

Seguridad de los medicamentos beta adrenérgicos de larga duración

Carlos Rodríguez Moreno

Doctor en medicina y cirugía, especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela

Carmen Durán Parrondo

Doctora en farmacia, especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Atención Primaria, CS Fontiñas, Santiago de Compostela

Cad Aten Primaria
Año 2010
Volume 17
Páx. 203-205

RESUMEN

Resumen: Cada vez hay más evidencias de que los agonistas beta de larga duración (LABA) podrían empeorar el pronóstico a largo plazo de los asmáticos, sobre todo, pero no exclusivamente, si no llevan tratamiento de fondo con corticoides. La alternativa de tratamiento de fondo con corticoides inhalados y un agonista beta de corta duración a demanda parece más segura e igualmente efectiva. Aunque hay varias hipótesis, el mecanismo podría ser un enmascaramiento de un insuficiente control de la inflamación de base.

Palabras clave: asthma, long acting betaadrenérgicos, postmarketing surveillance, adverse drug reactions

En Marzo del 2006 la FDA expresaba preocupación por los resultados de algunos estudios que sugerían un aumento del riesgo de exacerbaciones graves de asma en adultos y niños y un aumento de mortalidad en algunos subgrupos de población asmática en tratamiento con agonistas betaadrenérgicos de larga duración (LABA)¹. Además una corriente de opinión, ciertamente minoritaria en aquellas fechas, consideraba que un continuo agonismo beta adrenérgico podría enmascarar, con su clara mejora de la sintomatología asmática, una progresión del componente inflamatorio de esta enfermedad y sustraer a los pacientes del claro beneficio que supondría un más agresivo tratamiento con corticoides. Una decidida utilización de corticoides inhalados y la utilización de betagonistas de corta duración a demanda sería una alternativa tan razonable, como mínimo, como los LABA de forma pautada.

Pues bien, en su número del 18 de febrero de 2010², la división de seguridad de la FDA recomienda, por razones de seguridad, modificaciones en cómo se utilizan los LABA, modificaciones en la ficha y etiquetado del producto y la puesta en marcha de un programa llamado Estrategia de Minimización y Evaluación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation

Strategy (REMS)) que incluye una guía de utilización para los pacientes y un plan de formación/información para los profesionales sanitarios. Además ha exigido a los fabricantes una más amplia evaluación de su seguridad mediante ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

Esta decisión se basa en los resultados del análisis de varios estudios: el "Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial" (SMART), el "Salmeterol Nationwide Surveillance Study" (SNS), y un meta-análisis realizado por la propia FDA en 2008.

El SMART³ es un ensayo clínico que aleatorizó 26.355 pacientes asmáticos mayores de 12 años a recibir salmeterol o placebo añadido a su tratamiento habitual, valorando durante 28 semanas, como objetivo primario la mortalidad por acontecimientos respiratorios graves y como secundario muerte o acontecimientos graves por asma. Los resultados mostraban un aumento de riesgo de muertes relacionadas con asma en los pacientes que recibían salmeterol frente a los que recibieron placebo. Los análisis por subgrupos mostraron que tanto en caucásicos como en africanos las muertes relacionadas con asma eran más frecuentes en el grupo de salmeterol (Tabla 1).

TABLA 1

Resultados del SMART

Tipo pacientes	Muertes relacionadas con asma. Grupo Salmeterol n (%)	Muertes relacionadas con asma. Grupo Placebo n (%)	Riesgo Relativo de muerte relacionada con asma (IC 95%)	Exceso de muertes sobre placebo expresado por 10,000 Pacientes* (IC 95%)
Todos** salmeterol: n = 3,176 placebo: n = 13,179	13 (0.10%)	3 (0.02%)	4.37 (1.25, 15.34)	8 (3, 13)
Caucásicos Salmeterol: n = 9,281 Placebo: n = 9,361	6 (0.07%)	1 (0.01%)	5.82 (0.70, 48.37)	6 (1, 10)
Afroamericanos Salmeterol: n = 2,366 Placebo: n = 2,319	7 (0.31%)	1 (0.04%)	7.26 (0.89, 8.94)	27 (8, 46)

* Número estimado de muertes adicionales relacionadas con asma en pacientes tratados con salmeterol frente a placebo (asumiendo 10000 pacientes durante 28 semanas).

** La población del estudio incluye caucásicos, afroamericanos, hispanos, asiáticos, "otros" y "desconocido"

Correspondencia

Carlos Rodríguez Moreno
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario
15706 Santiago de Compostela.
carlos.rodriguez.moreno@sergas.es

El SNS es un ensayo clínico doble ciego de 16 semanas que aleatorizó 25.180 pacientes asmáticos mayores de 12 años a recibir salmeterol o salbutamol añadido a su tratamiento habitual. Los resultados mostraron un aumento en el número de muertes por causa respiratoria o asociadas a asma en el grupo de salmeterol (12 de 16787 pacientes, 0.07%) comparado con el grupo de salbutamol (2 de 8,393 pacientes, 0.02%).

La FDA elaboró un metaanálisis de 110 estudios que valoraban el efecto de los LABA en 60.954 pacientes asmáticos mediante una variable compuesta orientada a detectar síntomas de exacerbación grave del asma (muerte relacionada con asma, intubación y hospitalización). Los resultados sugieren un aumento de riesgo de la mencionada variable entre los que toman LABA frente a los que no, siendo el grupo de edad entre 4-11 años el que más diferencias de riesgo presentaba (Tabla 2).

