

## Seguridad de los broncodilatadores $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma

### *Long-acting $\beta$ 2-agonist bronchodilators safety for asthma treatment*

Actualmente, los corticoides inhalados son la estrategia de tratamiento más efectiva para el control del asma persistente. Sin embargo, en pacientes con enfermedad más grave estos fármacos pueden no controlar adecuadamente los síntomas y requerirse un tratamiento adicional con broncodilatadores. Hasta 1990, los únicos disponibles eran los  $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de corta duración (salbutamol).

Los  $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada ( $\beta$ 2AP) aparecieron como una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento crónico del asma con una acción broncodilatadora de 10 a 16 h. Estos fármacos (salmeterol y formoterol), administrados en forma concomitante con corticoides inhalados, han demostrado ser muy eficaces en el control de los síntomas, en disminuir los despertares nocturnos y el riesgo de crisis, así como para mejorar la función pulmonar en pacientes asmáticos durante más de 12 h.<sup>1</sup>

Los beneficios terapéuticos se conocen claramente, pero desde su aparición, su seguridad ha sido motivo de controversia.<sup>2</sup> Existe evidencia de que el uso regular de  $\beta$ 2AP produce tolerancia a su efecto broncoprotector y disminución del efecto broncodilatador a los  $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos.<sup>3</sup> Luego de que fueran introducidos en el mercado surgió preocupación en relación al aumento de exacerbaciones graves y óbitos por asma asociados con su uso. En 1994 se efectuó el estudio SNS (*Salmeterol Nationwide Surveillance Study*) que comparó la seguridad del salmeterol contra el salbutamol como terapia diaria.<sup>4</sup> Se incluyeron 25.000 pacientes durante 16 semanas; quienes recibieron salmeterol tuvieron 3 veces más probabilidad de muerte por episodios graves relacionados con asma que los que recibieron salbutamol (12 de 16.787 pacientes contra 2 de 8.393 pacientes). Debido a que los episodios adversos fueron infrecuentes, los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $P=0,10$ ). En base a estos resultados, en 1996, se diseñó el estudio SMART (*Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*).<sup>5</sup> Los pacientes recibieron salmeterol o placebo asociado a su terapéutica habitual durante 28 semanas. Este estudio fue prematuramente suspendido en 2003 luego de la inclusión de 26.000 pacientes. Los decesos atribuibles al asma fueron 4,4 veces mayores en el grupo con salmeterol que

en el grupo placebo (IC 95%: 1,3-5,3;  $P=0,02$ ). Esta complicación fue más frecuente entre afroestadounidenses con asma grave y sin tratamiento con corticoides inhalados. La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) recomendó entonces colocar avisos en los envases de los fármacos desaconsejando su empleo como monoterapia. Desafortunadamente, tanto el SNS como el SMART no fueron diseñados para evaluar la seguridad del salmeterol asociado a corticoides inhalados.

Recientemente, en 2009, se publicó un estudio en el que se evalúa la seguridad del formoterol en 68.000 pacientes. Se observaron 8 muertes relacionadas con asma entre 49.906 pacientes que recibieron formoterol contra 2 entre 18.098 pacientes que no lo recibieron, con un riesgo general de muerte de 2,32 (IC 95%: 0,30-105). Los hallazgos no fueron estadísticamente significativos; pero los autores argumentaron que la muestra no tuvo suficiente poder dada la baja prevalencia del evento buscado.<sup>6</sup>

En diciembre de 2008, la FDA convocó, a instancias del Comité Asesor en Pediatría, a una reunión de expertos para evaluar los riesgos y beneficios de los  $\beta$ 2AP en el tratamiento del asma en adultos y niños, debido a la creciente polémica relacionada con los efectos adversos graves. Se efectuó un meta-análisis que incluyó 60.954 pacientes, 11% adolescentes y 6% niños (desde 4 años). Se observaron 2,8 más episodios graves (muertes o crisis graves con intubación) por 1.000 pacientes en quienes recibieron  $\beta$ 2AP que en quienes no los recibieron. Al analizar los pacientes con corticoides, el riesgo fue de 0,25. El riesgo fue mayor cuanto menor fue la edad de los pacientes.<sup>7</sup>

Paradójicamente, en Estados Unidos se ha observado una disminución de la mortalidad global del asma desde el año 2000, momento en el que los  $\beta$ 2AP comenzaron a usarse masivamente asociados a corticoides. Durante este período se duplicó el uso de corticoides a expensas de una mayor prescripción de la combinación de ambos fármacos: en 2006, el 88% de todos los  $\beta$ 2AP y el 50% de todos los corticoides correspondían a fármacos combinados.<sup>3</sup>

Existen numerosas teorías sobre la causa de los episodios graves observados con el uso de  $\beta$ 2AP.

