



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina, Universidad de la República
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Modificaciones en ficha técnica de las combinaciones a dosis fijas de corticoides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada utilizados en el asma.

Marzo 2018.

Br. Agustina De Santis, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Viviana Domínguez

La seguridad de la combinación de corticoides inhalados (ICS) y broncodilatadores de acción prolongada (LABA) en el tratamiento del asma ha sido un tema controversial en las últimas dos décadas. Esto se debe principalmente a la evidencia disponible acerca de la potencial asociación del uso de LABA y el aumento de riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y muerte por asma.

En 1996 luego del aumento del número de reportes espontáneos de broncoespasmo paradójico y episodios de muerte relacionada al asma asociado al uso de LABA, la compañía GlaxoSmithKline's llevó adelante un ensayo clínico con el objetivo de evaluar el potencial riesgo de salmeterol asociado al tratamiento habitual en pacientes con asma.¹⁻²

El estudio SMART³ correspondió a un ensayo clínico fase IV, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se incluyeron 26.355 pacientes con asma no controlada que fueron aleatorizados a recibir salmeterol o placebo por 28 semanas.

Debido a que el tratamiento con salmeterol se asoció a un aumento en el riesgo de muerte por asma (RR 4.33 IC 95% (1.24-15.21)), este estudio se interrumpió en el año 2002. Este riesgo fue mayor en el subgrupo de pacientes asmáticos afroamericanos. Es de importancia destacar que menos de la mitad de los pacientes se encontraban bajo tratamiento con ICS. Estos resultados dieron el puntapié para que la Food and Drug Administration (FDA) en 2003 incluyera en la ficha técnica de todos los medicamentos que contengan LABA, incluyendo a las asociaciones con ICS, una advertencia de potenciales riesgos graves o vitales (Black Box Warning en inglés).

En 2010 la FDA solicita a las compañías encargadas de la producción de medicamentos con combinaciones a dosis fija (CDF) de ICS/LABA (GlaxoSmithKline's, Merck y AstraZeneca) generar evidencia que sustente la eficacia y seguridad de la utilización de dichas asociaciones versus la indicación de ICS en monoterapia. Los 4 estudios de 26 semanas de duración reportados presentaron como variable primaria de seguridad a los eventos serios vinculados al asma (hospitalizaciones, intubación orotraqueal y muerte). La eficacia se evaluó mediante el número de exacerbaciones asmáticas.

Tras el análisis de los datos, la FDA concluye que no se evidenció un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con asma con la asociación ICS/LABA en relación con el tratamiento con ICS en monoterapia (HR 1.10 IC 95% 0.85,1.44).⁴⁻⁵ En cuanto a los resultados de eficacia, se observó una disminución en el número de exacerbaciones con el uso de la asociación ICS/LABA. ⁴(Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Resultados del metaanálisis de eventos graves relacionados con el asma en pacientes asmáticos mayores de 12 años.

	CEI/BAAP (N=17,537)†	CEI (N=17,552)†	Índice de riesgo entre CEI/BAAP vs. CEI (95% CI)‡
Eventos graves relacionados con el asma§	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
Muertes relacionadas con el asma	2	2	0
Intubaciones relacionadas con el asma	1	2	
Hospitalizaciones relacionadas con el asma	115	105	

Fuente: Alerta FDA, 12 de Diciembre de 2017. CEI: corticoides inhalados (de sus siglas en español). BAAP: broncodilatadores de acción prolongada (de sus siglas en español)

Tabla 2. Resultados de eficacia.

	Advair (Adulto/Adolescente)		Advair (Pediátrico)		Symbicort (Adulto/Adolescente)		Dulera (Adulto/Adolescente)	
	Advair N=5,834	fluticasona N=5,845	Advair N=3,107	fluticasona N=3,101	Symbicort N=5,846	budesonida N=5,847	Dulera N=5,868	mometasona N=5,861
Pacientes con exacerbaciones, n (%)	480 (8)	597 (10)	265 (9)	309 (10)	539 (9.2)	633 (10.8)	708 (12.1)	779 (13.3)
Índice de riesgo (Intervalo de confianza 95%)	0.79 (0.70, 0.89)		0.86 (0.73, 1.01)		0.84 (0.75, 0.94)		0.89 (0.80, 0.98)	

Fuente: Alerta FDA, 12 de Diciembre de 2017

Luego de este análisis en diciembre de 2017, la FDA retira dicha advertencia de todos los medicamentos que contengan la asociación LABA/ICS. No obstante, aquellos que contienen únicamente LABA la siguen manteniendo. Si bien este aspecto regulatorio seguramente no modifique nuestra conducta terapéutica, permite aumentar el conocimiento sobre el balance riesgo/beneficio de los medicamentos en el mercado.

Por último, se recuerda que la guía GINA 2018 ⁶ para el manejo y prevención del asma mantiene a las asociaciones LABA/ICS a dosis bajas como medicamentos de primera

elección en el tanto en el escalón 3 del tratamiento como en el escalón 4 a dosis intermedias/altas.

Bibliografía

1. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. The Lancet. 2005;366;1261-1262. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605675186/fulltext>
2. ell A, Mclvor A. The SMART study. Can Fam Physician. 2007; 53(4): 687–688. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1952599/>
3. Nelson H, Weiss S, Bleecker E. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. CHEST 2006;129:15–26.
4. Alerta FDA. 12 de Diciembre de 2017. FDA review finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids (ICS). Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm>
5. Stempel D, Raphiou I, Kral K. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N engl J med 2016;374:1822-1830.
6. <http://ginasthma.org/2018-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>