agonistas de los receptores $\beta 2$ disponibles, la epinefrina tiene la más alta eficacia intrínseca, seguido de formoterol, salbutamol y salmeterol, este último tiene la menor eficacia intrínseca. Indacaterol, uno de los más recientes $\beta 2A$, tienen una eficacia intrínseca similar al formoterol.² Con este mismo modelo, un agonista inverso (eficacia intrínseca negativa) tiene una alta afinidad mayor para la conformación R que la forma R^* , por consiguiente disminuye la concentración de R^* , ejerciendo un efecto totalmente opuesto al agonista. Los antagonistas competitivos neutrales tienen una afinidad igual para R y R^* y no desplazan el equilibrio entre ambos, pero antagonizan competitivamente los efectos tanto de agonistas como de agonistas inversos.⁵

Seguridad de los broncodilatadores beta 2 agonistas ($\beta 2A$)

Seguridad de los broncodilatadores $\beta 2A$ de acción corta (Short-Acting $\beta 2$ Agonists o SABAs).

Tres son los aspectos relevantes de seguridad a discutir con los SABAs: indicios de relación con asma fatal que no es un efecto de clase (aparentemente solo con isoproterenol y fenoterol); la diferencia significativa de eventos adversos cuando se administra salbutamol inhalatorio en forma continua vs a demanda y la influencia de los polimorfismos genéticos.

La historia de los SABAs registra dos epidemias de asma fatal ocurridas en Inglaterra en 1961 y en Nueva Zelanda en 1977.

La incidencia de asma fatal en Inglaterra hasta 1961 se había mantenido en 0.5 por 100,000 personas, a partir de ese año se incrementó progresivamente hasta llegar cerca a 3 por 100,000 personas, similar tendencia se observó en Escocia, Australia e Irlanda. La hipótesis más aceptada sobre la causa de estos hechos fue el uso y abuso del isoproterenol en aerosol a elevada concentración. Un hecho importante que reforzó esta hipótesis, fue que esta epidemia no ocurrió en Estados Unidos ni Canadá, países donde esta forma farmacéutica nunca se autorizó su venta.^{7,8,9} En 1977 se reportó otra epidemia en Nueva Zelanda que llegó a cifras 3 veces mayores de incidencia de asma fatal que el Reino Unido en ese mismo periodo de tiempo.¹⁰ Al analizar esta epidemia, se observó una coincidencia temporal con la introducción de fenoterol en Nueva Zelanda y la tasa de mortalidad de asma fatal se mantuvo entre las más altas del mundo durante más de una década; adicionalmente la epidemia desapareció cuando en 1990 se publicaron estudios de casos y controles sobre la seguridad del fenoterol.^{11,12} (Ver tabla 1)

Fechas	Hechos
1968	Isoproterenol (inhalador dosis medida, dosis alta): Aumento mortalidad de asma en Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda 9
1976	Fenoterol (inhalador dosis medida, doble dosis comparada con salbutamol): Aumento mortalidad de asma en Nueva Zelanda 13
1992	Salbutamol: broncodilatador beta 2 más seguro, comparado con fenoterol 15

Tabla 1
Seguridad de los broncodilatadores $\beta 2A$ de acción corta (Short-Acting $\beta 2$ Agonists o SABAs): Evolución y cronología de los hechos.

Sobre la evolución y cronología de los hechos en relación con la seguridad de los broncodilatadores β_2 A de acción corta. Los mecanismos fisiopatológicos de la asociación de asma fatal con isoproterenol y fenoterol es desconocida, sin embargo, aparentemente es la confluencia de varios factores, entre los cuales están la broncoconstricción e hiperreactividad bronquial de rebote que ocurre al suspender estos SABAs. El uso diario de fenoterol está asociado con una reducción de flujo pico matutino, lo que sugiere que el intervalo entre las dosis durante la noche es suficiente para permitir la broncoconstricción de rebote. Este fenómeno no se observa con salbutamol. El uso regular de SABAs conduce a tolerancia de sus efectos broncoprotectores y broncodilatadores. La tolerancia se hace más evidente cuando empeora la broncoconstricción; en asma severa esto puede conducir a una pobre respuesta al tratamiento de emergencia. El asma fatal asociada con fenoterol e isoproterenol sería el resultado de un efecto de rebote del asma y pobre respuesta a estos SABAs como consecuencia de fenómeno de tolerancia; ambos efectos serían causados por regulación decreciente (downregulation) de los receptores β_2 los cuales ocurren con todos los β_2 agonistas.¹⁴

