

Seguridad de los beta 2 agonistas (β_2A) en asma bronquial

Teodoro Oscanoa^{1,2}

RESUMEN

Los broncodilatadores beta 2 agonistas (B2A), forman parte muy importante en la farmacoterapia del asma bronquial, enfermedad que avanza en el mundo, de manera epidémica. Los B2A, son prescritos a millones de personas en el mundo, por consiguiente; los aspectos de seguridad son de interés público. Los broncodilatadores B2A de acción corta (Short-Acting B2 Agonists o SABA) como salbutamol inhalatorio, según las evidencias actuales, confirman su seguridad, en su uso como fármaco de rescate o a demanda. Los broncodilatadores B2A de acción prolongada (Long-Acting B2 Agonists o LABA), se utilizan asociados a corticoides inhalatorios, como medicamentos controladores de exacerbaciones de accesos asmáticos, por razones de seguridad los LABAs se usan asociados a corticoides inhalatorios. (Horiz Med 2014; 14(3): 49-55)

Palabras clave: asma, beta 2 agonistas acción prolongada, beta 2 agonistas acción corta, seguridad, formoterol, salmeterol, salbutamol. (Fuente: DeCS BIREME).

Safety of beta-agonists in asthma

ABSTRACT

Beta 2 agonist bronchodilators (B2A) are very important part in the pharmacotherapy of bronchial asthma, a disease that progresses in the world in an epidemic way. The B2A are prescribed to millions of people around the world, therefore the safety aspects is of public interest. Short-Acting B2 Agonists (SABAs), such as albuterol inhaler, according to current evidence, have confirmed their safety when used as a quick-relief or rescue medication. The long-acting B2 agonists (LABAs) are used associated with inhaled corticosteroids as controller drugs for asthma exacerbations, for safety reasons LABAs are used associated with inhaled corticoid. (Horiz Med 2014; 14(3): 49-55)

Key words: Asthma, long-acting beta-2 agonists (LABA), short-acting beta-2 agonists (SABA)s, safety, formoterol, salmeterol, albuterol. (Source: MeSH NLM).

¹ Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima.

² Doctor en Medicina, Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Almenara. Lima. Perú

INTRODUCCIÓN

La terapia broncodilatadora para el asma más antigua conocida por la humanidad como la más antigua, e inicia hace más de 5000 años, con la planta MaHuang (Ephedra) de la Medicina China. El que tiene como principio activo a Ephedra es la efedrina que libera catecolaminas endógenas causando broncodilatación. En 1968, David Jack and Roy Brittain sintetizó el salbutamol, fármaco broncodilatador beta 2 agonista, que revolucionó la terapéutica del asma bronquial y que utilizado ampliamente hasta la actualidad. Salbutamol, es un fármaco de diseño exitoso, tiene su origen en el isoproterenol, donde el grupo hidroxilo fue deliberadamente reemplazado por un grupo hidroximetil con el objetivo de resistir su destrucción por la catecol-O-metil transferasa (COMT) (1). En 1990, se sintetizó el salmeterol, el primer beta 2 agonista de acción prolongada y ponerlo a disposición para su uso clínico; este fármaco. Tiene una cadena lateral extendida que lo convierte en 10,000 veces más lipofilo que salbutamol. En perspectiva, la historia de los β_2A , actualmente parece empeñada en prolongar aun más su vida media. En esta línea, el año 2006, se iniciaron los estudios de fase III del indacaterol, uno de los representantes más conspicuos de una nueva línea de β_2A , (de acción ultraprolongada), con una duración de 24 horas (2).

Seguridad de los broncodilatadores β_2A de acción corta (Short-Acting β_2 Agonists o SABAs).

Tres, son los aspectos relevantes de seguridad a discutir con los SABAs: indicios de relación con asma fatal que no es un efecto de clase (aparentemente sólo con isoproterenol y fenoterol); la diferencia significativa de eventos adversos cuando se administra salbutamol inhalatorio en forma continua vs a demanda y la influencia de los polimorfismos genéticos.

