

## Mortalidad por betaagonistas o el riesgo de la inferencia

Christian Domingo Ribas

Servei de Pneumologia. Corporació Parc Taulí-Institut Universitari Parc Taulí. Sabadell. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona. España.

Periódicamente, desde que a finales de los años sesenta Inman y Adelstein<sup>1</sup> comunicaron por primera vez el riesgo de complicaciones graves por el uso de betaestimulantes, se ha venido cuestionando el beneficio/riesgo del uso de estos fármacos. Las complicaciones detectadas hace 40 años se atribuyeron, por un lado, a la sobredosificación que hacían algunos pacientes (en ese momento histórico, el arsenal terapéutico para el tratamiento del asma era muy limitado) y, por otro, al uso de la isoprenalina, fármaco con menor selectividad para receptores  $\beta_2$ . En 1989 investigadores de Nueva Zelanda observaron en un estudio de casos y controles (posteriormente muy criticado debido a sesgos metodológicos importantes) que el uso de fenoterol, betaagonista de corta duración ya en desuso, se asociaba a un incremento del riesgo de muerte en pacientes asmáticos<sup>2</sup>, hecho no observado con el salbutamol (albuterol). En 2 estudios posteriores<sup>3,4</sup> metodológicamente más rigurosos se observó de nuevo un incremento del riesgo de muerte asociado al uso de fenoterol, pero no en los pacientes que utilizaban salbutamol. Más recientemente, en 1992, Spitzer et al<sup>5</sup> observaron un incremento del riesgo de muerte asociado al uso de betaagonistas (fenoterol y salbutamol), si bien el riesgo era notablemente superior en el caso del fenoterol. No aclaró este estudio si los betaagonistas eran directamente responsables de las muertes o simplemente si el mayor uso de betaagonistas se producía en los pacientes más graves. A pesar de estos resultados, ni la literatura médica ni la praxis diaria han desaconsejado el uso de los betaagonistas en el tratamiento del asma; simplemente las guías internacionales se han encargado de ubicarlo adecuadamente.

A principios los años noventa se introdujo una variante de betaagonistas, que tenía la particularidad de mantener un efecto terapéutico durante 10-12 h, a diferencia de los antiguos, cuyo efecto broncodilatador quedaba restringido a 4-6 h. Son los llamados betaagonistas de larga duración (las siglas en inglés son LABA), cuya

prescripción está indicada, de acuerdo con la totalidad de las guías, en el grupo de pacientes con asma moderada o grave que no se controlan adecuadamente con corticoides inhalados.

El perfil de seguridad de estos nuevos betaagonistas también fue cuestionado desde el inicio de su comercialización. En 1993 se publicó el Serevent Nationwide Surveillance Study<sup>6</sup>, un estudio aleatorizado y a doble ciego de únicamente 16 semanas de duración, cuya finalidad era comparar el perfil de seguridad del salmeterol frente al salbutamol. Incluyó a 25.180 pacientes, de los que tan sólo el 69% recibía corticoides inhalados, una condición indispensable en las guías internacionales para prescribir betaagonistas de larga duración. Las muertes atribuibles a asma o enfermedad de la vía aérea fue del 0,07% (12 casos de 16.787 pacientes) para el salmeterol y del 0,02% (2 de 8.393) para el salbutamol. La conclusión del estudio (al margen de que la evaluación estadística hoy día pudiera ser matizable<sup>7</sup>) fue que había habido más muertes en el grupo tratado con salmeterol, pero que no había diferencias estadísticamente significativas con el salbutamol. Posteriormente, a instancias de la Food and Drug Administration, se propuso un nuevo estudio de farmacovigilancia, el llamado estudio SMART<sup>8</sup>. Pretendía incluir a 60.000 pacientes y preveía realizar un análisis intermedio en el momento en que se hubiese incluido al 50% de los pacientes y se cumpliesen unos criterios estadísticos determinados. Su variable principal era valorar conjuntamente la incidencia de muertes o situaciones de riesgo vital relacionadas con problemas respiratorios, y entre las variables secundarias figuraba, entre otras, la evaluación de la incidencia de muertes relacionadas con el asma. Desde el punto de vista metodológico el estudio presenta varias características cuando menos opinables. Presenta 2 fases de reclutamiento bien distintas. En la primera (desde 1996 hasta 1999) los pacientes se reclutaron a partir de anuncios de televisión, radio, etc. En la segunda (desde 2000 hasta 2003) fueron los investigadores participantes en el estudio los encargados de incluir a los pacientes. El protocolo establecía una primera y única visita de presencia física, controles telefónicos cada 4 semanas y un período de seguimiento de 28 semanas. El uso de betaagonistas de corta duración se recogió únicamente

Correspondencia: Dr. C. Domingo Ribas.  
Servicio de Neumología. Corporació Parc Taulí.  
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: cdomingo@csppt.es