Se ha demostrado que salbutamol inhalatorio usado "cuando sea necesario o a demanda" es más eficaz y seguro que cuando se usa en forma regular o continua.¹⁵ Los estudios de Taylor y col han evidenciado que el uso de salbutamol en forma continua está relacionado con declinación en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), mas variación diurna del flujo espiratorio máximo (PEF) y mayor sensibilidad a la metacolina.¹⁶ Por otro lado, el estudio de Drazen y col sobre este mismo tópico, no mostró ninguna diferencia significativa entre las variables evaluadas (Variabilidad del PEF,

FEV1, número de puffs de salbutamol o síntomas) entre uno u otra forma de administración.¹⁷

Los estudios farmacogenómicos (estudio de las variaciones de las características del ADN y ARN en relación con la respuesta al fármaco) y farmacogenéticos (parte de la farmacogenómica que estudia las variaciones de la secuencia de ADN relacionados a la respuesta al fármaco)¹⁸ del asma se han focalizado en los determinantes genéticos de la reversibilidad broncodilatadora y el empeoramiento del asma con el uso continuo de los SABAs. El gen del receptor adrenérgico β_2 (ADRB2) tiene de 80 polimorfismos, habiéndose validado 45 SNP (Single nucleotide polymorphism) y dos inserciones/deleciones. Los estudios se han centrado sobre todo en el polimorfismo Gly16Arg (variante de aminoácidos glicina/arginina en la posición 16). Un estudio retrospectivo de los datos del Mild Asthma Trial¹⁹ encontró que los individuos con el polimorfismo B16 Arg/Arg que recibieron albuterol en forma regular tuvieron más exacerbaciones.²⁰ Adicionalmente el estudio BARGE (β Adrenergic Response by Genotype) que investigó el esquema de uso regular vs "cuando sea necesario" de albuterol, evidenció que los pacientes con B16 Arg/Arg presentaban menor PEF que aquellos con placebo o albuterol administrado regularmente pero con B16 glicina/glicina (que mejoraron cuando se retiró SABAs y se sustituyó con Ipratropio). De los datos disponibles, es posible concluir que los pacientes con polimorfismo B16 Arg/Arg son más susceptibles a los efectos de la administración de SABAs, especialmente cuando su uso es continuo.²¹

En relación con los aspectos de seguridad de los SABAs como salbutamol puede calificarse como seguro, su lugar en la terapéutica del asma es como medicamento de rescate que alivia el broncoes-

pasmo, previene el asma del ejercicio y el tratamiento de las exacerbaciones. No se recomienda su uso en forma regular, sino a demanda; existen indicios que sugieren su relación con ciertos polimorfismos donde el efecto deletéreo de su uso regular es más pronunciado que otros, sin embargo su real impacto en la práctica diaria es incierto, mientras no se emplee en forma rutinaria esta tecnología para la selección de los pacientes.

Seguridad de los broncodilatadores β 2A de acción prolongada (Long-Acting β 2 Agonists o LABAs).

Actualmente en los referente a los aspectos de seguridad de los LABAs se vive un verdadero fenómeno de Déjà vu (del francés, fenómeno de lo "ya visto"), puesto que parece que la historia descrita para los SABAs pareciera repetirse⁸, aunque algo atenuada, pero con claros indicios de estar asociados a eventos severos de asma incluyendo elevación de la mortalidad. Dada la magnitud y seriedad de problema, se reseñarán los hechos de la siguiente manera: seguridad de los LABAs administrado en forma aislada, asociada a corticoides, hipótesis sobre mecanismos fisiopatológicos implicados y argumentos en favor o en contra sobre esta controversia.

Sobre la seguridad de los LABAs, actualmente lo único que esta fuera de cualquier controversia es que dichos fármacos no se deben administrar de forma aislada, es decir, se debe evitar la monoterapia con un LABA. Debe recordarse que los LABAs se expendían hasta hace pocos años en inhaladores conteniendo solo el principio activo (salmeterol o formoterol) y actualmente existen inhaladores que combinan estos fármacos con corticoides inhalatorio en el mismo envase. En el año 2005 la FDA ya había lanzado una advertencia de recuadro negro (black box warning) sobre este tópico.^{22,23} En diciembre de 2008 un comité espe-