La historia de los SABAs registra dos epidemias de asma fatal, ocurridas en Inglaterra en 1961 y en Nueva Zelanda en 1977. La incidencia de asma fatal en Inglaterra hasta 1961 se había mantenido en 0.5 por 100,000 personas, a partir de ese año, se incrementó progresivamente hasta llegar cerca a 3 por 100,000 personas, similar tendencia se observó en Escocia, Australia e Irlanda. La hipótesis más aceptada sobre la causa de estos hechos

fue el uso y abuso del isoproterenol en aerosol a elevada concentración. Un hecho importante que reforzó esta hipótesis, fue que esta epidemia no ocurrió en Estados Unidos ni Canadá, países donde esta forma farmacéutica nunca se autorizó su venta (3-5). En 1977 se reportó otra epidemia en Nueva Zelanda que llegó a cifras 3 veces mayores de incidencia de asma fatal que el Reino Unido en ese mismo periodo de tiempo (6). Al analizar esta epidemia, se observó una coincidencia temporal con la introducción de fenoterol en Nueva Zelanda y la tasa de mortalidad de asma fatal se mantuvo entre las más altas del mundo durante más de una década; adicionalmente la epidemia desapareció cuando en 1990 se publicaron estudios de casos y controles sobre la seguridad del fenoterol (7-9).

Los mecanismos fisiopatológicos de la asociación de asma fatal con isoproterenol y fenoterol, es desconocida. Sin embargo; la confluyen varios factores, entre las cuales están la broncoconstricción e hiperreactividad bronquial de rebote (que ocurre al suspender estos SABAs). El uso diario de fenoterol, está asociado con una reducción del flujo pico matutino, lo que sugiere que el intervalo entre las dosis durante la noche es suficiente para permitir la broncoconstricción de rebote. Este fenómeno no se observa con salbutamol. El uso regular de SABAs conduce a tolerancia de sus efectos broncoprotectores y broncodilatadores que se hace más evidente cuando empeora la broncoconstricción. En asma severa, esto puede conducir a una pobre respuesta al tratamiento de emergencia. El asma fatal asociada con fenoterol e isoproterenol sería el resultado de un efecto de rebote del asma y pobre respuesta a estos SABAs como consecuencia de fenómeno de tolerancia; ambos efectos serían causados por regulación decreciente (downregulation) de los receptores β_2 los cuales ocurren con todos los β_2 agonistas (10).

Salbutamol inhalatorio usado “cuando sea necesario o a demanda” es más eficaz y seguro que cuando se usa en forma regular o continua (11). Los estudios de Taylor y col han evidenciado que el uso de salbutamol en forma continua está relacionado con declinación en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), mas variación diurna del flujo espiratorio máximo (PEF) y mayor sensibilidad a la metacolina (12). Por otro lado, el estudio de Drazen y col sobre este mismo tópico, no mostró ninguna diferencia significativa entre las variables evaluadas (Variabilidad del PEF, FEV1, número de

puffs de salbutamol o síntomas) entre uno u otra forma de administración (13).

Los estudios farmacogenómicos (estudio de las variaciones de las características del ADN y ARN en relación con la respuesta al fármaco) y farmacogenéticos (parte de la farmacogenómica que estudia las variaciones de la secuencia de ADN relacionados a la respuesta al fármaco) (14) del asma se han focalizado en los determinantes genéticos de la reversibilidad broncodilatadora y el empeoramiento del asma con el uso continuo de los SABAs.

El gen del receptor adrenérgico β_2 (ADRB2) tiene 80 polimorfismos, habiéndose validado 45 SNP (Single nucleotide polymorphism) y dos inserciones/delecciones.

