



Editorial

Agonistas β_2 de acción prolongada en el tratamiento del asma: ¿prescribir o proscribir?

Luis García-Marcos. Profesor Titular de Pediatría. Instituto de Salud Respiratoria.
Universidad de Murcia.
Correo electrónico: lgmarcos@um.es

Términos clave en inglés: asthma; salmeterol; formoterol; drug therapy/adverse effects

Términos clave en español: asma; salmeterol; formoterol; farmacoterapia/efectos adversos

Fecha de recepción: 6 de agosto de 2006
Fecha de aceptación: 7 de agosto de 2006

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 40 doi: [vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.1.htm](https://doi.org/10.1016/S1136-2076(06)00031-1)

Cómo citar este artículo

García-Marcos L. Agonistas β_2 de acción prolongada en el tratamiento del asma: ¿prescribir o proscribir? Evid Pediatr. 2006; 2: 40

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_numero3.1.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA 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

Agonistas β_2 de acción prolongada en el tratamiento del asma: ¿prescribir o proscribir?

Luis García-Marcos. Profesor Titular de Pediatría. Instituto de Salud Respiratoria. Universidad de Murcia. lgmarcos@um.es

Los resultados del estudio SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) publicado hace unos meses¹ han generado una serie de opiniones editoriales^{2,3}, y ahora un meta-análisis⁴ -analizado en las páginas de esta revista⁵-, que reclaman la condición de proscritos para los agonistas β_2 de acción prolongada (ABAP). Es muy adecuado que Evidencias en Pediatría dedique un espacio a hacer una consideración detenida sobre este asunto.

El revuelo alrededor de los resultados del mencionado estudio SMART comienza cuando un grupo de expertos nombrados por la "Food and Drug Administration" (FDA) Americana los analiza y recomienda la inclusión de una advertencia en todos los productos aprobados en los Estados Unidos que contengan ABAP (salmeterol o formoterol). En esa advertencia, publicada en noviembre de 2005 y actualizada posteriormente, en mayo de 2006 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>), se dice textualmente que "estos medicamentos pueden aumentar las posibilidades de la aparición de episodios graves de asma, y de muerte cuando se producen dichos episodios". Aunque también añade que "los ABAP no deben ser el primer medicamento utilizado para tratar el asma; deben ser añadidos al plan de tratamiento sólo cuando otros medicamentos no controlan el asma, incluyendo la dosis bajas o medias de corticoides inhalados"

Tanto el salmeterol como el formoterol comenzaron a ser utilizados a finales de los años 80⁶. En aquel momento fueron muy bien recibidos por los médicos encargados de tratar el asma, ya que suponía un avance en la posología de los broncodilatadores: su utilización cada doce horas en vez de cada seis hacía que su uso fuera más cómodo, y permitía un mayor control en algunas situaciones, especialmente en el asma nocturna y en el asma inducida por el ejercicio. Las diferencias entre uno y otro fármaco no son muchas, salvo por que el hecho de que el formoterol tiene un comienzo de acción casi tan rápido como el del salbutamol. Esta propiedad ha hecho que, no tan lejanamente como en el año 2000 algunos autores, que ahora advierten de su peligro², propugnen su uso como tratamiento de rescate en el asma⁷.

Sin embargo, ya en 1996 se comienza a tener la impresión -aún con datos en grupos pequeños de enfermos⁸- de que los ABAP podrían enmascarar la inflamación bronquial, permitiendo que una situación grave provocara sólo síntomas leves, retrasando así la puesta en marcha del adecuado tratamiento de la crisis. A partir de este momento se empieza a recomendar el uso de los ABAP exclusivamente en combinación con corticoides inhalados (CI) ya que esto evitaría ese enmascaramiento y, además, ya hay evidencia -aunque reciente- de que la asociación de estos dos tipos de fármacos permite ahorrar corticoides.

El estudio SMART1 se pone en marcha el mismo año 1996 con el objetivo de evaluar la seguridad del salmeterol, comparado con placebo, al ser añadido al tratamiento antiastmático que los pacientes llevan. Tras incluir 26.355 individuos que se siguieron durante 28 semanas, el estudio hubo de detenerse en 2003 debido a que un análisis parcial de los resultados mostró un significativo mayor número de acontecimientos mortales y casi mortales relacionadas con problemas respiratorios en los afro-americanos tratados con salmeterol. Debido a que el número de muertes directamente relacionadas con el asma fue muy escaso, las diferencias entre ambos grupos de tratamiento no fueron significativas, aunque sí hubo una tendencia a que se produjeran más muertes en el grupo tratado con salmeterol, tanto en afro-americanos como en caucásicos.