cial de la FDA determinó que los LABAs Salmeterol (Serevent, GlaxoSmithKline) y formoterol (Foradilte Novartis) no deben ser utilizados en el tratamiento del asma para todas las edades, porque los riesgos superan sus beneficios²⁴ a raíz de esta recomendación de la FDA ya se han sumado convocatorias para el retiro de LABAs que no estén asociados con corticoides.²⁵ La decisión de la FDA se fundamenta en numerosos ensayos clínicos que se inician desde 1993, cuando Castle y col (Salmeterol Nationwide Surveillance o SNS)²⁶ encontraron un incremento de la mortalidad (estadísticamente no significativo) en el grupo de salmeterol vs salbutamol de 0.07% y 0.02% ($p=0.105$) respectivamente; debe anotarse que salmeterol fue aprobado por la FDA en 1994 a pesar de esta última evidencia. Con el fin de disipar las dudas sobre la seguridad de los LABAs que figuraban en su partida de nacimiento, se diseñaron una serie de estudios entre los más conocidos están el SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)²⁷ y FACET (Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy)²⁸, entre muchos otros. Se han realizado también varios estudios metanalíticos^{29,30,31}, seguido de pronunciamientos actualizados periódicamente de la FDA sobre este tópico. (Ver tabla 2) sobre seguridad de los LABAs, evolución y cronología de los hechos.

Aclarado el tema de los riesgos de la monoterapia con LABAs, se tuvo la impresión que esta historia ya tenía un honroso final, con la idea que la administración de LABAs asociados con corticoides reunía los perfiles de seguridad idóneos, sin embargo, el mismo comité especial de la FDA en el año 2008, en vista de algunos indicios nada auspiciosos sugirió evaluar mas exhaustivamente los aspectos de seguridad de las formas de presentación mixta (LABAs+corticoides).^{32,33} Cumpliendo las sugerencias de la FDA se reali

Fechas	Hechos: Seguridad de los LABAs como monoterapia
1993	SNS (Salmeterol Nationwide Surveillance): mortalidad con salmeterol (12 de 16,787) fue mayor que con salbutamol (2 de 8,393). Mortalidad asociada a salmeterol: 1 caso por cada 650 pacientes-año tratamiento. ²⁶
2005	FDA: Alerta sanitaria sobre LABAs (salmeterol y formoterol), con advertencia de recuadro negro (black box warning). 22-23
2006	SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial): Mortalidad asociada a salmeterol: 1 caso por cada 700 pacientes-año tratamiento . Población de mayor riesgo de mortalidad: administración de salmeterol sin corticoides. ²⁷
2006	Metanálisis de Salpeter y col: (19 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo): Salmeterol o formoterol aumentan las agudizaciones graves que requieren hospitalizaciones, e incrementa la mortalidad, el empleo simultáneo de corticoides inhalados atenúa pero no hace desaparecer el incremento del riesgo. ²⁹
2008	Revisión sistemática y Metanálisis de Jaeschke y col: (62 ensayos clínicos aleatorizados, simple ciego y controlados): En pacientes con corticoides inhalatorios, los LABAs no aumentaron el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma. Hubo muy pocas muertes relacionadas con el asma y las intubaciones, y los acontecimientos fueron demasiado infrecuentes para establecer el efecto en relación con LABAs en estos resultados. ³⁰
2008	Metanálisis de Bateman y col (66 ensayos clínicos auspiciados por GlaxoSmithKline, 20 966 pacientes): evaluó la seguridad de salmeterol cuando se agrega a pacientes tratados con corticoides inhalatorios. No se alteró el riesgo de eventos relacionados a asma severa (hospitalización, intubación, muertes o exacerbaciones severas). ³¹
2008	FDA: concluye que el uso como monoterapia de salmeterol o formoterol, los riesgos superan los beneficios en todas las edades y recomienda el retiro de dichos medicamentos en dicha forma de presentación. ³²⁻³³ Hechos: Seguridad de los LABAs asociados con corticoides
2008	Metaanálisis de Cates y col. (26 estudios con salmeterol, 62,815 pacientes): Existe incremento de mortalidad relacionado con asma en los pacientes con salmeterol comparado con placebo, el uso concomitante de corticoides aminora pero no elimina dicho riesgo. ³⁴
2009	Metaanálisis de Cates y col. (14 estudios con salmeterol con 8,028 y 7 estudios con 2,788 niños y adolescentes). El uso de formoterol con corticoides no anula la posibilidad de riesgo de incremento de mortalidad relacionado a asma. ³⁵
2009	Metaanálisis de Sears y col (64 ensayos clínicos con formoterol con 72;174 pacientes): la mortalidad en los randomizados a formoterol fue de 0.34 per 1,000 personas-año (92% usuarios de corticoides) vs 0.22 per 1,000 personas-año (83% usuarios de corticoides), la diferencia no fue significativa, sin embargo concluyen que el poder del estudio no es suficiente para afirmar que no existe incremento de mortalidad relacionado con formoterol. ³⁶
2009	Metanálisis de Rodrigo y col: (92 ensayos clínicos aleatorizados y controlados): Estudios de LABAs vs placebo demostraron que el uso de LABAs reduce las exacerbaciones, pero aumenta la mortalidad relacionado con asma. Estudios de corticoides inhalados y LABAs vs corticoides inhalados, demostraron que la terapia combinada reduce exacerbaciones y hospitalizaciones y es equivalente a monoterapia en términos de mortalidad por asma. ³⁷
2010	Metanálisis de Salpeter y col (36,588 pacientes provenientes de varios ensayos clínicos): Los LABAs aumentan el riesgo de asma relacionados con la intubación y muertes, incluso cuando se usa asociados a corticosteroides inhalados . ³⁸
2011	Estudio metaanalítico de la FDA: los eventos severos relacionados a asma asociados a LABAs eran más frecuentes en niños de 4 a 11 años de edad. Se necesitan más datos para evaluar los riesgos del uso de los LABAs en niños que con administración de corticoides inhalados de forma simultánea. ³⁹
2011	FDA (Alerta sanitaria): los LABAs deben usarse combinados con corticoides, no deben usarse solos. Deben utilizarse el tiempo estrictamente necesario para controlar los síntomas del asma, una vez controlado deben ser suspendidos. ⁴⁰

