

β_2 agonistas de acción prolongada en el tratamiento del asma en niños

Dra. Marianela García

Unidad Broncopulmonar Hospital Exequiel González Cortes.

Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sede Sur. Universidad de Chile.

Resumen

A pesar del uso de corticoides inhalados en el tratamiento del asma bronquial existe un número variable de pacientes que no logran el control de su enfermedad. En estos casos, una de las alternativas terapéuticas propuesta por diversas guías clínicas es la adición de β_2 agonistas de acción prolongada. Este artículo, revisa las características farmacológicas, posibles efectos adversos y las indicaciones en niños.

Palabras Claves: β_2 agonistas, salmeterol, formoterol, asma, niños.

INTRODUCCIÓN

El uso de β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) asociado a corticoides inhalados (CI) en el asma bronquial ha sido recomendado como una estrategia y alternativa de tratamiento para pacientes no controlados que reciben CI en dosis bajas. Su uso no ha estado exento de controversia debido a reportes publicados por los autores Salpeter y colaboradores⁽¹⁾ y Jaeschke y colaboradores⁽²⁾ cuyos dos metaanálisis concluían que los LABA se asociaban a mayor riesgo de muerte por asma y empeoramiento del cuadro clínico tanto en niños como en adultos. Pese a ello, su uso se ha extendido a pacientes que no cumplen con las recomendaciones publicadas; un estudio realizado por Blanchette y colaboradores⁽³⁾ en los Estados Unidos sobre el uso de CI asociados a LABA en asmáticos desde los 12 años demostró que menos del 40% de ellos cumplían con criterios médicos establecidos para su indicación y uso⁽⁴⁾.

En pediatría, su uso está avalado por estudios clínicos desde los 4 años, en pacientes que no controlan los síntomas con CI a dosis media. Las formulaciones en inhaladores de dosis medida (MDI) disponibles para niños son: salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonide.

FARMACOLOGÍA DE LOS LABA

Estas drogas actúan a través de la unión a β_2 adrenoreceptores del musculo liso de la pared de la vía aérea, con activación de los canales de potasio en la membrana celular, activación enzimática y cambios en los niveles de calcio intracelular seguido por un incremento del adenosin-monofosfato (cAMP); también se pueden unir a otras células que poseen estos

receptores como las epiteliales de la vía aérea, mastocitos, vénulas capilares del sistema nervioso colinérgico y dendríticas, y pueden presentar reacciones cruzadas en células con receptores β_1 adrenérgicos como las cardíacas. Otras características importantes relacionadas con su acción son:

- 1.- Selectividad: Unión absoluta de la droga a un receptor sobre otro; esto se evalúa midiendo su efecto en diferentes tejidos *in vitro* e *in vivo*.
- 2.- Potencia: Concentración que se requiere para alcanzar el 50% de la activación máxima del receptor.
- 3.- Eficacia: Capacidad de la droga para activar el receptor independientemente de la concentración alcanzada. Esto los divide en completamente agonistas y parcialmente agonistas.

Salmeterol

Desde el punto de vista farmacocinética, esta droga tiene un tiempo de inicio de acción de 30 minutos, una vida media de 12 horas, una selectividad al receptor β_2/β_1 de 190 con una potencia de 8,5 veces al compararse con la isoprenalina, droga que se considera de potencia y selectividad 1. Estudios *in vivo* muestran que es parcialmente agonista⁽⁵⁾ (Tabla 1). La dosis recomendada en niños desde los 4 años es de 50 μg 2 veces al día al igual que en el adulto⁽⁶⁾.

Formoterol

En este caso, su inicio de acción luego de inhalado es de 2-3 minutos. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 10 minutos con un tiempo de vida media de 12 horas. Su selectividad para el receptor β_2/β_1 es 60, con una potencia de 20. Estudios *in vivo* muestran que es totalmente agonista⁽⁵⁾ (Tabla 1). El depósito a nivel pulmonar oscila entre 21-37% de la dosis y la biodisponibilidad sistémica es 46%. La dosis recomendada en niños mayores de 12 años es hasta 9 μg 2 veces al día⁽⁷⁾ y entre los 6-11 años la dosis no ha sido establecida.