Los estudios se han centrado sobre todo en el polimorfismo Gly16Arg (variante de aminoácidos glicina/arginina en la posición 16). Un estudio retrospectivo de los datos del Mild Asthma Trial (15), encontró que los individuos con el polimorfismo B16 Arg/Arg que recibieron albuterol en forma regular tuvieron más exacerbaciones (16). El estudio BARGE (β Adrenergic Response by Genotyp E) que investigó el esquema de uso regular vs “cuando sea necesario” de albuterol, evidenció que los pacientes con B16 Arg/Arg presentaban menor PEF que aquellos con placebo o albuterol administrado regularmente pero con B16 glicina/glicina (que mejoraron cuando se retiró SABAs y se sustituyó con Ipratropio). De los datos disponibles, es posible concluir que los pacientes con polimorfismo B16 Arg/Arg son más susceptibles a los efectos de la administración de SABAs, especialmente cuando su uso es continuo (17).

En relación a la seguridad del salbutamol, puede calificarse como seguro, como medicamento de rescate que alivia el broncoespasmo, previene el asma del ejercicio y el tratamiento de las exacerbaciones. No se recomienda su uso en forma regular, sino a demanda; existen indicios que sugieren su relación con ciertos polimorfismos donde el efecto deletéreo de su uso regular es más pronunciado que otros, sin embargo; su real impacto en la práctica diaria es incierto, mientras no se emplee en forma rutinaria esta tecnología para la selección de los pacientes.

Seguridad de los broncodilatadores β_2 A de acción prolongada (Long-Acting β_2 Agonists o LABAs)

Actualmente en lo referente a los aspectos de seguridad de los LABAs se vive un verdadero fenómeno de Déjàvu (del francés, fenómeno de lo “ya visto”), puesto que la historia descrita para los SABAs pareciera repetirse, aunque algo atenuada, pero con claros indicios de estar asociados a eventos severos de asma incluyendo elevación de la mortalidad. Dada la magnitud y seriedad de problema, se reseñarán los hechos de la siguiente manera: seguridad de los LABAs administrado en forma aislada, asociada a corticoides, hipótesis sobre mecanismos fisiopatológicos implicados y argumentos en favor o en contra sobre esta controversia.

Sobre la seguridad de los LABAs, actualmente lo único que esta fuera de cualquier controversia es que dichos fármacos no se deben administrar de forma aislada, es decir, se debe evitar la monoterapia con un LABA. Debe recordarse que los LABAs se expendían hasta hace pocos años en inhaladores conteniendo solo el principio activo (salmeterol o formoterol) y actualmente existen inhaladores que combinan estos fármacos con corticoides inhalatorio en el mismo envase.

En el año 2005 la FDA ya había lanzado una advertencia de recuadro negro (black box warning) sobre este tópico (18,19). En diciembre de 2008 un comité especial de la FDA determinó que los LABAs Salmeterol (Serevent, Glaxo Smith Kline) y formoterol (Foradil de Novartis) no deben ser utilizados en el tratamiento del asma para todas las edades, porque los riesgos superan sus beneficios (20), a raíz de esta recomendación de la FDA ya se han sumado convocatorias para el retiro de LABAs que no estén asociados con corticoides (21).

La decisión de la FDA se fundamenta en numerosos ensayos clínicos que se inician desde 1993, cuando Castle y col (Salmeterol Nation wide Surveillance o SNS) (22), encontraron un incremento de la mortalidad (estadísticamente no significativo) en el grupo de salmeterol vs salbutamol de 0.07% y 0.02% ($p= 0.105$) respectivamente; debe anotarse que salmeterol fue aprobado por la FDA en 1994 a pesar de esta última evidencia. Con el fin de disipar las

dudas sobre la seguridad de los LABAs que figuraban en su partida de nacimiento, se diseñaron una serie de estudios entre los más conocidos están el SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) (23) y FACET (Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy)(24), entre muchos otros. Se han realizado también varios estudios metanalíticos (25-27), seguido de pronunciamientos actualizados periódicamente de la FDA sobre este tópico.

