

Salbutamol como indicador del mal control del asma

Salbutamol as an indicator of poor asthma control

Luis Vega-Briceño^{a,b}

^aClínica Alemana de Santiago. Profesor Asociado Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile

^bAsesor Médico Respiratorio, Laboratorios GlaxoSmithKline Chile. Santiago, Chile

Sr. Editor,

A la luz de las nuevas recomendaciones publicadas en GINA 2021¹ en relación al tratamiento del asma en niños y adolescentes, quiero compartir una corta evidencia que subraya aspectos relevantes para la práctica clínica pediátrica. Existe preocupación en torno a la asociación entre el consumo de salbutamol y el riesgo de muerte en adolescentes y adultos; aspecto que debe ser presentado y aclarado.

No existen dudas que el asma es la enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea más frecuente y responsable de una elevada carga en términos de morbimortalidad global^{2,3}. El reconocimiento que incluso el asma leve está asociado a inflamación de la vía aérea, condujo al uso temprano de corticoides inhalados (ICS) desde hace casi cuatro décadas^{4,5}, dirigiendo -apropiadamente- la atención de las sociedades científicas en reducir las exacerbaciones graves. Paradójicamente, los elevados niveles de mal control del asma y muertes relacionadas, constituyen hoy una enorme preocupación^{6,7}.

El uso excesivo de β -agonistas de acción corta (SABA) ha sido relacionado como responsable de este problema. Los SABA son broncodilatadores altamente efectivos que alivian rápidamente la broncoconstricción, característica esencial del asma. Las epidemias de

muerte por asma ocurridas en la década de los 80 estaban relacionadas con el uso de altas dosis de potentes SABA no selectivos (Ej. isoproterenol)⁸, demostrando además que el uso frecuente de fenoterol se asoció con el mayor riesgo de exacerbaciones futuras⁹, ingresos hospitalarios¹⁰ y aumento de los niveles de inflamación en las vías aéreas^{11,12}. Sears y col.¹³ y Suissa et al.¹⁴ demostraron la asociación entre el mayor consumo de SABA y mortalidad relacionada al asma, lo que llevó posteriormente a recomendaciones en torno al uso combinado de ICS-SABA en los pacientes con asma durante la década de los noventa.

Los antecedentes presentados sugirieron que el uso regular de SABA sería el responsable de los elevados niveles de mal control e incluso muertes relacionadas; pero no necesariamente por los efectos directos del SABA como monoterapia, sino por el mal empleo de este, en lugar del uso temprano y regular de ICS solos o asociados a algún β -agonistas de acción prolongada (LABA)^{15,16}. Cuando un paciente con asma experimenta un empeoramiento de sus síntomas, emplea en forma casi inmediata un SABA, lo cual proporciona el alivio esperado de sus síntomas, sin resolver la inflamación subyacente, pudiendo incluso agravar la situación si se usa regularmente como monoterapia^{13,14}. Dado que el incremento en la frecuencia del uso del SABA -al inicio de los síntomas- sólo conduce al pronto ali-

Correspondencia:
levega@udd.cl

vio de una exacerbación, se sostuvo que el uso de SABA “enmascara” la inflamación. Por ello, algunos autores han sugerido la necesidad de un plan escrito de auto-gestión para promover el aumento transitorio de las dosis de ICS para recuperar el control y abortar la exacerbación; no promoviendo así el sobreuso de SABA como monoterapia⁶.

Las dosis bajas y regulares de ICS son altamente efectivas incluso en pacientes con asma muy leve⁽¹⁷⁾; desafortunadamente, múltiples encuestas han demostrado que la adherencia a los ICS es pobre, y no supera a veces el 20%, particularmente en el grupo de los pacientes con asma leve, posiblemente debido a la baja carga de síntomas¹⁵. Papi y col.¹⁸ demostraron que el uso a libre demanda (*prn*) de una combinación Beclometasona/Salbutamol era más efectivo que el uso regular de Beclometasona diario. Más recientemente, el estudio SYGMA 1 confirmó que un mismo inhalador combinando ICS/formoterol *prn* proporciona un mayor control de síntomas y una reducción en la tasa de exacerbación vs. el uso de SABA *prn*¹⁹. En otro estudio²⁰ los beneficios del uso ICS/formoterol *prn* vs. ICS en dosis bajas regulares no fueron diferentes, incluso con un efecto similar en el riesgo de exacerbaciones graves entre ambos esquemas.

