



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

Enero de 2009

DE: **MAGÍSTER ERIC CONTE**
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

PARA: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

ALERTA #1

INCREMENTO DEL RIESGO DE MUERTE RELACIONADA A ASMA CON EL USO DE AGONISTAS BETA 2-ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL ESTUDIO SMART

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR LA AGENCIA REGULADORA DE MEDICAMENTOS DE LOS ESTADOS UNIDOS (FDA), EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

En el 2005, la FDA alertó a los profesionales de la salud y a los pacientes que varios broncodilatadores de acción prolongada habían sido asociados con un posible aumento del riesgo de empeoramiento de las sibilancias (broncoespasmo) y solicitó a los fabricantes que actualizaran sus advertencias en la etiqueta del producto. Esta información ha sido incluida en el etiquetado actualizado.

En los años 2006 y 2007, la FDA aprobó nuevas etiquetas de seguridad y guías de medicación para los pacientes que utilizan productos que contuvieran agonistas- β inhalados de acción prolongada en los Estados Unidos. Esta etiqueta de seguridad que se incluye en la información para prescribir establece una advertencia en recuadro negro referente al riesgo potencial de muertes relacionadas con asma identificadas en un estudio con salmeterol (SMART) y establece que:

“Los agonistas Beta₂-adrenérgicos de acción prolongada, tal como lo son salmeterol y formoterol, puede incrementar el riesgo de muerte relacionada a asma (4, 8, 9). Por lo tanto, cuando se traten pacientes con asma, el agonista beta 2- adrenérgico (salmeterol o formoterol” deberá utilizarse únicamente como tratamiento adicional para pacientes que no son controlados adecuadamente con otras medicaciones para el control del asma (ej. corticosteroides Inhalados a dosis baja o media) o cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente la iniciación del tratamiento con dos terapias de mantenimiento, incluyendo salmeterol o formoterol. Los datos de un gran estudio placebo-controlado en los Estados Unidos comparó la seguridad de salmeterol con el placebo + la terapia habitual para el asma, mostrando un aumento en las muertes relacionadas con el asma en los pacientes que recibieron salmeterol (13 muertes de 13176 pacientes tratados durante 28 semanas con salmeterol versus 3 muertes de 13.179 pacientes tratados con placebo). Lo encontrado con salmeterol puede aplicar a formoterol.”

En el año 2008, la FDA pidió a los fabricantes de los productos comercializados en los Estados Unidos cuyos principios activos fueran salmeterol, salmeterol + fluticasona, formoterol y formoterol + budesonida a proporcionar información sobre estudios clínicos controlados realizados con estos productos a fin de evaluar la seguridad de los agonistas β_2 adrenérgicos de Acción Prolongada en el tratamiento del asma.

En diciembre de 2008, la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en una reunión conjunta con el Comité Asesor de Medicamentos Pulmonares-Alérgicos, el Comité Asesor de Medicamentos y Manejo de Riesgos y el Comité Asesor Pediátrico,

evaluaron la seguridad de los productos que contienen agonistas- β de acción prolongada como el salmeterol y formoterol en pacientes pediátricos y adultos con asma.

Después de un extenso debate y con punto de vista distinto dentro de la FDA, el Comité Asesor conjunto votó que el riesgo del uso individual de los agonistas- β de acción prolongada es superior al beneficio del uso en asma en niños y adultos. Consideraron que las combinaciones tienen un rango de beneficio positivo.

La FDA discutirá internamente la recomendación del comité y concluirá una acción apropiada próximamente.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS AGONISTAS β_2 ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA (SALMETEROL Y FORMOTEROL)

CONTRAINDICACIONES

Salmeterol y formoterol están contraindicados en pacientes con historia de hipersensibilidad a aminas adrenérgicas ⁽⁹⁾ salmeterol ^(1, 2, 3, 4) o formoterol ^(5, 6, 7, 8, 9) o a cualquier componente de la formulación. ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO (FORMOTEROL Y SALMETEROL)

El tratamiento del asma normalmente debe seguir un programa escalonado, donde la respuesta del paciente debe controlarse clínicamente y mediante las pruebas de función pulmonar.