Un estudio controlado demostró que, con dosis decrecientes de corticoides inhalados, se incrementó progresivamente la inflamación de la vía aérea, hecho que evidencia el potencial que tienen los  $\beta$ 2AP para enmascarar la inflamación de la mucosa bronquial. Aquellos pacientes con asma y un inadecuado manejo de la inflamación (sin tratamiento o con dosis insuficientes de corticoides inhalados) tratados con  $\beta$ 2AP, son los más vulnerables al desarrollo de efectos adversos. El efecto broncodilatador del fármaco genera una sensación de bienestar con la falsa percepción de que el paciente está controlado, no estándolo.<sup>3</sup> Otros autores sostienen que existiría alguna característica genética particular que predispone a ciertos individuos al desarrollo de episodios graves, que aún no ha podido confirmarse.<sup>8</sup>

### Usos de los $\beta$ 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma

En pediatría, el 70% de la población de niños asmáticos desarrolla formas leves (asma intermitente o episódica) que sólo requieren tratamiento con broncodilatadores de acción corta en las reagudizaciones. La mayoría de aquellos niños con asma persistente son seguidos por el pediatra y lograrán un control adecuado de los síntomas con dosis bajas o moderadas de corticoides inhalados. Los pacientes con formas más graves, aproximadamente el 15% de los casos, habitualmente son seguidos por el neumonólogo. En este grupo de niños podría considerarse el tratamiento con la combinación de corticoides y  $\beta$ 2AP.

Un 90% de los beneficios del tratamiento con corticoides inhalados se logra con dosis de entre 200 y 400 mg/día.<sup>9</sup> Luego de indicados, se necesitan al menos 8 semanas para que el fármaco alcance el efecto antiinflamatorio máximo. La falta de respuesta clínica a estas dosis merece una reevaluación del paciente y no un mero aumento inmediato de la dosis de corticoides inhalados o la inclusión de  $\beta$ 2AP.

Ante la falta del control de los síntomas deben investigarse cuidadosamente algunos aspectos:

1. ¿Es correcto el diagnóstico de asma? Se deberán considerar otras patologías que cursan con sibilancias recurrentes, más frecuentes mientras más pequeño es el niño (por ej.: fibrosis quística) que no responderán al tratamiento inhalado. Asimismo, debe tenerse en cuenta que las sibilancias asociadas exclusivamente a infecciones virales no deben ser tratadas con altas dosis de corticoides y/o  $\beta$ 2AP, ya que se ha establecido claramente que no modifican los síntomas.<sup>10</sup>

2. ¿El niño recibe el tratamiento adecuadamente? Una de las causas más frecuentes de falta de respuesta terapéutica en el asma se relaciona con el no cumplimiento del tratamiento y la falta de supervisión de los padres. En el mejor de los casos, la adherencia no supera el 50%. Datos actuales demuestran que la persistencia de síntomas en un tercio a un medio de los pacientes podría explicarse sólo por la falta de adherencia al tratamiento o la coexistencia de otros cuadros diferentes al asma.<sup>11</sup>

Una vez que estas condiciones han sido adecuadamente evaluadas podría considerarse la asociación de  $\beta$ 2AP a los corticoides inhalados. Estos fármacos están recomendados sólo en aquellos pacientes mayores de 4 años.<sup>1,12</sup> No existe suficiente información para utilizarlos en niños asmáticos menores de esa edad, tanto en relación a su eficacia como a los efectos adversos. Debe recordarse que, si bien estos fármacos son muy útiles y efectivos mejorando la evolución del asma en muchos pacientes, no se han observado ventajas al incorporarlos en quienes no han recibido previamente corticoides u otra medicación preventiva para controlar la enfermedad.<sup>8</sup> Actualmente existe clara evidencia de que los  $\beta$ 2AP no deben ser usados como monoterapia, porque no controlan la inflamación de la vía aérea puesto que son fármacos broncodilatadores.<sup>1,12</sup>

Estos fármacos no están recomendados para el tratamiento de la crisis aguda de obstrucción bronquial, por lo que no deben ser indicados como parte del manejo terapéutico. El tratamiento de la crisis asmática se basa en el uso de broncodilatadores de acción corta y, eventualmente, corticoides orales.<sup>1,12</sup>

Reunida toda la información, la evidencia actual indica que el tratamiento regular con  $\beta$ 2AP está asociado con un riesgo mayor de episodios graves relacionados con el asma (crisis graves y muerte) en un grupo pequeño, aunque no despreciable, de pacientes.