TABLA 2

Resultados del metaanálisis: número de pacientes con acontecimientos de la variable*

Tipo pacientes	Pacientes con acontecimiento. Grupo con LABA	Pacientes con acontecimiento. Grupo sin LABA	Diferencia de riesgo estimada por 1000 pacientes tratados	Intervalo confianza (IC)
Todos n = 30,148 pacientes con LABA y 30,806 sin LABA	381	304	2.80	1.11 – 4.49
Todos** 12-17 años n = 3, 03 pacientes con LABA y 3,289 sin LABA	48	30	5.57	0.21 – 10.92
4-11 años n = 1,626 pacientes con LABA y 1,789 sin LABA	61	39	14.83	3.24 – 26.43

* Acontecimientos de la variable: muerte relacionada con asma, intubación y hospitalización

Ante estas evidencias la FDA concluye:

- Según la información disponible, la utilización de LABA en el tratamiento del asma en adultos y en niños conlleva un aumento de riesgo de exacerbación grave de los síntomas de esta enfermedad, hospitalización y muerte.
- Actualmente la FDA considera que a pesar de ello, los beneficios de estos medicamentos en los pacientes asmáticos superan a los riesgos.
- Por el momento no hay información suficiente para concluir si su utilización asociado a corticoides elimina este aumento de riesgo observado; requiere a los fabricantes la realización de estudios para evaluar más ampliamente y de forma específica, el riesgo de los LABA asociado a corticoides.

Y en base a ello, realiza las siguientes recomendaciones sobre los LABA:

- 1) No deben administrarse solos; su utilización está contraindicada

sin la administración de corticoides inhalados u otro medicamento que actúe sobre la evolución del asma.

- 2) No deben emplearse a largo plazo salvo cuando el asma no pueda controlarse con otros medicamentos.
- 3) Deben utilizarse el menor tiempo posible que consiga controlar los síntomas del asma y deben retirarse, si es posible, cuando se consiga el control de los mismos. Entonces debe utilizarse un medicamento que controle el proceso asmático como los corticoides.
- 4) Los pacientes pediátricos y adolescentes que requieran la adición de un LABA a su corticoide inhalado deben utilizar una especialidad en combinación para asegurar el cumplimiento del tratamiento

La FDA no desaconseja las especialidades a dosis fijas con un corticoide y un LABA; de hecho las aconseja como un medio de asegurar un adecuado cumplimiento en la toma del corticoide.

Compartimos el punto de vista de que es crucial que los pacientes asmáticos tomen de forma crónica un corticoide inhalado y si para lograrlo hay que aceptar especialidades combinadas, éste sería un mal menor. Pero nos parece una tibia y permisiva postura con estas especialidades que 1) son más caras, 2) no permiten un ajuste de dosis individualizado 3) pueden originar que pacientes que no necesitan un LABA lo tomen y 4) determina que pacientes que podrían utilizar salbutamol a demanda acaben tomando un LABA de forma mantenida cuando según el estudio SNS el pronóstico de aquellos es mejor que el de éstos.

Es posible que esto refleje una loable prudencia a la hora de modificar una práctica muy extendida y de no lesionar intereses poderosos, pero encontramos una cierta contradicción entre este refuerzo a las especialidades combinadas y los puntos 2 y 3 de las recomendaciones de la propia FDA detalladas más arriba. Recomendaciones que, por otro lado, son perfectamente coherentes con la preocupación actual de que los LABA podrían enmascarar un empeoramiento del asma y es más seguro controlar el asma con la utilización contundente de corticoides y betaagonistas de corta duración a demanda como tratamiento de rescate de los síntomas.

Por último recordar a nuestros lectores que los LABA no deben introducirse en pacientes con asma descompensada y que no revierten de manera conveniente los síntomas asmáticos de comienzo agudo donde el salbutamol es el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) FDA Public Health Advisory
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpa>

tientsandproviders/ucm108111.htm

- 2) FDA Public Health Advisory
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
- 3) Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*; 2006; 129:15-26.

Fuentes de financiación: no financiado

Posibles conflictos de interés:

Carlos Rodríguez Moreno ha solicitado y recibido ayudas para viajes a congresos de los MIR de su servicio hospitalario, ha recibido honorarios por conferencias y cursos impartidos, ha recibido libros y

suscripciones a revistas médicas a nombre de su servicio hospitalario y ha recibido regalos menores como material fungible de oficina (bolígrafos, cuadernos, calendarios, etc.) de varias compañías farmacéuticas multinacionales (GSK, MSD Sanofi-Aventis, Pfizer) y nacionales (Menarini, Davur y Belmac). Trabaja en temas de uso racional de medicamentos para el sistema público de salud.

Carmen Durán Parrondo ha solicitado y recibido ayudas para viajes a congresos, ha recibido honorarios por conferencias y cursos impartidos, ha recibido libros y regalos menores como material fungible de oficina (bolígrafos, cuadernos, calendarios, etc.). Todo esto de varias compañías farmacéuticas multinacionales con productos innovadores (MSD, Esteve, Sanofi-Aventis, Almirall, Abott, Pfizer y Menarini). Trabaja en temas de uso racional de medicamentos para el sistema público de salud.