El asma severa requiere una evaluación médica regular, incluyendo pruebas de función pulmonar en los pacientes con riesgo de un ataque de asma grave e incluso la muerte ⁽²⁾.

El tratamiento con agonistas β de acción prolongada (salmeterol y formoterol) no debe utilizarse (y no es suficiente) como tratamiento inicial del asma ^(1, 3, 4, 5, 6, 9)

Se debe tener precaución cuando se administra teofilina y formoterol en pacientes con pre-existent condiciones cardíacas. ⁽⁶⁾

Los pacientes que reciban formoterol deberán ser vigilados estrechamente, sobre todo en lo relativo al rango de dosis, en los siguientes casos: cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis y prolongación sospechada o conocida del intervalo QT (QTc > 0,44 seg). ^(5, 6, 7)

La dosis de formoterol deberá individualizarse a las necesidades del paciente y deberá ser la dosis más baja posible para cumplir el objetivo terapéutico. No deberá superar la dosis máxima recomendada. ^(5, 7, 9)

Dos agonistas β_2 de acción prolongada, no deben ser administrados concomitantemente. ^(5, 7, 8)

Los agonistas β_2 de acción prolongada no debe iniciarse en pacientes con empeoramiento significativo o deterioro agudo del asma ^(2, 3, 4, 7, 9), el cual pueda ser una condición de riesgo que amenaza la vida. Estos eventos respiratorios graves agudos, incluyendo muertes, han sido reportados en los Estados Unidos y mundialmente cuando salmeterol ha sido iniciado en estas situaciones ⁽⁴⁾.

Durante el inicio con salmeterol o formoterol se deben observar los signos y síntomas de empeoramiento del asma, tal como el incremento del uso del inhalador de beta agonista de corta duración o disminución significativa de la función pulmonar ^(4, 8, 9).

Salmeterol, al igual que con otros agonistas β_2 de acción prolongada como formoterol, sólo debe ser administrado en combinación con la terapia anti-inflamatorias tales como los corticosteroides inhalados ⁽²⁾

Cuando se traten pacientes con asma, formoterol deberá utilizarse únicamente como tratamiento adicional para pacientes que no son controlados adecuadamente con otras medicaciones para el control del asma (p.ej. corticosteroides inhalados a dosis baja o media) o cuya gravedad de la enfermedad justifique claramente la iniciación de tratamiento con dos terapias de mantenimiento, incluyendo formoterol. ^(5, 7, 8, 9)

Cuando se prescriba un agonista β_2 de acción prolongada, los pacientes deberán ser evaluados para determinar si la terapia antiinflamatoria que reciben es la adecuada. (5, 6, 7)

Los agonistas β_2 de acción prolongada no son un reemplazo de la terapia con corticosteroides inhalados u oral. Por tal razón, los pacientes deben ser advertidos de no dejar, ni reducir la terapia con esteroides, sin consejo médico, incluso si se sienten mejor con salmeterol o formoterol (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

En pacientes con asma que no han recibido terapia antiinflamatoria, deben empezar al mismo tiempo el agonista β_2 de acción prolongada. (2, 7)

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma moderada, grave o inestable. El empeoramiento repentino de los síntomas puede requerir un aumento de la dosis de corticosteroide, que será administrado bajo supervisión médica. Estos pacientes requerirán tratamiento adecuado con corticoides inhalados o terapia corticosteroidea por vía oral. Junto a una terapia esteroidea óptima de fondo, salmeterol puede ofrecer un tratamiento sintomático adicional. (1,2, 3)

Un aumento en la utilización de broncodilatadores, en especial de β -agonistas de corta duración de acción, para aliviar los síntomas indica un deterioro del control del asma. Si los pacientes encuentran que el tratamiento broncodilatador es cada vez menos eficaz o sienten que necesitan más inhalaciones que las habituales, se debe acudir al médico. En estos casos, los pacientes deben ser reevaluados y se debe tener en cuenta la posible necesidad de aumentar el tratamiento antiinflamatorio (por ejemplo, dosis más altas de corticosteroides inhalados o corticosteroides orales). Las exacerbaciones agudas del asma deben tratarse de forma habitual. (1, 2, 3, 4)

