



Editorial

β_2 -agonistas en asma: el extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde

β_2 -Agonists in Asthma: The Strange case of Dr. Jekyll and Mr. Hyde

 Xavier Muñoz^{a,b,c,*}, Christian Romero-Mesones^a y María Jesús Cruz^{a,b}
^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b CIBER Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Madrid, España

^c Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

El asma bronquial representa un problema de salud pública importante ya que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, con prevalencias en constante aumento en la mayoría de países desarrollados¹. Las estrategias actuales en el manejo de los pacientes con asma se centran en lograr el control de la enfermedad. Los fármacos β_2 -agonistas tienen un importante papel en este sentido. Según la duración del efecto broncodilatador podemos distinguir β_2 -agonistas de corta duración (SABA) y β_2 -agonistas de larga duración (LABA) cuando el efecto dura 12 h o más (ultra-LABA).

Paralelamente al gran beneficio que aportan los β_2 -agonistas en el tratamiento del asma (Dr. Jekyll), se han generado importantes alarmas en cuanto a su uso a lo largo de la historia (Mr. Hyde). Efectivamente, ya en la década de los 60, se evidenció un aumento de mortalidad asociada al uso de SABA² y en el año 1979 se constató en Nueva Zelanda un pico de 4.1/100.000 muertes por asma por año en una población de entre 5 y 34 años³. Si bien se relacionó este aumento de mortalidad con el sobreuso de estos fármacos, su uso en monoterapia parece ser también una causa determinante. Actualmente, esta alarma se ha trasladado al uso de LABA. Ya en el año 1993 se cuestionó su uso al observarse una tendencia hacia un aumento de la mortalidad en pacientes asmáticos tratados con salmeterol⁴. Esta tendencia se confirmó con los resultados del estudio SMART al objetivarse que los pacientes tratados con salmeterol presentaban 4,4 veces mayor mortalidad con relación al placebo⁵. Este aumento de mortalidad asociado a LABA también fue reportado en el año 2006 en un metaanálisis que incluía resultados de 19 estudios aleatorizados con placebo⁶. En este contexto la FDA, tras analizar aproximadamente a 61.000 pacientes, llegó a la conclusión de que el riesgo de presentar algún efecto adverso grave relacionado con el asma (como p. ej. muerte, intubación o ingreso hospitalario) era 2,8 veces superior por cada 1.000 pacientes tratados con LABA con respecto a los que no los recibían⁷.

Ante las dudas que suponían estos resultados y la observación de que estos efectos adversos parecían no tener lugar si el LABA

era administrado concomitantemente con corticoides inhalado, la propia FDA obligó a las 4 grandes compañías productoras de LABA (AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck y Novartis) a que realizaran 5 estudios, 4 en adolescentes/adultos y uno en población pediátrica, comparando a pacientes aleatorizados a recibir corticoides inhalados + LABA versus corticoides inhalados en monoterapia a una dosis fija durante 6 meses. Los resultados individuales de estos estudios⁸⁻¹¹, junto con el análisis conjunto de todos ellos¹², parecen indicar que la administración de LABA en pacientes asmáticos es segura siempre y cuando se haga en combinación con corticoides inhalados y a dosis no superiores de 50 $\mu\text{g}/12$ h de salmeterol o de 9 $\mu\text{g}/12$ h de formoterol.

Sin embargo, es cada vez más frecuente observar en la práctica clínica escalados al alza de LABA, paralelamente al escalado de corticoides inhalados, sin tener en cuenta estas dosis de seguridad y el riesgo inherente a la sobredosificación de estos fármacos. Efectivamente, en términos de eficacia, apenas se han reportado beneficios con el incremento de dosis. Sin embargo, existen dudas acerca de si este aumento de dosis puede predisponer a un mayor número de exacerbaciones. Mientras que Wofe et al.¹³ no hallan un mayor número de exacerbaciones en pacientes tratados con 24 $\mu\text{g}/12$ h de formoterol con relación a pacientes tratados con dosis menores, Mann et al.¹⁴ constatan que dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{día}$ se asocian a un riesgo del 4,5% de presentar una exacerbación grave del asma, cuando el riesgo es tan solo del 2% si se usan dosis de 12 $\mu\text{g}/\text{día}$. Actualmente los LABA se usan en pacientes con asma moderado o grave. Sin embargo, la última revisión de la GINA¹ establece que la combinación formoterol/budesonida puede usarse a demanda en pacientes con asma leve. Esta recomendación se basa en los estudios SYGMA 1¹⁵ y SYGMA 2¹⁶, auspiciados por Astra-Zeneca, en los que se observó que al tratar a pacientes con asma leve con budesonida 200 μg + formoterol 6 μg a demanda, estos presentaban menos exacerbaciones que los tratados con terbutalina a demanda. Si bien esta pauta de tratamiento no era inferior en cuanto a la prevención de exacerbaciones, al compararse con budesonida 200 μg 2 veces al día + terbutalina a demanda, sí que lo era en cuanto al control del asma. Estos resultados han sido recientemente reproducidos en un estudio en vida real (también auspiciado por Astra-Zeneca) sin las limitaciones que suponen los ensayos clínicos¹⁷. De usar esta