Tabla 2

Seguridad de los broncodilatadores β_2 A de acción prolongada (Long-Acting β_2 Agonists o LABAs): Evolución y cronología de los hechos.

zaron hasta 6 estudios metaanalíticos publicados hasta el 2011, cinco de ellos concluyen que la asociación con corticoides no elimina totalmente el riesgo de eventos catastróficos (intubación o mortalidad) asociada a asma.³⁴⁻³⁹ Dentro de estos estudios metaanalíticos señalados, se encuentra el realizado por la misma FDA y publicado en el año 2011 por McMahon y col donde se evidenció que los eventos severos relacionados a asma asociados a LABAs eran más frecuentes en niños de 4 a 11 años de edad.³⁹ El metaanálisis de Rodrigo y col fue el único que demostró que la terapia combinada reduce exacerbaciones y hospitalizaciones y es equivalente a monoterapia con corticoides en términos de mortalidad por asma.³⁷ (Ver tabla 2). Ante estas evidencias la FDA el 15 de abril del 2011 emite una alerta de seguridad con nuevas recomendaciones para el uso de los LABAs asociados a corticoides.⁴⁰ Ver tabla 3 sobre nuevas recomendaciones de la FDA para el uso seguro de los LABAs.

Los profesionales de la salud se les recuerda que para garantizar el uso seguro de estos productos:

- Los inhaladores que contengan únicamente un LABA sólo debe usarse en combinación con un medicamento de control del asma, debe evitarse el uso aislado de un LABAs.
- Los LABAs sólo deben utilizarse a largo plazo en los pacientes cuya asma no puede ser adecuadamente controlada con medicamentos controladores del asma.
- Los LABAs deberían utilizarse durante el menor tiempo de tiempo necesario para lograr el control de los síntomas del asma y discontinuarlos, si es posible, una vez controlado el asma. Los pacientes deben mantenerse con medicamento controladores de asma.
- Los pacientes pediátricos y adolescentes que requieren la adición de un LABA de un corticosteroide inhalado deben usar un producto combinado que contenga tanto un corticosteroide inhalado y un LABA, para garantizar el cumplimiento de ambos medicamentos.