Aclarado el tema de los riesgos de la monoterapia con LABAs, se tuvo la impresión que esta historia ya tenía un honroso final, con la idea que la administración de LABAs asociados con corticoides reunía los perfiles de seguridad idóneos, sin embargo, el mismo comité especial de la FDA en el año 2008, en vista de algunos indicios nada auspiciosos sugirió evaluar mas exhaustivamente los aspectos de seguridad de las formas de presentación mixta (LABAs+corticoides) (28,29). Cumpliendo las sugerencias de la FDA se realizaron hasta 6 estudios metaanalíticos publicados hasta

el 2011, cinco de ellos concluyen que la asociación con corticoides no elimina totalmente el riesgo de eventos catastróficos (intubación o mortalidad) asociada a asma (30-35).

Dentro de estos estudios metaanalíticos señalados, se encuentra el realizado por la misma FDA y publicado en el año 2011 por McMahon y col donde se evidenció que los eventos severos relacionados a asma asociados a LABAs eran más frecuentes en niños de 4 a 11 años de edad (35).

El metaanálisis de Rodrigo y col fue el único que demostró que la terapia combinada reduce exacerbaciones y hospitalizaciones y es equivalente a monoterapia con corticoides en términos de mortalidad por asma (33). Ante estas evidencias la FDA el 15 de abril del 2011 emite una alerta de seguridad con nuevas recomendaciones para el uso de los LABAs asociados a corticoides (36). Tabla 1. Los mecanismos fisiopatológicos que se han esbozado para explicar la denominada “paradoja de los β_2

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida por colposcopia en el diagnóstico de lesiones de alto grado en el hnal de junio 2008- junio 2013

Los profesionales de la salud se les recuerda que para garantizar el uso seguro de estos productos:

- Los inhaladores que contengan únicamente un LABA sólo debe usarse en combinación con un medicamento de control del asma, debe evitarse el uso aislado de un LABAs.
- Los LABAs sólo deben utilizarse a largo plazo en los pacientes cuya asma no puede ser adecuadamente controlada con medicamentos controladores del asma.
- Los LABAs deberían utilizarse durante el menor tiempo de tiempo necesario para lograr el control de los síntomas del asma y discontinuarlos, si es posible, una vez controlado el asma. Los pacientes deben mantenerse con medicamento controladores de asma.
- Los pacientes pediátricos y adolescentes que requieren la adición de un LABA de un corticosteroide inhalado deben usar un producto combinado que contenga tanto un corticosteroide inhalado y un LABA, para garantizar el cumplimiento de ambos medicamentos.

*FDA. Long-Acting Beta-Agonists (LABAs): New Safe Use Requirements.15/ 04/2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201003.htm> (ingresado el 12/5/2014)

agonistas”, es decir el incremento del riesgo de exacerbación del asma en un grupo de pacientes con el uso de LABAs, se pueden clasificar en dos: disminución en el efecto relajante del músculo liso bronquial a los LABAs (desensibilización del receptor β_2A) e incremento en su respuesta broncoconstrictora por interacción heterológica entre receptores (hipótesis de la teoría del “remodelamiento bioquímico” del músculo liso bronquial) (37-38), el primero presenta evidencias en humanos y el segundo en animales de experimentación. El uso simultáneo de corticoides inhalados reduciría la reactividad de las vías aéreas el cual se traduciría en cierto efecto protector de eventos catastróficos relacionados a asma (34).

El debate sobre la seguridad de los LABAs asociados a corticoides, se encuentra en su punto más álgido, con argumentos en pro y en contra que se han ido discutiendo en estos últimos años. El primer argumento minimiza las evidencias de mortalidad relacionado con LABAs porque a pesar de haber sido mayor en el grupo con LABAs, en la mayoría de estudios, estos han resultado ser estadísticamente no significativos. Debe anotarse que los estudios realizados para aclarar este problema, han tenido sesgos que tienden más en el sentido de la minimización de la mortalidad, que lo contrario. Por ejemplo los análisis se han hecho solo en un subgrupo de pacientes del total disponible, incluyendo solo ensayos clínicos con salmeterol, formoterol, adultos, muertes por asma, reporte de eventos publicados, ensayos clínicos provenientes de los mismos patrocinadores de los fármacos aludidos o exclusivamente a dosis aprobadas por la FDA (34).