Correspondencia: Dra. Marianela García. Unidad Broncopulmonar Hospital Exequiel González Cortes. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sede Sur. Universidad de Chile. Email: mgarciasaa@gmail.com

Tabla I.- Características farmacológicas de los LABA.

	SALMETEROL	FORMOTEROL
INICIO DE ACCIÓN	30 minutos	2-3 minutos
TIEMPO VIDA MEDIA	12 horas	12 horas
SELECTIVIDAD β1 / β2	190	60
POTENCIA	8.5	60
EFICACIA	Parcialmente agonista	Completamente agonista

EFFECTOS ADVERSOS

Con ambas drogas se describen efectos adversos: temblores, cefalea, taquicardia, palpitaciones, arritmias, mareos, dolor torácico y en raros casos broncoespasmo. Guham y colaboradores⁽⁶⁾ estudió en personas sanas la respuesta a distintas dosis de salmeterol y formoterol encontrando que ambas drogas producían tempranamente una disminución de la presión diastólica y de los niveles plasmáticos de potasio, aumento de frecuencia cardiaca y de la glicemia, siendo dosis-dependiente. Además, en el caso del formoterol también hay un aumento de la presión sistólica. En el caso de pacientes asmáticos Palmqvist y colaboradores⁽⁵⁾ evaluó la respuesta a metacolina luego de usar dosis acumulativas de ambos fármacos; no encontrando diferencias en los niveles de aumento de la frecuencia cardiaca y del intervalo QT; sin embargo, el formoterol tuvo mayor efecto broncodilatador y de caída de los niveles plasmáticos de potasio. En ambos trabajos las dosis utilizadas fueron superiores a las recomendadas actualmente.

Rodrigo y colaboradores⁽⁹⁾ publicaron el 2009 un metaanálisis que incluye 92 trabajos donde se evaluó su uso en niños y adultos en forma separada y por subgrupos de tratamientos concluyéndose:

A.- Uso de LABA vs. placebo con y sin CI asociados (n=41 estudios)

1. La frecuencia de eventos adversos que requieren uso de corticoides orales es similar en ambos grupos LABA vs. placebo (14% vs. 18,1%), en el caso de los niños se destaca que estos presentan más eventos adversos que los adultos lo que es independiente del tipo de LABA utilizado.
2. Hay más riesgo de hospitalización en el caso de niños, con uso de salmeterol, cuando el tiempo de tratamiento es mayor a 12 semanas y cuando menos del 75% de los pacientes usa CI al mismo tiempo.
3. En el caso de eventos asociados a riesgo de muerte hay mayor incidencia en los grupos de pacientes en que menos del 75% usa corticoides asociados y si el uso es mayor a 12 semanas. Además hay un riesgo no estadísticamente significativo mayor con el uso de salmeterol vs. formoterol.

4. Al evaluar muerte asociado a asma sólo 2 trabajos presentaron casos. En el primero realizado con salmeterol dosis 42 µg/día hubo 14 muertes en un total de 13451 casos en el grupo con LABA vs. 3 en un total de 13320 pacientes en el grupo de placebo con un riesgo relativo de 3.83. En el segundo sólo se reportó 1 muerte en el grupo que usó formoterol dosis 24 µg/día.

B. LABA asociado a corticoides vs. corticoides misma dosis o doble de dosis (n= 57).

1. Eventos adversos que requirieron uso de corticoides orales fue de 11.1% en el grupo de LABA más corticoides y 16.1% en el grupo de corticoides con RR: 0.73; esto es más frecuente en el grupo que usó salmeterol vs. formoterol.
2. Hay más riesgo de hospitalización por asma en los niños tratados con LABA asociado a corticoides que aquellos que reciben sólo corticoides.
3. No hay diferencias en los eventos relacionados con riesgo de muerte entre los grupos, pero hay una tendencia a que sea más frecuente en el grupo que usa salmeterol vs. formoterol.
4. En relación a muerte asociada a asma hay sólo 3 casos (todos adultos) 2 de ellos en pacientes que usaron formoterol y 1 en los que usaron salmeterol con una incidencia de 0.11% vs. 0% no estadísticamente significativo.
5. Al evaluar el uso de LABA asociado a corticoides se encontró que la asociación reduce en 31% la necesidad de usar corticoides orales, en 42% el riesgo de hospitalización y en 36% el abandono de tratamiento por efectos adversos; sin embargo, al analizar trabajos realizados en niños en forma separada se ve que en este grupo hay 6 veces más riesgo de hospitalización por eventos adversos en comparación con los adultos.