Aunque salmeterol o formoterol puede administrarse como tratamiento complementario cuando los corticosteroides inhalados no proporcionan un adecuado control del asma, los pacientes no deben iniciar el tratamiento con estos agonistas β_2 de acción prolongada durante una exacerbación aguda grave, o si están sufriendo un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. (1, 3, 5, 6, 8)

Durante el tratamiento con salmeterol o formoterol pueden producirse acontecimientos adversos graves relacionados con el asma y exacerbaciones. Se debe pedir a los pacientes que continúen el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran tras comenzar el tratamiento con agonista β_2 de acción prolongada. (1, 3, 5, 6)

Una vez que se hayan controlado los síntomas del asma, se puede tener en cuenta la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de salmeterol. Es importante un control de forma regular de los pacientes a los que se les está disminuyendo la dosis de salmeterol. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz de salmeterol (1, 3, 5, 6, 7), por lo que no se debe exceder la dosis recomendada. (4)

Salmeterol no está destinado para el alivio de los síntomas asmáticos agudos, para los cuales se requiere la administración de un broncodilatador de corta duración de acción (por ej. salbutamol). Se aconsejará a los pacientes que dispongan de tal medicación de rescate (1, 2, 3, 4, 9). Los Pacientes deberán informados de la necesidad de solicitar tratamientos médicos inmediatamente, si su asma empeora de forma repentina (5, 6, 7).

Se ha informado de casos raros de aumento de los niveles de glucosa en sangre, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se prescriba a pacientes con historial de diabetes mellitus, por lo que se recomienda realizar controles de glucosa en sangre. (1, 2, 3, 5, 6, 7)

Salmeterol y formoterol deberán administrarse con precaución, en pacientes con tirotoxicosis (1, 2, 3, 5, 6, 7).

El médico deberá revalorar el tratamiento del asma si persisten los síntomas o si es necesario aumentar la dosis de formoterol para controlarlos, ya que suele ser indicativo de un empeoramiento de la afección subyacente. (5, 6, 7)

Los pacientes asmáticos que reciben una terapia regular con agonistas β_2 , también deben recibir una dosis regular y adecuada de un agente antiinflamatorio inhalado (corticoesteroides y/cromoglicato sódico) o un corticoesteroide oral. (6, 8)

Con todos los fármacos simpaticomiméticos pueden observarse, ocasionalmente, efectos cardiovasculares, como aumento de la presión sistólica y frecuencia cardiaca, especialmente a

dosis superiores a las dosis terapéuticas. Por este motivo, salmeterol debe emplearse con precaución en pacientes con patologías cardiovasculares previas. (1, 2, 3)

Hipopotasemia potencialmente grave puede ser el resultado de la terapia con β 2-agonista. La hipopotasemia puede incrementar la predisposición a las arritmias cardíacas. Particular, se recomienda precaución en el asma aguda grave como este efecto puede ser potenciado por hipoxia y por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos. Los niveles de potasio sérico deben ser monitorizados en tales situaciones. (1, 2, 3, 5, 6, 7)

Los datos de un amplio ensayo clínico ("Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial", SMART) sugirieron que los pacientes afro-americanos presentaban un mayor riesgo de padecer acontecimientos graves relacionados con el sistema respiratorio o de morir durante la utilización de salmeterol en comparación con placebo. No se sabe si era debido a factores farmacogenéticos u a otro tipo de factores. Por lo tanto, se debe pedir a los pacientes con ascendencia africana o afro-caribeña que continúen con el tratamiento pero que acudan a su médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran durante el tratamiento con salmeterol. (1, 3)

Ensayos clínicos con formoterol sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron formoterol que en aquellos que recibieron placebo. Estos estudios no permiten una cuantificación precisa de las diferencias en la tasa de exacerbaciones asmáticas graves entre grupos de tratamiento. (5, 7)