La enorme limitación del estudio SMART1 -que se explica por la época de su comienzo- es que incluyó tanto a pacientes que se encontraban siendo tratados con CI como a los que no lo estaban. Cuando se hizo un sub-análisis de los individuos que incluían CI en su tratamiento habitual, el riesgo tanto de acontecimientos mortales y casi mortales relacionados con problemas respiratorios, como de muertes achacadas a asma, se equilibró totalmente en caucásicos y descendió hasta valores no significativos (en parte, quizás, por el descenso del número de la muestra) en afro-americanos.

El metanálisis que se comenta en este número de Evidencias en Pediatría⁵, publicado originalmente en "Annals of Internal Medicine"⁴ en junio pasado, llega a conclusiones parecidas a las del estudio SMART; y adolece del mismo defecto fundamental, es decir, evalúa estudios (incluyendo el SMART, al que debido a su potencia se le da un gran peso) en los que una buena parte de los pacientes estaban tomando ABAP solos, sin asociar CI.

En el caso de los estudios pediátricos, el metanálisis concluye que el riesgo de hospitalizaciones de los niños fue mayor en el grupo de ABAP que en el de placebo. Pero de los cuatro estudios en los que se apoya, dos tienen sólo un porcentaje de alrededor del 50% con CI concomitantes, y los otros dos aproximadamente del 75%. Todo un problema, no sólo para extraer conclusiones sobre los ABAP, sino incluso para combinar estudios en un metanálisis.

Sin duda es necesario "aclarar el aire"³ en relación al uso de ABAP en el tratamiento del asma. Pero para hacerlo es imprescindible obtener datos de estudios bien diseñados que comparen individuos en tratamiento con CI, a los que se añade o bien placebo o bien ABAP. No pueden declararse proscritos a estos fármacos sin que exista una base razonable, cuando hay tantos ensayos clínicos en los que su asociación con CI se ha mostrado beneficiosa⁹, y

-además- nos permite a los pediatras usar dosis más bajas de CI. Todo fármaco puede ser peligroso si no se usa bien, y hasta los "inocuos" antileucotrienos se han relacionado con el síndrome de Churg-Strauss¹⁰.

La lección a extraer de esta polémica es que no debe administrarse un ABAP sin un CI, y que esta combinación debe reservarse para el asma persistente (moderada o grave)¹¹. Me temo que esta afirmación tiene todos los aires de un "déjà vu"¹² colectivo, porque muchos creemos haber experimentado previamente la situación. Los datos de que disponemos hasta ahora nos inclinan a afirmar que no hay que proscribir los ABAP: hay que prescribirlos... correctamente.

Bibliografía

- 1.-Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129: 15-26
- 2.-Bisgaard H, Szefler S. Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet*. 2006; 367: 286-8
- 3.-Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists--an urgent need to clear the air. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2637-9
- 4.-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*. 2006; 144: 904-12
- 5.-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 a corticoides inhalados. *Evid Pediatr*. 2006; 2:
- 6.-Ullman A, Svedmyr N. Salmeterol, a new long acting inhaled beta 2 adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in adult asthmatic patients. *Thorax*. 1988; 43: 674-8
- 7.-Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 221-34
- 8.-Pizzichini MM, Kidney JC, Wong BJ, Morris MM, Efthimiadis A, Dolovich J, et al. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *Eur Respir J*. 1996; 9: 449-55
- 9.-Garcia-Marcos L, Schuster A, Cobos BN. Inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists as a combined therapy in asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 23-39
- 10.-Garcia-Marcos L, Schuster A, Perez-Yarza EG. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma. *Drug Saf*. 2003; 26: 483-518
- 11.-Monge RM, Montaner AE, Benitez MF, Garcia-Marcos L, Garde JG, Iborra MI, et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006; 34: 88-101
- 12.-O'byrne PM, Adelroth E. Beta2 deja vu. *Chest*. 2006; 129: 3-5