Se han planteado posibles explicaciones para estos efectos que involucran tanto a los medicamentos como a los pacientes. En primer lugar podría deberse a toxicidad de la droga debido a la dosis indicada^(10,11). Un importante número de los trabajos evaluados en los metaanálisis fueron realizados con dosis muy

superiores a las recomendadas actualmente. Otra causa podría ser por inducción de tolerancia fenómeno que es el resultado de una disminución en el número de receptores β_2 adrenérgicos asociado al uso continuo de los LABA y que puede interferir con la respuesta a salbutamol. Van der Woude ⁽¹²⁾ estudió el efecto del uso regular por 14 días de salmeterol y formoterol en la respuesta a una dosis de salbutamol luego de someter a los pacientes a un test de metacolina y encontró una disminución tanto en la magnitud como en tiempo de recuperación del VEF₁ comparado con placebo en ambas drogas.

Desde el punto de vista de los pacientes se sabe que la respuesta a β_2 adrenérgicos es heterogénea. Esto se ha relacionado con el polimorfismo del gen del receptor ADRB2 especialmente debido a la sustitución de aminoácidos en la posición 16 y 27 conocidos como Gly16-Arg y Gln27-Glu. Estudios han mostrado que hay menor respuesta al salbutamol en individuos Arg/Arg comparados con los genotipos Gly/Gly, esto también se ha reportado en algunos trabajos para la respuesta a salmeterol⁽¹³⁾.

Un estudio realizado por Bleecker y colaboradores⁽¹⁴⁾ durante 6 meses en 3335 pacientes asmáticos mayores de 12 años en tratamiento con CI previamente evaluó el uso LABA asociado a corticoides: fluticasona/salmeterol dosis 250/50 μg dos veces al día y budesonide/formoterol dosis de 160/4.5 μg dos veces al día o 320/9 μg dos veces al día y su posible asociación con el genotipo Gly16-Arg del ADRB2 para el que se estudiaron 11 polimorfismos, en este trabajo, no se encontró diferencias entre la respuesta al tratamiento la frecuencia de eventos adversos y los distintos polimorfismos del receptor.

Además se registro que hubo mejoría de los síntomas de asma (medidos como cambios en PEF matinal, aumento del VEF₁ y días libres de asma) en todos los grupos de tratamiento siendo esta respuesta independiente del genotipo del receptor.

Otros autores han estudiado la influencia de la raza en la respuesta a β_2 agonistas. Moore y colaboradores⁽¹⁵⁾ evaluó la en asmáticos severos de raza afroamericana variantes genéticas para ADRB2 y GSNOR encontrando que algunas interacciones entre ellos determinan menor respuesta a salbutamol. Navqi y colaboradores⁽¹⁶⁾ por su parte, en un estudio con niños de origen puertorriqueño, mexicano y afroamericanos con asma persistente en tratamiento con CI encontró que a diferencia de los niños puertorriqueños y mexicanos en los afroamericanos no aumenta la respuesta broncodilatadora a salbutamol.

INDICACIONES

Actualmente las normas GINA⁽¹⁶⁾, el Panel de Expertos 3⁽⁴⁾ y las guías clínicas del Ministerio de Salud⁽¹⁷⁾ recomiendan el uso en niños mayores de 5 años que no controlan sus síntomas con CI a dosis bajas. En los niños menores de 4 años, el Panel de Expertos 3, sugiere como opción terapéutica agregar montelukast en pacientes que no controlan síntomas con dosis medias de CI; sin embargo, advierte que no hay

trabajos en menores de 4 años donde se estudie su efecto. Por otra parte las normas GINA no recomiendan su uso en menores de 5 años.

Recientemente, Lemanske y colaboradores⁽¹⁸⁾ en un estudio cruzado evaluó en 162 asmáticos no controlados, entre 6-17 años medicados con CI a bajas dosis, la respuesta a 3 alternativas de tratamientos por un período de 16 semanas: aumentar la dosis de CI (fluticasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$), adicionar a fluticasona 100 mcg dos veces/día un LABA (salmeterol 50 μg 2 veces/día) o un antagonista del receptor de leucotrienos (5-10 mg/día); sus resultados muestran que si bien es cierto, los pacientes mejoran sus síntomas con cualquiera de los tres tratamientos, los pacientes en LABA tiene una mayor efectividad en controlar los síntomas frente a las otras alternativas.