El segundo argumento podría resumirse en un dicho popular: “los árboles nos impiden ver el bosque”: el debate sobre el incremento de mortalidad que en la mayoría de los estudios no ha sido estadísticamente significativo, nos está impidiendo “ver” el efecto que ha tenido la introducción de este grupo farmacológico a la mortalidad de asma como aporte a la salud pública: desde 1990 existe una tendencia a la disminución de la mortalidad relacionado con asma a nivel mundial. En este periodo de tiempo los corticoides inhalatorios han extendido su uso, no se puede atribuir la disminución de la mortalidad por asma exclusivamente al uso de los LABAs (34).

El tercer argumento deriva del segundo, el incremento

progresivo en la venta de los LABAs no ha afectado la tendencia decreciente mundial de disminución de la mortalidad relacionado a asma. Los corticoides inhalatorios también han tenido una tendencia a la elevación en su uso y comercialización, aunque con una gran diferencia con los LABAs.

La FDA para aclarar la controversia, finalmente ha solicitado a los fabricantes de LABAs hacer estudios clínicos aleatorizado, doble-doble ciego y controlados donde se deben comparar la adición de LABAs los corticosteroides inhalados versus corticosteroides inhalados solos, cuyos primeros resultados se esperan recibir el año 2017 (39).

Las repercusiones sobre la seguridad de los LABAs han sido tomadas en cuenta en las últimas guías de práctica clínica sobre asma; así, la versión actualizada al 2011 del Global Initiative for Asthma (GINA), pone como opción terapéutica recién en el 3er paso (de un total de 5), como fármaco controlador de elección en la prevención de las exacerbaciones en el paciente asmático; previamente debe haberse probado con corticoides inhalatorios o con antileucotriénicos (40). La guía británica revisada al 2011, igualmente recomienda usar un LABA recién en el 3er paso (de un total de 5), siempre asociado a la terapia corticoidea inhalatoria, sin embargo anota que de no obtenerse una buena respuesta, debería suspenderse el LABA e incrementarse la dosis de corticoide inhalatorio a 800 microgramos/día o agregar un antileucotriénico (41).