Fatalidades han sido reportadas en asociación con el uso de dosis excesivas de simpaticomiméticos inhalados en pacientes con asma. La causa exacta de la muerte es desconocida, pero se sospecha de un arresto cardíaco seguido del desarrollo inesperado de crisis asmática aguda grave e hipoxia subsecuente. En adición, a los datos recolectados de los estudios clínicos con formoterol, sugieren que el uso de dosis más altas que las recomendadas es asociado con un incremento en el riesgo de exacerbación grave de asma. (8)

Deberá comprobarse la técnica de inhalación del paciente para asegurar que la aplicación del aerosol se sincronice con la inspiración, a fin de que se consiga una óptima llegada del fármaco a los pulmones. (1, 2, 3)

Como con cualquier otra terapia por inhalación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato de las sibilancias tras la administración. Si ello ocurriera, deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida, interrumpir inmediatamente la administración de salmeterol, evaluar al paciente y, si es necesario, instaurar una terapia alternativa. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo. (1)

EMBARAZO Y LACTANCIA

SALMETEROL

Es categoría C durante el embarazo. En un estudio animal, algunos efectos sobre el feto, típico de un agonista β 2-, ocurrieron con la exposición a niveles sustancialmente más altos que los que ocurren con el uso terapéutico. Una amplia experiencia con otros agonistas β 2-no ha presentado pruebas de que tales efectos sean importantes para las mujeres que recibieron las dosis clínicas. (2, 3)

Los estudios del efecto del HFA 134a sobre la función reproductora y sobre el desarrollo embriofetal en animales han mostrado que no hay efectos adversos clínicamente relevantes. (1, 2)

Los niveles plasmáticos de salmeterol tras dosis terapéuticas inhaladas son insignificantes y, en consecuencia, los niveles correspondientes en leche deben ser también bajos. Sin embargo, dada la limitada experiencia acerca del empleo de salmeterol en madres durante el período de lactancia, su uso en tales circunstancias deberá considerarse sólo si el beneficio para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el niño (1, 2, 3, 4).

Los estudios en animales lactantes, apoyo la opinión de que el salmeterol es probable que se secreta en muy pequeñas cantidades en la leche materna (3, 4).

No hay estudios bien controlados en humanos que investigaran los efectos de salmeterol en la labor de parto prematuro o a término. Debido al potencial de interferencia de los beta-agonistas

con la contractilidad uterina, el uso de salmetrol durante la labor de parto debe restringirse a aquellas pacientes en los que los beneficios superan claramente los riesgos (4).

FORMOTEROL

No se ha establecido todavía la seguridad de formoterol durante el embarazo y la lactancia. No se utilizará durante la gestación a menos que no se disponga de otra alternativa más segura. (5, 6, 7)

Al igual que con otros estimulantes beta2-adrenérgicos, puede verse inhibido el parto debido al efecto relajante sobre la musculatura lisa uterina. (5, 6, 7)

Se desconoce si el formoterol pasa a la leche materna. Se ha detectado sustancia activa en la leche de ratas lactantes. Por este motivo se valorará cuidadosamente en cada caso los beneficios frente a los riesgos. (5, 6, 7)

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareo u otras reacciones adversas similares que se abstengan de conducir o manejar maquinaria (5, 6, 7)

SALMETEROL-REACCIONES ADVERSAS (1, 2, 3)

Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$) y muy raras ($< 1/10000$ y casos aislados)

Las siguientes frecuencias son estimadas a la dosis estándar de 50 microgramos, dos veces al día.

Las frecuencias a dosis superiores a 100 microgramos, dos veces al día también han sido tenidas en cuenta donde es apropiado.