Además se encontró una mejor respuesta en el grupo LABA en la población blanca en relación a los afroamericanos y en pacientes que no presentaban eccema. En relación a los eventos adversos estos se presentaron en igual proporción con los tres tratamientos.

En los próximos años veremos la aparición de nuevos β_2 de acción prolongada los que tendrían ventajas en relación a algunas características farmacológicas frente a los ya existentes. Los dos más avanzados en estudios son:

Indacaterol

Desarrollado por Novartis, se encuentra en fase 3, se indica una vez al día y su inicio de acción es dentro de los primeros 5 minutos luego de la administración y con un tiempo de duración mayor que el salmeterol y formoterol. Su efecto adverso más descrito es la tos⁽¹⁹⁾.

Carmoterol

Desarrollado por Chiesi Farmacéutica también se encuentra en fase 3 de estudio, se indica 1 vez/día, tiene un rápido inicio de acción con un efecto prolongado en el tiempo en pacientes asmáticos ha probado ser tan eficaz como formoterol, pero a una dosis menor⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIÓN

La incorporación de LABA al tratamiento del asma no controlada como terapia controladora es una gran herramienta; sin embargo, a la luz de la información registrada en niños hasta el momento debemos ser cuidadosos en la elección del paciente que recibirá esta terapia, siempre indicando su uso asociado a CI y estar atentos frente a posibles eventos adversos⁽²⁰⁾. En niños menores de 4 años se necesitan estudios para evaluar su uso y posibles efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Salpeter S, Buckley N. Meta-Analysis: Effect of long-acting B-agonists on severe asthma exacerbations and asthma related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-12.
2. Jaeschke R, O'Byrne P, et al. The safety of long acting beta agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids. Systematic review and meta-analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178: 1009-16.
3. Blanchette C, Culler S, et al. Association between previous health care use and initiation of inhaled corticosteroid and long-acting B2 adrenergic agonist combination therapy among US patients with asthma. *Clin Therap* 2009; 31: 2574-83.
4. National Institute of Health. Expert Panel Report 3. Guidelines for diagnosis and management of asthma. www.nlm.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm
5. Palmqvist M, Ibsen T. Comparison of relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am J Critical Care Med* 1999; 160: 244-9.
6. U.S. Food and Drugs Administration Center. Medication Guide Serevent. www.fda.gov
7. U.S. Food and Drugs Administration Center. Medication Guide Symbicort. www.fda.gov
8. Guham A, Cooper J. Systemic effect of formoterol and salmeterol: a dose response comparison in healthy subjects. *Thorax* 2000; 55: 650-56.
9. Rodrigo G, Plaza V, et al. Safety of regular use of long acting beta agonist as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharm and Therap* 2009; 22: 9-19.
10. Cates C, Cates M. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. www.thecochranelibrary.com
11. Cates C, Cates M. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. www.thecochranelibrary.com
12. Van der Woude H, Winter T. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting B2 agonist. *Thorax* 2001; 56: 529-35.
13. Taylor D, Drazen J. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta 2 adrenoreceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55: 762-7.
14. Blecker E, Postma D, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long acting B2 agonist therapy: A pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007; 370: 2118-25.
15. Moore P, Rickman K. Genetic variants for GSNOR and ADRB2 influence response to albuterol in Africa-American children with severe asthma. *Pediatric Pulmonol* 2004; 44: 649-54.
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. www.ginaasthma.com.
17. Ministerio de Salud de Chile. Guía clínica de Diagnóstico y tratamiento del Asma Bronquial en menores de 15 años. Disponible www.minsal.cl
18. Lemanske R, Mager D. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975-85.
19. Cassola M, Matera M. Emerging Bronchodilators: An update. *Eur Resp J* 2009; 34: 757-69.
20. Kramer J. Balancing the benefits and risks of inhaled long acting beta agonist. The influence of values. *N Engl J Med* 2009; 360: 1592-3.