Los estudios que compararon los esquemas de SABA *prn* vs. ICS/LABA *prn* demostraron los beneficios de este enfoque combinado dando como resultado una reducción de un tercio en el riesgo de exacerbaciones graves²¹. Cabe resaltar que estos estudios incluyeron pacientes con al menos una exacerbación el año previo; en contraste, los datos de estudios abiertos “de la vida real” que comparan la terapia ICS/formoterol *prn* sin criterios de inclusión relacionados con exacerbaciones previas han demostrado poca o ninguna dife-

rencia en la tasa anual de exacerbación; señalando que esta nueva estrategia brinda el mismo control que la dosis regular de ICS^{22,23}.

Considerando que el tratamiento regular con ICS es la piedra angular del control del asma en niños y adolescentes, pues reduce significativamente la inflamación e hiperreactividad subyacente, sigue siendo la estrategia más efectiva para el control de síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones severas; sin embargo, como todo tratamiento de largo aliento, se requiere adherencia y educación. En concordancia con esta visión, las guías españolas GEMA recientemente publicadas²⁴, y las guías británicas BTS-SIGN²⁵ promueven la terapia regular como la mejor opción de tratamiento del asma moderada. Después de casi 50 años de uso de Salbutamol en el mundo, no existe evidencia que demuestre que el uso frecuente de Salbutamol *prn* combinado con un ICS en forma regular, sea el responsable del aumento en la prevalencia del asma y muertes relacionadas; sin embargo, debo subrayar que su empleo como monoterapia en forma frecuente actúa como un “termómetro” del mal control del asma y de la inflamación crónica subyacente. Surge inmediatamente la necesidad de responder la pregunta ¿todo paciente con diagnóstico confirmado de asma debería iniciar inmediatamente un ICS?. Dado que el sobreuso de SABA brinda invisibilidad de la inflamación de la vía aérea, siendo responsable indirecto del mal control de síntomas y afectando negativamente la adherencia posterior al uso regular de un ICS; resulta razonable no promover el uso de SABA como monoterapia. Así, cada uno deberá balancear esta importante pregunta para decidir cuándo tratar o no tratar con ICS regular a un paciente con asma invisible.

Referencias

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2021). Available from: www.ginasthma.org. Acceso junio, 2021.
2. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5:691-706.
3. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet* 2017;390:935-45.
4. Brown HM, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972;1:585-90.
5. Inhaled corticosteroids compared with oral prednisone in patients starting long-term corticosteroid therapy for asthma. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1975;2:469-73.
6. Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe* 2015;11:14-24.
7. Pavord ID, Mathieson N, Scowcroft A, et al. The impact of poor asthma control among asthma patients treated with inhaled corticosteroids plus long-acting β_2 -agonists in the United Kingdom: a cross-sectional analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:17.
8. Pearce N, Hensley MJ. Epidemiologic studies of beta agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev* 1998; 20:173-86.
9. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:403-7.
10. Gonem S, Cumella A, Richardson M. Asthma admission rates and patterns of salbutamol and inhaled corticosteroid prescribing in England from 2013 to 2017. *Thorax* 2019;74:705-6.
11. Swystun VA, Gordon JR, Davis EB, et al. Mast cell tryptase release and asthmatic responses to allergen increase with regular use of salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:57-64.
12. Aldridge RE, Hancox RJ, Cowant JO, et al. Eosinophils and eosinophilic cationic

- protein in induced sputum and blood: effects of budesonide and terbutaline treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:492-7.
13. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
 14. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7:1602-9.
 15. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
 16. Patel M, Pilcher J, Hancox RJ, et al. The use of beta2-agonist therapy before hospital attendance for severe asthma exacerbations: a post-hoc analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:14099.
 17. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
 18. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
 19. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
 20. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
 21. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
 22. Demoly P, Louis R, Soes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med* 2009;103:1623-32.
 23. Soes-Petersen U, Kava T, Dahle R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best standard treatment in asthma in an attempted 'real life' setting. *Clin Respir J* 2011;5:173-82.
 24. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). https://www.semg.es/images/documentos/GEMA_5.1.pdf Acceso Junio 2021
 25. BTS/SIGN national Guideline on the management of asthma. <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/pressmedia/2019/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma-2019/>. Acceso enero 2021.