Tabla 3
Nuevas recomendaciones de la FDA para el uso seguro de los broncodilatadores β 2A de acción prolongada (Long-Acting β 2 Agonists o LABAs)*

Los mecanismos fisiopatológicos que se han esbozado para explicar la denominada “paradoja de los β 2 agonistas”, es decir el incremento del riesgo de exacerbación del asma en un grupo de pacientes con el uso de LABAs, se pueden clasificar en dos fundamentales: disminución en el efecto relajante del musculo liso bronquial a los LABAs (desensibilización del receptor β 2A) e incremento en su respuesta broncoconstrictora por interacción heterológica entre receptores (hipótesis de la teoría del “remodelamiento bioquímico” del musculo liso bronquial)⁴¹⁻⁴², el primero presenta evidencias en humanos y el segundo en animales de experimentación. El uso simultaneo de corticoides inhalados reduciría la reactividad de las vías aéreas el cual se traduciría en cierto efecto protector de eventos catastróficos relacionados a asma.³⁸

El debate sobre la seguridad de los LABAs asociados a corticoides, actualmente se encuentra en su punto más álgido, existen argumentos en pro y en contra que se han ido discutiendo en estos últimos años, algunos de los cuales se analizará brevemente. El primer argumento minimiza las evidencias de mortalidad relacionado con LABAs porque a pesar de haber sido mayor en el grupo con LABAs, en la mayoría de estudios, estos han resultado ser estadísticamente no significativos. Sin embargo, debe anotarse que los estudios realizados para aclarar este problema, han tenido sesgos que tienden más en el sentido de la minimización de la mortalidad, que lo contrario. Por ejemplo los análisis se han hecho solo en un subgrupo de pacientes del total disponible, incluyendo solo ensayos clínicos con salmeterol, formoterol, adultos, muertes por asma, reporte de eventos publicados, ensayos clínicos provenientes de los mismos patrocinadores de los fármacos aludidos o exclusivamente a dosis aprobadas por la FDA.³⁸ El segundo argumento

bien podría resumirse en un dicho popular: “los arboles nos impiden ver el bosque”, es decir, el debate sobre el incremento de mortalidad que en la mayoría de los estudios no ha sido estadísticamente significativo, nos está impidiendo “ver” el efecto que ha tenido la introducción de este grupo farmacológico a la mortalidad de asma como aporte a la salud pública: desde 1990 existe una clara tendencia a la disminución de la mortalidad relacionado con asma a nivel mundial. En realidad en este periodo de tiempo también los corticoides inhalatorios han extendido su uso, por consiguiente, no se puede atribuir la disminución de la mortalidad por asma exclusivamente al uso de los LABAs.³⁸ El tercer argumento deriva del segundo, el incremento progresivo en la venta de los LABAs no ha afectado la tendencia decreciente mundial de disminución de la mortalidad relacionado a asma. Nuevamente los corticoides inhalatorios también han tenido una tendencia a la elevación en su uso y comercialización, aunque con una gran diferencia con los LABAs, la tendencia creciente al uso de corticoides inhalatorios es mucho más elevada y rápida.

Las repercusiones sobre la seguridad de los LABAs han sido tomadas en cuenta en las últimas guías de práctica clínica sobre asma; así, la versión actualizada al 2011 del Global Initiative for Asthma (GINA), pone como opción terapéutica recién en el 3er paso (de un total de 5), como fármaco controlador de elección en la prevención de las exacerbaciones en el paciente asmático; previamente debe haberse probado con corticoides inhalatorios o con antileucotriénicos.⁴³ La guía británica revisada al 2011, igualmente recomienda usar un LABA recién en el 3er paso (de un total de 5), siempre asociado a la terapia corticoidea inhalatoria, sin embargo anota que de no obtenerse una buena respuesta, debería suspenderse el

LABA e incrementarse la dosis de corticoide inhalatorio a 800ucg/día o agregar un antileucotriénico.⁴⁴

Conclusiones

En la farmacoterapia del asma los broncodilatadores beta 2 agonistas han resultado en un aporte importante en la calidad de vida de los pacientes con asma bronquial. Las evidencias sobre la seguridad de los SABAs inhalatorios, como el salbutamol, usados a demanda o como fármaco de rescate, tiene un aceptable balance riesgo-beneficio. Los LABAs no deberían ser usados como monoterapia por estar relacionados con elevación de mortalidad en pacientes asmáticos de cualquier edad. Actualmente se encuentra en debate los aspectos de seguridad de los LABAs asociados a corticoides, por consiguiente su prescripción en un paciente asmático será valorando el riesgo vs beneficio, especialmente evaluando y comparando otras opciones como incremento de dosis de corticoides y otras medidas de intervención farmacológica de control y prevención de la exacerbación de los accesos asmáticos.