Recibido: 27-11-2006; aceptado para su publicación: 9-1-2007.

durante la primera y única visita de presencia física. El protocolo establecía 2 grupos de tratamiento y los pacientes recibían de manera ciega salmeterol o placebo. Se les indicaba expresamente que siguieran tomando su medicación habitual sin modificarla. Se sabe que un 49% de los pacientes caucásicos recibían corticoides inhalados, frente a sólo un 38% de los afroamericanos. El estudio se interrumpió antes de llegar al 50% de inclusión (se incluyó al final a un total de 26.355 pacientes) y sin haberse cumplido los criterios preestablecidos en el diseño del estudio para detener la inclusión de nuevos casos, aduciendo problemas éticos. Lo cierto es que el estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en la variable principal planteada, pero sí diferencias pequeñas, aunque estadísticamente significativas, en las variables secundarias, entre las cuales destaca una mayor incidencia de muertes por asma en el grupo que recibía salmeterol. Un análisis post hoc, lícito pero no siempre acertado, mostró que estas diferencias no se daban en el grupo de pacientes de raza caucásica. Es decir, se trata de un estudio metodológicamente muy criticable, que no cumple con los criterios del diseño que los autores establecieron antes del inicio, en el cual la variable principal evaluada no muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos y únicamente se observa un incremento de riesgo de mortalidad por asma en el grupo tratado con salmeterol cuando en la evaluación de la cohorte se incluye a los pacientes afroamericanos, que a su vez son los que presentan una menor prevalencia de tratamiento con corticoides inhalados.

La experiencia con formoterol es más limitada. Wolfe et al<sup>9</sup>, en un estudio a doble ciego y aleatorizado con placebo, con 2 dosificaciones de formoterol (12 y 24 µg/12 h) y de 16 semanas de duración, que incluyó a 2.085 pacientes, encontraron un porcentaje discretamente inferior de exacerbaciones que precisaron hospitalización en el grupo placebo, pero la proporción de exacerbaciones graves que precisaron corticoides orales fue la misma en todos los grupos. El estudio concluye que el tratamiento con formoterol a dosis altas no se asocia a un riesgo mayor de exacerbaciones debidas al asma (variable principal del estudio) que en los otros 2 grupos. A esta misma conclusión llega el primer estudio de Bensch et al<sup>10</sup>, realizado en 541 pacientes con edades comprendidas entre 12 y 75 años seguidos durante 12 semanas y grupos de tratamiento similares a los del estudio de Wolfe et al<sup>9</sup>. En su segundo estudio, Bensch et al<sup>11</sup> siguieron durante un año a una cohorte de 518 pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 12 años. No hubo ningún fallecimiento y el número de pacientes que presentaron exacerbaciones agudas (graves y no graves) debidas a asma fue del 43, el 42 y el 45%, respectivamente, en los 3 grupos estudiados: 24 µg/12 h de formoterol; 12 µg/12 h de formoterol, y placebo. En cuanto a las exacerbaciones agudas graves, observaron 11 casos (6%) en el primer grupo y 8 (5%) en el segundo que motivaron 10 hospitalizaciones, y 7 pérdidas en el primer grupo terapéutico y 8 hospitalizaciones con 5 pérdidas en el segundo grupo. Curiosamente no hubo ingresos hospitalarios en el grupo placebo, si bien hubo

en éste 7 abandonos de protocolo. Son de agradecer las matizaciones en el análisis post hoc que hacen los autores, a los que llama poderosamente la atención que en una cohorte de 174 pacientes tratados con placebo no se produzca ningún ingreso hospitalario, cuando sería de esperar, a partir de la correcta estandarización de datos, una cifra de 5,4 hospitalizaciones. Los autores conjeturan, como posible sesgo, el mayor control que tanto médicos como padres pudieran ejercer sobre los pacientes (hecho habitual en protocolos de este tipo) y que comportaría un menor riesgo de hospitalización, junto con una mayor tasa de abandonos prematuros del protocolo en el grupo placebo que infraestimara o disminuyera por tanto el número de pacientes con mayor riesgo de precisar hospitalización.