Hasta tanto se publiquen nuevos estudios acerca de la seguridad de los  $\beta$ 2AP en pediatría, esta combinación de fármacos debe ser prescripta sólo en aquellos pacientes en los que hay certeza del diagnóstico de asma y en los que los corticoides inhalados no han dado resultados satisfactorios.

Verónica Giubergia

Servicio de Neumonología.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",

Buenos Aires

vgiubergia@garrahan.gov.ar

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Barteman E, Hurd S, Barnes P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
2. Kramer J. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting  $\beta$ -agonist. The influence of values. *N Engl J Med* 2009;360:1592-1595.
3. Beasley R, Martinez F, Hackshaw A, et al. Safety of long-acting  $\beta$ -agonists: urgent need to clear the air remains. *Eu Respir J* 2009;33:3-5.
4. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance a study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *Br Med J* 1993;306:1034-1037.
5. 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;129:16-26.
6. Sears M, Ottosson A, Radner F et al. Long-acting  $\beta$ -agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eu Respir J* 2009;33:21-32.
7. Levenson M. Long-acting  $\beta$ -agonist and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the pulmonary-allergy drug advisory committee, drug safety and risk management, advisory committee and pediatric advisory committee on December 10-11 2008. [Acceso: marzo 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/breefing/2008-4398b1-01-FDA-pdf>.
8. Martínez F. Serious adverse events and death associated with treatment using long-acting  $\beta$ -agonists. *Clin Rev Allerg Immunol* 2006;31:269-278.
9. McKenzie S, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002;57:915-916.
10. Dagalni S, Lenney W. Difficult asthma in pre-school child. *Ped Resp Rev* 2004;5:199-206.
11. Martínez F. Safety of long-acting  $\beta$ -agonist. An urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005;353:2637-2639.
12. Consenso de asma bronquial 2007. 2ª parte. *Arch Argent Pediatr* 2007;106(2):97-192.

## Medicinas alternativas: entre el entusiasmo acrítico y el escepticismo desinformado

*Alternative medicine: between the unquestioned enthusiasm and the misinformed scepticism*

**Marco filosófico**

Ni el entusiasmo acrítico por parte de sus defensores, ni el escepticismo desinformado por parte de sus detractores, son estados adecuados para aproximarse a la comprensión de un fenómeno que por sus características se equipara en número de pacientes y en gastos de salud a la medicina convencional.

Para comprender el auge de las medicinas alternativas, especialmente en sectores sociales medios o altos, conviene interpretarlas a la luz de la filosofía posmoderna que hizo sentir su predominio en las últimas décadas del siglo XX y lo que va del XXI.

El modernismo, que se originó en el siglo XVII a partir de Descartes, creía que la razón debía ser el principio rector de la sociedad. Esta corriente valoraba el conocimiento sustentado en verdades comprobables, tomando a la ciencia y al progreso como los paradigmas del bienestar de una sociedad. El positivismo y el racionalismo se constituyeron en bases sólidas de la medicina científica. A lo largo del siglo XX la medicina científica ejerció un predominio absoluto, alcanzó un notable desarrollo y logró innegables progresos que mejoraron la vida y la calidad de vida de muchas generaciones.<sup>1</sup>

La filosofía posmoderna considera a la verdad como un valor relativo y dependiente de la subjetividad; niega la razón como argumento y utiliza, en cambio, el subjetivismo y el relativismo en la comprensión e interpretación del mundo.

Esta y otras corrientes filosóficas similares privilegian el ejercicio de la voluntad, la individualidad y los impulsos por encima de la comprensión racional del mundo objetivo. Son movimientos heterogéneos que incluyen a veces elementos alternativos con aspectos orientalizantes, o referidos a la tradición de pueblos más primitivos.

El posmodernismo tiene influencia en muchos campos de la actividad humana: política, arte, arquitectura, literatura, psicología, educación y también en la medicina.<sup>2</sup>

La aparición y proliferación de ideas filosóficas contrarias al racionalismo explica, en gran medida, el resurgimiento de las medicinas populares tradicionales y la gran difusión de las medicinas alternativas en los países de occidente.<sup>3</sup>

**Definiciones**

El conjunto de medicinas alternativas y complementarias (MAC, la sigla es CAM, en inglés),

---

*Ver artículo  
relacionado  
en la  
página 293*

---