

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Salmeterol y formoterol: riesgo de reacciones asmáticas graves

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha actualizado la información de seguridad contenida en las fichas técnicas de los broncodilatadores agonistas adrenérgicos beta-2 de acción prolongada (LABA), salmeterol y formoterol y sus asociaciones con corticosteroides, de administración por vía inhalada.

La nueva información de seguridad toma como base los datos sobre el riesgo de empeoramiento del asma y aumento de la mortalidad por reacciones adversas graves relacionadas con el asma, observados en el estudio SMART (Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial) cuyos resultados se publicaron en enero de 2006¹.

Salmeterol

El estudio SMART se desarrolló en Estados Unidos con objeto de aclarar la posible relación entre la administración de salmeterol y la aparición de eventos graves de tipo respiratorio, observados en estudios anteriores en los que se comparó la eficacia de salmeterol con salbutamol en el tratamiento de pacientes asmáticos².

Este estudio se diseñó como ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado de 28 semanas de duración en el que se añadió salmeterol o placebo al tratamiento habitual de los pacientes. El objetivo primario consistía en analizar los casos de muerte por eventos graves (amenaza de la vida del paciente) de tipo respiratorio y como objetivo secundario el análisis de los casos de muerte o eventos graves relacionados con el asma.

El estudio SMART se interrumpió prematuramente después de que un análisis intermedio, en el que se habían reclutado aproximadamente 13.000 pacientes por grupo de tratamiento, se observase un incremento estadísticamente significativo de mortalidad relacionada con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios graves en los pacientes afro-americanos tratados con salmeterol respecto a los pacientes que

recibieron placebo. Se desconoce si esto es debido a una posible variabilidad genética o al hecho de que los pacientes de este grupo tenían una situación clínica basal más deteriorada.

Asimismo se evaluó, como criterio de eficacia secundario, la mortalidad y los acontecimientos graves relacionados con el asma, poniéndose de manifiesto un incremento de riesgo estadísticamente significativo en todos los pacientes que recibían salmeterol sin que se les administraran corticoides inhalados como parte del tratamiento. Más del 50% de los pacientes no estaban recibiendo corticoides inhalados. En la tabla I se resumen los resultados observados en las variables primarias y secundarias estudiadas, según distintas situaciones terapéuticas o características de los pacientes.

Formoterol

La evidencia a este respecto sobre la seguridad de formoterol es más débil y controvertida ya que no se dispone de un estudio como el SMART. Los ensayos clínicos controlados con placebo sugieren una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron formoterol que en aquellos que recibieron placebo.

Los ensayos clínicos realizados incluyen menor número de pacientes en los diferentes grupos de tratamiento, por lo que los eventos observados son reducidos. La duración de los ensayos también ha sido más corta que en el estudio SMART.

Se ha sugerido que la administración de formoterol a dosis altas (24 mcg b.i.d.) se podría asociar a una mayor frecuencia de exacerbaciones del asma y reacciones adversas relacionadas con el asma, en comparación con dosis inferiores (12 mcg b.i.d.)³, aunque existen datos dispares al respecto.

En cualquier caso, dado que los agonistas β_2 comparten el mismo mecanismo de acción, es plausible que los efectos observados para salmeterol sean compartidos por formoterol. En consecuencia, las Agencias Reguladoras de Medicamentos han introducido las mismas precauciones y recomendaciones para formoterol y salmeterol^{4,6}.

Tabla I
Hallazgos fundamentales del estudio SMART*

CRITERIO DE EFICACIA PRIMARIO (combinación del número de muertes relacionadas con problemas respiratorios y de acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida)			
Grupo de pacientes	Número de pacientes con criterios de eficacia primarios /Número total de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Todos los pacientes	50/13.176	36/13.179	1,40 (0,91 ; 2,14)
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	23/6.127	19/6.138	1,21 (0,66 ; 2,23)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	27/7.049	17/7.041	1,60 (0,87 ; 2,93)
Pacientes Afro-americanos	20/2.366	5/2.319	4,10 (1,54 ; 10,90)
CRITERIOS DE EFICACIA SECUNDARIOS (combinación de muertes y acontecimientos respiratorios con riesgo para la vida relacionadas con asma)			
	Número de pacientes con criterios de eficacia secundarios/ Número total de pacientes		Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%)
	Salmeterol	Placebo	
Pacientes que utilizan corticosteroides inhalados	16/6.127	13/6.138	1,24 (0,60; 2,58)
Pacientes que no utilizan corticosteroides inhalados	21/7.049	9/7.041	2,39 (1,10; 5,22)