Referencias

1. Barnes PJ. *Drugs for asthma. Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147 Suppl 1:S297-303...
2. Cazzola M, Segreti A, Matera MG. *Novel bronchodilators in asthma. Curr Opin Pulm Med.* 2010 Jan;16(1):6-12.
3. Hall IP. *Second messengers, ion channels and pharmacology of airway smooth muscle. Eur Respir J.* 2000 Jun;15(6):1120-7.
4. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. *Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Engl J Med.* 1999 Jan 21;340(3):197-206.
5. Hanania NA, Dickey BF, Bond RA. *Clinical implications of the intrinsic efficacy of beta-adrenoceptor drugs in asthma: full, partial and inverse agonism. Curr Opin Pulm Med.* 2010 Jan;16(1):1-5. Review.
6. Donohue JF. *Safety and efficacy of beta2 agonists. Respir Care* 2008; 53(5):618-622;

7. Stolley PD. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972;105(6):883–890.
8. O'Byrne PM, Adelroth E. Beta2 déjà vu. *Chest* 2006;129:3-5.
9. Speizer FE, Doll R, Heaf DP, et al. Investigation into the use of drugs preceding death from asthma. *BMJ* 1968; 1:229–243
10. Jackson RT, Beaglehole R, Rea HH, Sutherland DC. Mortality from asthma: a. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br Med J* 1982;285:771-4.
11. Grainger J, Woodman K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax*. 1991 Feb;46(2):105-11.
12. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995;345(8941):41–44.
13. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981–83: case-control study. *Lancet* 1989; 1:917–922
14. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31(2-3):279–288.
15. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist AS, Rebuck AS. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):501-6.
16. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, Yates DM, Lucas MK, Li Q. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax*. 1993 Feb;48(2):134-8.
17. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, Peters SP, Sorkness C, Szeffler SJ. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *Asthma Clinical Research Network*. *N Engl J Med*. 1996 Sep 19;335(12):841-7.
18. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. 2008 (ingresado el 5 abril 2012) <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129296.pdf>
19. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):75–80.
20. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55(9): 762–767.
21. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al; Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2004;364(9444):1505–1512.
22. USA FDA Information for Healthcare Professionals - Fluticasone propionate; Salmeterol xinafoate (marketed as Advair Diskus). 2005. (Ingresado el 1 de abril 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm162675.htm>
23. USA FDA. Information for Healthcare Professionals - Formoterol fumarate. 2005. (Ingresado el 1 de abril 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm162677.htm>
24. US Food and Drug Administration. Summary minutes of the joint Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee, December 10-11, 2008. (Ingresado el 1 de abril 2012) Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/minutes/2008-4398m1-final.pdf>.
25. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):750-1.
26. 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*. 1993 Apr 17;306(6884):1034-7.

27. 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.
28. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group*. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1405-11.
29. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Long-acting beta-agonists increase severe asthma exacerbations and asthma-related deaths: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2006;144:904-912.
30. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, Thabane L, Cheng J, Schünemann HJ, Sears MR, Guyatt G. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 15;178(10):1009-16. Epub 2008 Sep 5.
31. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 1;149(1):33-42. Epub 2008 Jun 3.
32. US Food and Drug Administration Office of Surveillance and Epidemiology. Risks and benefits of long-acting beta adrenergic agonists in the treatment of asthma. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>.
33. US Food and Drug Administration. Summary minutes of the joint Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee, December 10-11, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/minutes/2008-4398m1-final.pdf>
34. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006363. DOI: 10.1002/14651858.CD006363.pub2.
35. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub2.
36. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*. 2009;33:21-32.
37. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 Feb;22(1):9-19. Epub 2008 Nov 5.
38. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med*. 2010 Apr;123(4):322-8.e2. Epub 2010 Feb 20.
39. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1147-54. Epub 2011 Oct 24
40. FDA. Long-Acting Beta-Agonists (LABAs): New Safe Use Requirements. 04-15-2011 Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201003.htm> (ingresado el 1/5/2012)
41. Orriols R, Vallano A. Riesgo de los broncodilatadores agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada en el asma bronquial. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128:352-4. [Artículo].
42. Perpiña M. Controversia sobre los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada en el asma. *Medicina respiratoria* 2008,(1) 1:21-31 (Ingresado el 25 setiembre 2011) <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R1/R1-3.pdf>.
43. Global Initiative for Asthma (GINA). Asthma management and prevention. Updated 2011. (ingresado EL 15 de abril 2012). Disponible en: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_PocketGuide_2011.pdf
44. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma*. revised May 2011. (ingresado EL 15 de abril 2012).