Recientemente Salpeter et al<sup>12</sup> han publicado un metaanálisis que pretende evaluar el incremento de riesgo de hospitalizaciones por asma, exacerbaciones graves y muertes debidas a asma en pacientes tratados con betaagonistas de larga duración. El análisis de la figura referente a la primera de las variables muestra que, de los 12 estudios incluidos, únicamente uno, el publicado por Bensch et al<sup>11</sup>, encuentra diferencias estadísticamente significativas desfavorables para el formoterol. Las limitaciones y consideraciones de los posibles sesgos de este estudio, que tiene un peso específico del 26,35% del total, se han comentado más arriba. Para la segunda variable estudiada, el riesgo de exacerbaciones graves, se incluyen 7 estudios, entre los cuales se encuentra el SMART<sup>8</sup>, el único que ha hallado un riesgo mayor de exacerbaciones graves en el grupo tratado con betaagonistas de larga duración y que tiene un peso del 79,9%. Con la variable mortalidad ocurre prácticamente lo mismo. Ya hemos comentado los graves defectos del estudio SMART, por lo que, teniendo en cuenta el enorme peso específico de este estudio en el metaanálisis de Salpeter et al<sup>12</sup>, lo que hacen en el fondo los autores es reproducir las conclusiones de dicho estudio. Es evidente que el análisis estadístico de un metaanálisis no puede matizar los sesgos de los estudios, pero echamos en falta capacidad de autocritica por parte de los autores en la interpretación de sus resultados.

Es evidente que los betaagonistas de corta duración tienen unas propiedades farmacológicas determinadas, como son la capacidad de aumentar la conducción eléctrica a través del nodo auriculoventricular<sup>13,14</sup> o la reducción de los valores de potasio sanguíneo, que, en función de la situación clínica del paciente, pueden considerarse efectos secundarios, pues incrementan el riesgo de arritmias cardíacas en asmáticos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>13-15</sup>, o efectos terapéuticos cuando queremos aumentar la velocidad de conducción auriculoventricular de un paciente bloqueado o administramos salbutamol intravenoso para disminuir rápidamente unos valores peligrosamente altos de potasio en sangre. A pesar de ello, las guías internacionales no han eliminado del arsenal terapéutico los betaagonistas de corta duración. ¿Por qué deberíamos esperar que los betaagonistas de larga duración no tuvieran también ciertos efectos adversos, si son fármacos de la misma familia? ¿Por qué deberíamos retirarlos del arse-

nal terapéutico para el tratamiento del asma, si no nos planteamos retirar a sus hermanos mayores? Como muy bien puntualizan Hasford y Virchow<sup>7</sup>, lo que hay que hacer es utilizarlos adecuadamente (no como ocurre en la mayoría de los estudios que hemos citado), como marcan las guías internacionales, en los pacientes que después de la administración correcta y adecuada de corticoides inhalados no se controlan adecuadamente<sup>16</sup>.

En la discusión de su metaanálisis Salpeter et al<sup>12</sup> conjeturan, a partir de sus resultados, que el salmeterol podría causar una muerte por 1.000 pacientes-año de tratamiento. El cálculo se refiere a EE.UU., a partir de la estimación de que en 3,5 millones de personas tratadas con salmeterol podría haber unas 4.000 muertes al año debidas al salmeterol. Extrapolando estos datos, esto en España podría significar unas 400 muertes al año debidas al uso de salmeterol, cifra sin duda difícil de asumir. Es improbable que un hecho de tamañas características no hubiera llamado la atención a ningún epidemiólogo. De ahí la enorme importancia, cuando se revisa la literatura médica, de intentar realizar una evaluación crítica del método (diseño y evaluación estadística) y una interpretación clínica de los resultados. Si para Poincaré la estadística medía nuestra ignorancia, la inferencia puede en ocasiones medir nuestra arrogancia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Inman WH, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet*. 1969;2:279-85.
2. Crane J, Perace N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: a case-control study. *Lancet*. 1989;1:917-22.
3. Pearce N, Grainger J, Atkinson M, et al. Case control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-1981. *Thorax*. 1990;45:170-5.
4. Grainger J, Woodman K, Pearce N, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1981-1987: a further case-control study. *Thorax*. 1991;46:105-11.
5. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992;326:501-6.
6. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent Nationwide Surveillance Study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*. 1993;306:1034-7.
7. Hasford J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting  $\beta_2$ -agonists. *Eur Respir J*. 2006;28:900-2.
8. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The salmeterol multicenter asthma research trial. *Chest*. 2006;129:15-26.
9. Wolfe J, Laforce C, Friedman B, et al. Formoterol, 24  $\mu$ g bid, and serious asthma exacerbations. Similar rates compared with formoterol, 12  $\mu$ g bid with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest*. 2006;129:27-38.
10. Benchs G, Lapidus R, Levine B, et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:19-27.
11. Benchs G, Berger W, Blokhin M, et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:180-90.
12. 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.
13. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest*. 2005;127:2057-63.
14. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of  $\beta$ -agonists in patients with asthma and COPD. A meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309-21.
15. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists. Cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs*. 2005;66:1595-610.
16. Domingo C, Navarro M, Comet R, et al. Effect of early versus late intervention with inhaled corticosteroid in bronchial asthma: pulmonary function benefits and side-effects at the end of a three-month follow-up. *Eur Respir J*. 1998;12 Suppl 29:81.