Trastorno	Reacción (es) adversa (s)	Frecuencia
Sistema Inmunológico	Erupción (Rash)	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas incluyendo edema y angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico.	Muy raras
Metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia. Hipocalcemia potencialmente seria puede ser resultado de la terapia con agonistas β_2 (3)	Muy raros
Sistema Nervioso	Cefalea, temblor. Se ha informado de reacciones adversas farmacológicas de los β_2 – agonistas, tales como el temblor y las cefaleas, pero tienden a ser transitorios y a disminuir con el tratamiento habitual. El temblor se produce más frecuentemente cuando se administra a dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.	Frecuentes
Cardíacos	Palpitaciones, que suelen ser transitorio. Se ha informado de reacciones adversas farmacológicas de los β_2 – agonistas, tales como palpitaciones subjetivas, pero tienden a ser transitorios y a disminuir con el tratamiento habitual.	Frecuentes
	Taquicardia. La taquicardia se produce más frecuentemente cuando se administran dosis superiores a 50 microgramos, dos veces al día.	Poco frecuentes
	Pueden aparecer arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles).	Muy rara
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación orofaríngea y broncoespasmo paradójico.	Muy raros
Músculo/esqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Poco frecuentes
	Artralgia	Muy raros

FORMOTEROL-REACCIONES ADVERSAS

Exacerbaciones asmáticas graves (5, 7)

Los ensayos clínicos controlados con placebo de un mínimo de 4 semanas de duración de tratamiento realizados con Foradil sugirieron una mayor incidencia de exacerbaciones asmáticas graves en pacientes que recibieron Foradil (0,9% para 10 a 12 microgramos dos veces al día, 1,9% para 24 microgramos dos veces al día) que en aquellos que recibieron placebo (0,3%)

Experiencia en adolescentes y adultos con asma (5, 7)

En dos ensayos principales controlados, de 12 semanas de duración, realizados para la presentación a registro en los Estados Unidos, con la participación combinada de 1.095

pacientes de 12 años de edad y mayores, se produjeron exacerbaciones asmáticas graves (empeoramiento agudo del asma dando como resultado la hospitalización) más comúnmente con Foradil 24 microgramos dos veces al día (9/271, 3,3%) que con Foradil 12 microgramos dos veces al día (1/275, 0,4%), placebo (2/277, 0,7%), o albuterol (2/272, 0,7%).

Teniendo en cuenta esta observación, se realizó un ensayo clínico posterior en el que participaron 2.085 pacientes para comparar los efectos adversos graves relacionados con el asma en los grupos de dosis superior e inferior. Los resultados de este ensayo de 16 semanas no mostraron una relación aparente con la dosis para Foradil. El porcentaje de pacientes con exacerbaciones asmáticas graves en este estudio, fue un poco más elevado para Foradil que para placebo (para los tres grupos de tratamiento doble ciego: Foradil 24 microgramos dos veces al día (2/527, 0,4%), Foradil 12 microgramos dos veces al día (3/527, 0,6%) y placebo (1/514, 0,2%) y para el grupo de tratamiento abierto: Foradil 12 microgramos dos veces al día más un máximo de dos dosis adicionales al día (1/517, 0,2%).

Experiencia en niños a partir de 5 años de edad con asma ^(5, 7)

Se investigó la seguridad de Foradil 12 microgramos dos veces al día comparado con Foradil 24 microgramos dos veces al día y placebo, en un ensayo clínico de 52 semanas de duración, doble ciego, randomizado, multicéntrico, extenso, en el que participaron 518 niños con asma (de 5 a 12 años de edad) con la necesidad de tratamiento diario con broncodilatadores y antiinflamatorios. Se observaron exacerbaciones asmáticas graves en un mayor número de niños que recibieron Foradil 24 microgramos dos veces al día (11/171, 6,4%) o Foradil 12 microgramos dos veces al día (8/171, 4,7%) que en niños que recibieron placebo (0/176, 0,0%).

Otras reacciones adversas ^(5, 6, 7)

Trastorno	Reacción (es) adversa (s)	Frecuencia
Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad incluyendo hipotensión, urticaria, edema angioneurótico, prurito, exantema)	Muy raras
Psiquiátricos	Agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio	Poco frecuentes
Sistema Nervioso	Cefalea, temblor	Frecuentes
	Mareo	Poco frecuentes
Cardíacos	Disgeusia	Muy rara
	Palpitaciones	Frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema periférico	Muy rara
	Broncoespasmo, incluyendo broncoespasmo paradójico; irritación de garganta	Poco frecuentes
Gastrointestinales	Náuseas	Muy rara
Músculo/esqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares, mialgia	Poco frecuentes