En conclusión, en la farmacoterapia del asma, los broncodilatadores beta 2 agonistas han resultado en un aporte importante en la calidad de vida de los pacientes con asma bronquial. La evidencia sobre la seguridad de los SABAs inhalatorios, como el salbutamol, usados a demanda o como fármaco de rescate, tiene un aceptable balance riesgo-beneficio. Actualmente se encuentra en debate los aspectos de seguridad de los LABAs asociados a corticoides, por consiguiente; su prescripción en un paciente asmático será valorando el riesgo vs beneficio, especialmente evaluando y comparando otras opciones como incremento de dosis de corticoides y otras medidas de intervención farmacológica de control y prevención de la exacerbación de los accesos asmáticos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes PJ. Drugs for asthma. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan;147 Suppl 1:S297-303...
2. Cazzola M, Segreti A, Matera MG. Novel bronchodilators in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 Jan;16(1):6-12.
3. Stolley PD. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir Dis* 1972;105(6):883-890.
4. O'Byrne PM, Adelroth E. Beta2 déjà vu. *Chest* 2006;129:3-5.
5. Speizer FE, Doll R, Heaf DP, et al. Investigation into the use of drugs preceding death from asthma. *BMJ* 1968; 1:229-243.
6. Jackson RT, Beaglehole R, Rea HH, Sutherland DC. Mortality from asthma: A. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br Med J* 1982;285:771-4.
7. Grainger J, Woodman K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax.* 1991 Feb;46(2):105-11.
8. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995;345(8941):41-44.
9. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989; 1:917-922
10. Hancox RJ. Concluding remarks: can we explain the association of beta-agonists with asthma mortality? A hypothesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31(2-3):279-288.
11. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist AS, Rebuck AS. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20;326(8):501-6.
12. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, Yates DM, Lucas MK, Li Q. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax.* 1993 Feb;48(2):134-8.
13. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, Peters SP, Sorkness C, Szeftler SJ. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *Asthma Clinical Research Network.* *N Engl J Med.* 1996 Sep 19;335(12):841-7.
14. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. 2008 (ingresado el 5 abril 2012) <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129296.pdf>
15. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):75-80.
16. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55(9): 762-767.
17. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al; Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2004;364(9444):1505-1512.
18. USA FDA Information for Healthcare Professionals - Fluticasone propionate; Salmeterol xinafoate (marketed as AdvairDiskus). 2005. (Ingresado el 1 de abril 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm162675.htm>
19. USA FDA. Information for Healthcare Professionals - Formoterol fumarate. 2005. (Ingresado el 1 de abril 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm162677.htm>
20. US Food and Drug Administration. Summary minutes of the joint Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee, December 10-11, 2008. (Ingresado el 1 de abril 2012) Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/minutes/2008-4398m1-final.pdf>.
21. Beasley R, Perrin K, Weatherall M, Wijesinghe M. Call for withdrawal of LABA single-therapy inhaler in asthma. *Lancet.* 2010 Sep 4;376(9743):750-1.
22. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nation wide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ.* 1993 Apr 17;306(6884):1034-7.
23. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129:15-26.
24. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Nov 13;337(20):1405-11.
25. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Long-acting beta-agonists increase severe asthma exacerbations and asthma-related deaths: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2006;144:904-912.
26. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, Thabane L, Cheng J, Schünemann HJ, Sears MR, Guyatt G. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Nov 15;178(10):1009-16. Epub 2008 Sep 5.
27. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Metaanalysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 1;149(1):33-42. Epub 2008 Jun 3.
28. US Food and Drug Administration Office of Surveillance and Epidemiology. Risks and benefits of long-acting beta adrenergic agonists in the treatment of asthma. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>.
29. US Food and Drug Administration. Summary minutes of the joint

Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee, December 10-11, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/minutes/2008-4398m1-final.pdf>

30. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006363. DOI: 10.1002/14651858.CD006363.pub2.
31. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub2.
32. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. Eur Respir J. 2009;33:21-32.
33. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. Pulm Pharmacol Ther. 2009 Feb;22(1):9-19. Epub 2008 Nov 5.
34. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. Am J Med. 2010 Apr;123(4):322-8.e2. Epub 2010 Feb 20.
35. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists. Pediatrics. 2011 Nov;128(5):e1147-54. Epub 2011 Oct 24.
36. FDA. Long-Acting Beta-Agonists (LABAs): New Safe Use Requirements. 04-15-2011 Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201003.htm> (ingresado el 1/5/2012)
37. Orriols R, Vallano A. Riesgo de los broncodilatadores agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada en el asma bronquial. Med Clin (Barc). 2007; 128:352-4. [Artículo].
38. Perpiña M. Controversia sobre los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada en el asma. Medicina respiratoria 2008,(1) 1:21-31 (Ingresado el 25 setiembre 2013) o <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R1/R1-3.pdf>.
39. Bousquet J, Bourdin A, Demoly P. Safety of β_2 -agonists: a 50-year debate closed?

Fuente de Financiamiento

Instituto de Investigación de la Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Agradecimiento:

A todos los miembros de Instituto de Investigaciones de la Universidad de San Martín de Porres, por su colaboración y apoyo constante.

Correspondencia:

Teodoro J. Oscanoa
Dirección: Departamento de Medicina Interna del Hospital Almenara. Av. Grau 800. Lima 13. Perú
Teléfono: 324 2983 Anexo 44081
Correo electrónico:
tjoscanoae@gmail.com
teodoro.oscanoae@essalud.gob.pe

Recibido: 03 de Diciembre de 2013
Aprobado: 17 de Junio de 2014