(*) Extractado de la ficha técnica de Salmeterol-Serevent®.
El riesgo en negrita es estadísticamente significativo con un IC del 95% .
Los criterios de eficacia secundarios recogidos en la tabla son estadísticamente significativos en toda la población

Recomendaciones y nueva información de seguridad introducida en las fichas técnicas

Tomando como base los resultados del estudio SMART y de los ensayos clínicos disponibles con formoterol, la información de seguridad y recomendaciones actuales incluidas en las fichas técnicas de estos medicamentos hacen hincapié en las siguientes recomendaciones⁶:

- Los LABA *no deben utilizarse en monoterapia* para el tratamiento del asma y deberán *introducirse una vez que el paciente recibe tratamiento con dosis óptimas de corticosteroides inhalados* y estas no son suficientes para el control de los síntomas, de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas actuales⁷.

- Dado que las exacerbaciones o reacciones graves de asma pueden presentarse con mayor frecuencia durante *el tratamiento* con LABA, este *no debe iniciarse durante una exacerbación o empeoramiento agudo del asma*.
- Los LABA *no deben utilizarse para el alivio de síntomas agudos de asma*, los pacientes deben conocer y utilizar un beta-2 agonista de acción corta en estas situaciones.
- La terapia con LABA debe acompañarse de la administración de corticosteroides inhalados, por lo que *los pacientes no deben interrumpir el tratamiento antiinflamatorio* cuando lo inicien o durante el tratamiento con LABA.
- Debe indicarse a los pacientes que acudan a la consulta médica si la sintomatología no mejora o em-

peora con la introducción o durante el tratamiento con LABA.

Por lo tanto, se recomienda que los pacientes asmáticos a los que se les administre formoterol o salmeterol sigan previamente tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis óptimas. Esta recomendación podría favorecer el uso de asociaciones a dosis fijas de formoterol + budesonida o salmeterol + fluticasona. Sin embargo, debe recordarse que estas asociaciones no presentan ventajas en cuanto a eficacia clínica respecto a la administración de cada fármaco de forma independiente⁸ y dificulta la modificación de la dosis de uno de ellos. Pueden tener cierta utilidad en pacientes específicos con objeto de reducir el número de inhalaciones para favorecer el cumplimiento terapéutico una vez estabilizado el tratamiento con cada fármaco administrado por separado, hecho que debe valorarse y objetivarse en cada paciente específico.

Nombres comerciales de los medicamentos que contienen Salmeterol / Formoterol:

- *Formoterol*: Atimos^{®1}, Broncoral[®], Foradil[®], Formoterol Aldo Unión[®], Formoterol Bliair EFG[®], Formoterol Stada[®], Neblik[®] y Oxis[®],
- *Salmeterol*: Beglan[®], Betaflon^{®1}, Betamican[®], Inaspir[®] y Serevent[®]
- *Formoterol + budesonida*: Rilast[®] y Symbicort[®]
- *Salmeterol + fluticasona*: Anasma[®], Brisair[®], Inaladuo[®], Plusvent[®] y Seretide[®]

¹ No incluido en la prestación farmacéutica del SNS.

Bibliografía recomendada

1. Nelson HS, Weiss ST, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for

asthma or usual pharmacotherapy plus Salmeterol. 2006; 129; 15-26. *Chest* 2006;129:15-26.

2. Wark P. Safety concerns with salmeterol. *Austr Prescriber* 2006; 29:118-119.
3. Wootorlton E. Long-acting β_2 -agonists in asthma: safety concerns. *Can Med Ass Journal* 2005; 173: 1030-1031.
4. FDA Public Health Advisory: Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder) (Updated 5/2006). Acceso: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>.
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Salmeterol (Serevent[®]) and Formoterol (Oxis, Foradil) in asthma management. Nov 2005. Acceso: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAG&useSecondary=true&ssDocName=CON2022601&ssTargetNo=221.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de formoterol (Foradil[®]) y salmeterol (Serevent[®]). Acceso: <http://www.agemed.es>.
7. Plaza Moral V, Alvarez Gutierrez FJ et al. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol* 2003;39 (supl 5): 3-42.
8. Riesgo de episodios graves de asma por salmeterol. *Bulletí Groc* 2003; 16: 9-11.

