



## Artículo Valorado Críticamente

El uso de beta agonistas de acción prolongada puede aumentar las exacerbaciones de asma severa, así como las muertes asociadas a éstas, si no se asocian siempre a corticoides inhalados

Sergio Francisco Puebla Molina. Jefe de Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco (Chile). CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública Universidad de la Frontera (Chile). Correo electrónico: [spuebla@ufro.cl](mailto:spuebla@ufro.cl)

Vicent Modesto i Alapont. Coordinador de la Unidad de Reanimación y Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Infantil Universitari "La Fe". València (España). Correo electrónico: [vicibego@telefonica.net](mailto:vicibego@telefonica.net)

Términos clave en inglés: adrenergic beta-agonists; asthmatic crisis; asthma: complications; asthma: mortality; meta-analysis

Términos clave en español: beta agonistas de acción prolongada; Crisis asmática; asma: complicaciones; asma: mortalidad; metaanálisis

Fecha de recepción: 21 de julio de 2006

Fecha de aceptación: 30 de julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de Septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 53      doi: [vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.14.htm](https://doi.org/10.1016/S1136-3646(06)00031-4)

### Cómo citar este artículo

Puebla Molina SF, Modesto i Alapont V. El uso de beta agonistas de acción prolongada puede aumentar las exacerbaciones de asma severa, así como las muertes asociadas a éstas, si no se asocian siempre corticoides inhalados.

Evid Pediatr. 2006; 2: 53

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.14.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.14.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## El uso de beta agonistas de acción prolongada puede aumentar las exacerbaciones de asma severa, así como las muertes asociadas a éstas, si no se asocian siempre a corticoides inhalados

Sergio Francisco Puebla Molina. Jefe de Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco (Chile). CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública Universidad de la Frontera (Chile). Correo electrónico: spuebla@ufro.cl  
Vicent Modesto i Alapont. Coordinador de la Unidad de Reanimación y Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Infantil Universitari "La Fe". València (España). Correo electrónico: vicibego@telefonica.net

**Referencia bibliográfica:** Salpeter S, Buckley NS, Ormiston TM, MD, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 904-12

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** valorar el riesgo de exacerbaciones de asma que conduzcan a la hospitalización o que comprometan la vida en pacientes que usan beta agonistas de larga duración (BALD), comparado con placebo.

**Fuentes de datos:** se incluyeron ensayos clínicos, controlados, aleatorizados (ECAs) publicados entre 1966 y diciembre de 2005. La búsqueda de estudios se efectuó, sin restricción por idioma, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CINAHL y Cochrane. Se buscaron estudios adicionales mediante revisión de las referencias bibliográficas y de los archivos de la Food and Drug Administration (FDA). Se estableció contacto con los autores de los estudios recuperados. Se descartaron ECA con resultados duplicados. De 139 ECA, 47 reunieron los criterios de inclusión.

**Extracción de datos:** dos revisores independientes evaluaron la validez de cada ECA y extrajeron los datos de los artículos seleccionados, llegándose a un consenso en caso de discrepancias. De cada ECA se extrajo la proporción de pacientes con exacerbaciones severas de asma (hospitalizaciones), con ataques severos de asma (que requieran ventilación mecánica) o muertes asociadas a estos. Se tomaron en cuenta sólo los ECA con al menos un evento reportado. Si existía más de un evento en el mismo paciente, se registró sólo el primero. Se estudió la presencia de heterogeneidad mediante una prueba de  $\beta^2$ , con un límite de significación especificado de  $\alpha = 0,1$ , y mediante el test de I<sup>2</sup>. Como se pudo asumir homogeneidad estadística inter-estudios, el estimador del efecto global se obtuvo mediante el cálculo, basado en un modelo de efectos fijos, de la odds ratio (OR) de Peto y de la diferencia exacta (binomial) de riesgos (DR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados de los ECA excluidos (28) fueron tomados en cuenta para el análisis de sensibilidad del resultado global. Se estableció, a priori, un análisis de subgrupos basado en características de importancia clínica: la comparación de los resultados entre dos fármacos  $\beta$  agonistas (salmeterol y formoterol), y la comparación entre dos tipos de pacientes, niños (<12 años) y adultos.