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: xmunoz@vheron.net (X. Muñoz).

opción terapéutica, probablemente deberíamos de ser muy prudentes y recomendar que no se superen los 18 µg/día para no despertar a Mr. Hyde.

El porqué de esta dualidad de los β₂-adrenérgicos es desconocida, aunque todo parece apuntar a su acción sobre los receptores β₂-adrenérgicos del músculo liso bronquial. En este sentido, variantes genéticas, como la descripción de 9 polimorfismos diferentes de estos receptores, podrían explicar este efecto. También la expresión variable a partir del estímulo del receptor de proteínas como las EPAC o las arrestinas podrían ser la causa. En cualquier caso, nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a que, sobre todo, no se administren nunca estos fármacos en monoterapia; de hecho, deberían de estar contraindicados en pacientes con asma si no se administran conjuntamente con corticoides inhalados¹⁸. También deberíamos concienciar a toda la población médica que trata a pacientes con asma a que no se sobrepasen las dosis de seguridad establecidas. Las combinaciones de LABA y corticoides inhalados que tan útiles son para evitar la monoterapia pueden resultar peligrosas si hacemos un escalado progresivo sin tener en cuenta la dosis máxima segura del LABA.

Robert Louis Stevenson publicó *El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde* en 1886. Unos años antes, en 1860, sir Henry Hyde Salter abrió la puerta al tratamiento del asma con β-agonistas al observar que la contracción del músculo liso bronquial era la principal causa de obstrucción en estos pacientes¹⁹. Cualquier relación entre ambos Mr. Hyde es pura coincidencia.

Conflicto de intereses

Xavier Muñoz ha recibido honorarios como ponente, asesor científico o participante de estudios clínicos de (en orden alfabético): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Mundifarma, Novartis, Teva.

Bibliografía

1. Pocket guide for asthma management and prevention. Update 2019 [consultado 19 Jun 2019]. Disponible en: www.ginasthma.org.
2. Fraser P, Doll R. Geographical variations in the epidemics of asthma deaths. *Br J Prev Soc Med.* 1971;25:34–6.
3. Sear MR. The short and long-term effects of β₂-agonists. En: Holgate ST, Austen KF, Lichtenstein LM, editores. *Asthma: Physiology, immunopharmacology, and treatment.* London: Academic.; 1993. p. 359–74.
4. 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.
5. 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.
6. Salpeter SR, Buckle NS, Ormisto 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.
7. Levenson MS. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis statistical briefing package for joint meeting of the pulmonary-allergy drugs advisory committee, drug safety and risk management advisory committee and paediatric advisory committee on Desember 10-11, 2008. Quantitative safety and pharmacoepidemiology group, United States Food and Drug Administration. 2009 [consultado 19 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/AboutFDA/AboutThisWebsite/ucm450631.htm>.
8. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med.* 2016;374:1822–30.
9. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med.* 2016;375:850–60.
10. Weinstein CJ, Gates D, Ryan N, Mok W, Lane SJ, Agache I, et al. Serious asthma outcomes with mometasone fluorate plus formoterol versus mometasone alone. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:A7612.
11. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. *N Engl J Med.* 2016;375:840–9.
12. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, O'Byrne PM, Rabe KF, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β₂-agonists. *N Engl J Med.* 2018;378:2497–505.
13. Wofe J, Laforce C, Friedman B, Sokol W, Till D, della Cioppa G, et al. Formoterol, 24 µg bid, and serious asthma exacerbations. *Chest.* 2006;129:27–38.
14. Mann M, Chowdhury B, Sullivan E, Nicklas R, Anthracite R, Meyer RJ. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest.* 2003;124:70–4.
15. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:1865–76.
16. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:1877–87.
17. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med.* 2019;380:2020–30.
18. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019 a fundamental change in asthma management. *Eur Respir J.* 2019;53:1901046.
19. Sakula A. Henry Hyde Salter (1823-71): A biographical sketch. *Thorax.* 1985;40:887–8.