Consumo de medicamentos

Siguiendo en la misma línea del número anterior, seguidamente se relacionan los consumos de los fármacos comentados anteriormente, en los años 2000 al 2005, viendo la evolución de los diferentes subgrupos ATC en los que están incluidos: R03A y R03B (tabla I y gráfica 1) así como la evolución de los principios activos involucrados en la anterior información: salmeterol, formoterol y sus asociaciones (formoterol+budesonida y salmeterol+fluticasona)- tabla II y gráfica 2.

Tabla I							
Consumo en envases de los subgrupos R03A y R03B (2000-2005)							
Subgrupo ATC	Nombre Subgrupo ATC	2000	2001	2002	2003	2004	2005
R03AB	Agonistas de receptores beta-adrenérgicos no selectivos	5.267	75	5	3	-	-
R03AC	Agonistas selectivos de receptores beta-2 adrenérgicos	9.900.395	9.518.154	9.045.004	9.043.172	102.012.866	8.145.943
R03AK	Adrenérgicos y otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	948.921	1.705.547	2.547.796	3.128.287	361.554.895	6.002.789
R03BA	Glucocorticoides	5.289.702	4.973.155	4.440.170	4.161.056	79.894.246	3.192.181
R03BB	Anticolinérgicos	838.983	1.019.086	1.284.185	1.496.036	112.236.208	4.192.932
R03BC	Agentes antialérgicos, excluyendo corticosteroides	239.394	168.185	117.434	82.743	1.050.088	40.634

Gráfica 1

Evolución del consumo 2000-2005, en envases, de los subgrupos R03A y R03B

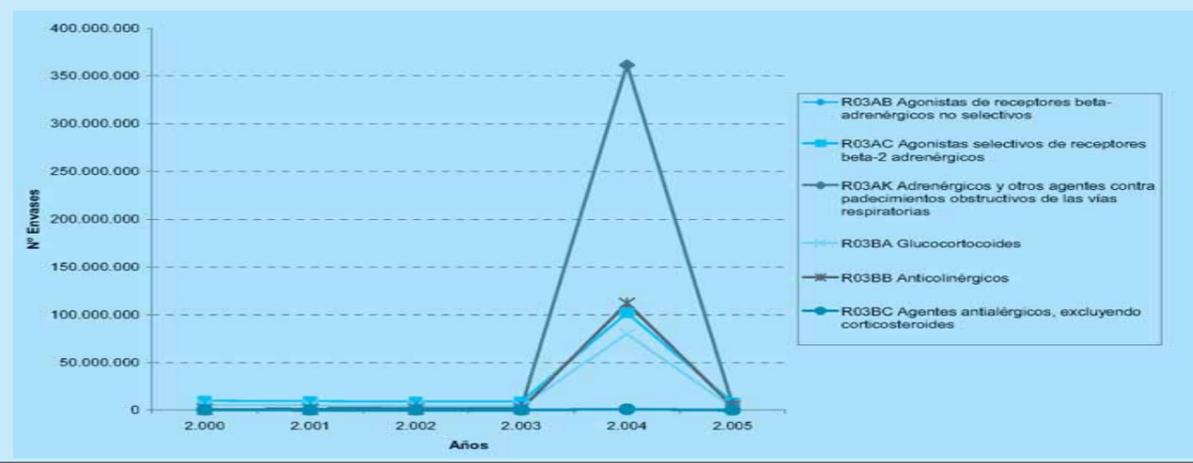


Tabla II

Consumo en envases de los principios activos afectados (2000-2005)

Código ATC	Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005
R03AC12	Salmeterol	2.171.719	1.782.067	1.424.547	1.164.471	956.270	798.766
R03AC13	Formoterol	1.353.302	1.385.101	1.221.248	1.160.037	1.047.948	937.237
R03AK06	Salmeterol+Fluticasona	846.002	1.841.600	2.494.688	3.101.627	3.554.843	3.879.591
R03AK07	Formoterol+Budesonida	-	93.957	566.581	832.861	1.134.868	1.543.699

Gráfica 2

Evolución del consumo (en envases) de los principios activos afectados (2000-2005)