**Medición del resultado:** hospitalizaciones por ataques de asma (exacerbaciones severas, n = 12 ECA): la OR fue de 2,6 (IC 95%: 1,6 a 4,3) para el grupo BALD comparado con el grupo placebo. La DR atribuida al uso de BALD fue de 0,7% (IC 95% 0,1 a 1,3%) durante un periodo de 6 meses.

El análisis de hospitalizaciones para el subgrupo de niños demostró un aumento de las mismas en el grupo BALD: OR = 3,9 (IC 95%: 1,7 a 8,8). Para los adultos la OR fue de 2 (IC 95%: 1,0 a 3,9). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de edad ( $p = 0,22$ ). Comparadas las hospitalizaciones por tipo de fármaco, para el salmeterol la OR fue de 1,7 (IC 95%: 1,1 a 2,7) y para el formoterol fue de 3,2 (IC 95%: 1,7 a 6,0), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Ataques de asma con riesgo vital (exacerbaciones que requirieron intubación y ventilación mecánica, n = 7 ECA): la OR fue de 1,8 (IC 95%: 1,1 a 2,9), con una DR atribuida al uso de BALD de 0,12% (IC 95%: 0,01 a 0,3 %) durante un periodo de seis meses. No hubo diferencias en el análisis por subgrupos en edad o tipo de fármaco.

Muertes relacionadas con exacerbaciones de asma (n = 14 ECA): el ECA del grupo de investigadores SMART reportó 13 muertes atribuibles a asma entre 13.179 pacientes que usaban BALD y tres en el grupo control (13.174 pacientes). La OR en el estudio SMART fue de 3,5 (IC 95%: 1,3 a 9,3;  $p = 0,013$ ). Al incluir los 14 ECAs en los que se evaluó la mortalidad, en el análisis se reporta una DR atribuida al uso de BALD de 0,07% (IC 95%: 0,01 a 0,1 %) durante un periodo de seis meses. Para evaluar el evento primario se excluyeron 28 ECA en los que no se especificó que se mediría el número de muertes atribuibles a asma. Para el análisis de sensibilidad se asumió que no existieron muertes en ninguno de estos ensayos y se recalculó la DR atribuida al uso de BALD: el incremento en el riesgo absoluto de muerte fue de 0,06% durante un periodo de seis meses. Ello significa que los BALD producen un exceso aproximado de una muerte por cada 1.000 pacientes-año.

**Conclusión:** en pacientes asmáticos el uso de BALD, comparado con placebo, aumenta de dos a cuatro veces el riesgo de exacerbaciones severas de asma que requieren de hospitalización, de exacerbaciones que ponen en riesgo la vida y de muertes por estas exacerbaciones. No se han encontrado diferencias en el efecto ni por tipo de fármaco usado (salmeterol y formoterol), ni por la edad de los pacientes aunque el análisis de subgrupos indica que en los niños el OR de hospitalizaciones del uso de BALD frente a placebo es superior.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** patrocinado por el Santa Clara Valley Medical Center.

## Comentario crítico:

**Justificación:** es necesaria la realización de metanálisis que puedan detectar la presencia de potenciales efectos indeseados de fármacos de uso frecuente en la práctica clínica. Este es el caso de los BALD en pacientes asmáticos, sobre todo si se analizan resultados como las exacerbaciones graves (incluso con resultado de muerte). Cuando los ECA con tamaños muestrales pequeños reportan resultados de sucesos altamente infrecuentes, no tienen potencia para encontrar diferencias tanto clínica como estadísticamente significativas. Por eso, metanálisis como el presente no sólo son bien recibidos sino que para muchos autores legitiman éticamente la investigación hecha con ECA pequeños y son imprescindibles antes del uso clínico generalizado de los fármacos.

**Validez o rigor científico:** se ha hecho un análisis sistemático muy estricto de la validez metodológica de cada uno de los estudios antes de ser considerados para el metanálisis, basado en tres características principales: que fueran correctamente aleatorizados, que los pacientes estuvieran ciegos a la intervención y que el análisis final de las terapias fuera realizado con el principio de intención de tratamiento. Cabe destacar que varios ECA no reportaron información acerca de potenciales daños y el número de muertes reportadas es pequeño, siendo casi todos los ensayos patrocinados por la industria farmacéutica. Se ha de destacar que sólo el 53% de los pacientes de este metanálisis estaban en tratamiento simultáneo con corticoides, hecho éste que ha podido repercutir en la estimación de los resultados globales, aumentando la posibilidad de obtener un estimador global sesgado hacia una mayor probabilidad de efectos adversos. No está indicado el uso aislado de BALD sin corticoides inhalados, siendo estos un paso previo e ineludible en el tratamiento del asma. El punto de corte establecido por los autores (75% de pacientes recibiendo corticoides inhalados) no se fundamenta, teniendo en cuenta que deberían recibirlo el 100%. Aunque no existió heterogeneidad estadística, el amplio porcentaje de variabilidad en los pacientes tratados con corticoides y en la composición étnica hubiera justificado un análisis de los resultados según modelo de efectos aleatorios, más conservador. Se debe considerar que no se realizó un estudio del sesgo de publicación (mediante gráfico de embudo u otro análisis), pero es poco probable que exista. Se ha hecho un esfuerzo considerable en presentar resumidos los resultados de los estudios de la máxima calidad, y el resultado es robusto ya que resiste los análisis de sensibilidad.

**Relevancia clínica:** el uso combinado de corticosteroides y BALD ha sido preconizado como el tratamiento "total" del asma bronquial<sup>1-3</sup>, y así 3,5 millones de adultos fueron tratados con salmeterol y corticosteroides en USA en el año 2004. Pero parece que su uso prolongado en el

tiempo podría producir un feedback negativo a nivel de los receptores beta-adrenérgicos (adaptación natural a la estimulación prolongada), disminuyendo la cantidad/densidad de estos receptores en la superficie del músculo liso e incrementando por tanto la hiperreactividad bronquial y la gravedad de las crisis subsiguientes<sup>4,5</sup>. En noviembre del 2005 la FDA<sup>6</sup> alertó a pacientes y profesionales de la salud de estos hechos y requirió de la Industria farmacéutica advertir de estos posibles daños en las etiquetas de los fármacos. La preocupación mostrada por la FDA sobre esta situación parece más que justificada, por el riesgo que ello implica.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** por su rigor, este metanálisis debería considerarse de referencia para contraindicar el uso aislado de BALD en el tratamiento del asma. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de corticoides inhalados para las formas de asma persistente y, en aquellos casos en los que el control es insuficiente, asociar a éstos los BALD. Para poder determinar, más allá de toda duda razonable, si los BALD producen realmente un aumento de la incidencia de efectos adversos se precisa la realización de un megaensayo clínico que compare el tratamiento combinado de corticoides inhalados (en el 100% de los casos) más BALD con corticoides inhalados más placebo.

## Bibliografía:

- 1.-O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1392-7
- 2.-Kraan J, Koeter GH, vd Mark TW, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76: 628-36
- 3.-Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Wong CS, et al. Randomised trial of an inhaled beta2 agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatment of asthma. *Thorax.* 1999; 54: 482-7
- 4.-Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest.* 1996;109:953-6
- 5.-Taylor DR, Hancox RJ. Interactions between corticosteroids and beta agonists. *Thorax.* 2000; 55: 595-602
- 6.-U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Serevent, Advair, Foradil. 2005 [en línea][fecha de consulta: 19-VII-2006]. Disponible en: [www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm)

TABLA 1: Resultados

Evento dañino	Grupo $\beta$ agonistas de vida media larga	Grupo Placebo
Exacerbaciones del asma que requieren hospitalización (n = 12 ECAs)	Tasa de eventos (IC 95%): 1,72% (1,24 a 2,19 %)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,59% (0,24 a 0,96 %)
	OR (IC 95%) = 2,6 (1,6 a 4,3) NND (IC 95%) = 143 (76 a 1.000)	
Exacerbaciones del asma con riesgo vital (n = 7 ECAs)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,32% (0,23 a 0,42 %)	Tasa de eventos (IC 95%): 0,17% (0,10 a 0,14 %)
	OR (IC 95%) = 1,8 (1,1 a 2,9) NND (IC 95%) = 833 (333 a 10.000)	
Muertes relacionadas con el asma (n = 14 ECAs)	NND (IC 95%) = 1429 (1.000 a 10.000)	

ECA: ensayo clínico aleatorio; OR: odds ratio de Peto; NND: número necesario de pacientes a tratar para producir un evento dañino, en un periodo de 6 meses; IC 95%: intervalo de confianza del 95%