Se han observado las siguientes reacciones adversas con otras formulaciones de formoterol: tos y rash. ⁽⁷⁾

Los siguientes eventos postcomercialización han sido reportados en pacientes tratados con formoterol: Trastornos metabólicos y de nutrición (hipopotasemia, hiperglicemia) e investigaciones: electrocardiograma con QT prolongado. ⁽⁷⁾

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

SALMETEROL

El uso concomitante de inhibidores de la isoenzima del citocromo P450 CYP3A4 tiene un potencial de incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares (ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina).⁽⁴⁾

Salmeterol debe ser administrado con extrema precaución en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos o dentro de 2 semanas de haber suspendido tales agentes, porque la acción de salmeterol sobre el sistema vascular puede ser potenciada por estos agentes. ⁽⁴⁾

Los betabloqueadores no solamente bloquean los efectos pulmonares de los agonista beta, tales como salmeterol, también puede producir broncoespasmo grave en pacientes con asma o EPOC. Por lo tanto, los pacientes con asma o EPOC no deberían ser tratados con beta-bloqueadores. Sin embargo, en determinadas circunstancias, ej. Profilaxis después de un infarto al miocardio no puede haber alternativas aceptables para el uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos en pacientes con asma o EPOC. En este entorno, los beta-bloqueadores cardioselectivos se podrían considerar, aunque debe administrarse con precaución. ^(2, 4)

Los cambios en el ECG y/o hipocaliemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) puede ser agravada por beta-agonistas, en especial cuando es excedida la dosis recomendada de los beta-agonista. Aunque la importancia clínica de estos efectos no se conoce, se aconseja precaución en la coadministración de beta-agonistas con diuréticos no ahorradores de potasio (4).

FORMOTEROL

Formoterol, al igual que otros agonistas beta₂, debe administrarse con extrema precaución a pacientes que están siendo tratados con fármacos tales como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos o cualquier otro fármaco que se conozca que puede prolongar el intervalo QT, ya que estos fármacos pueden potenciar la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular. Los fármacos que se conoce prolongan el intervalo QT poseen un riesgo incrementado de arritmias ventriculares. (5, 6, 7, 8)

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar las reacciones adversas de formoterol (5, 6, 7, 8).

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta₂. La hipopotasemia puede incrementar la susceptibilidad de arritmia cardíaca en pacientes tratados con digitálicos. (5, 6, 7, 8)

Los beta bloqueadores no solamente bloquean los efectos terapéuticos de los agonista beta, tales como formoterol, también puede producir broncospasmo severo en pacientes asmáticos. Por lo tanto los pacientes con asma no deberán ser tratados con betabloqueadores. (8)

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de formoterol; por lo que no deberían darse beta-bloqueantes (incluidos colirios) con formoterol a no ser que no exista otra alternativa (ej. Profilaxis después de un infarto del miocardio) (5, 6, 7, 8). En este entorno, los beta-bloqueadores cardioselectivos se podrían considerar, aunque debe administrarse con precaución. (8)

Los cambios en el ECG y/o hipocaliemia que pueden resultar de la administración de diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) puede ser agravada por beta-agonistas, en especial cuando es excedida la dosis recomendada de los beta-agonista. Aunque la importancia clínica de estos efectos no se conoce, se aconseja precaución en la coadministración de beta-agonistas con diuréticos no ahorradores de potasio (8).

SOBREDOSIS (SALMETEROL Y FORMOTEROL)

Los signos y síntomas esperados en una sobredosis de salmeterol son los característicos de una estimulación β₂-adrenérgica excesiva, incluyendo temblores, dolor de cabeza, taquicardia (200 latidos/min), aumento de la presión sistólica, hipopotasemia (1, 2, 4, 5, 6, 7). Las sobredosis de salmeterol clínicamente puede conducir a una prolongación significativa del intervalo QT, que puede producir arritmias ventriculares. Otro signo de sobredosis que se puede presentar es la hiperglicemia (1, 2, 4, 5, 6, 7). Se espera que también se observe: convulsiones, angina de pecho, calambres musculares, boca seca, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar e insomnio (4, 5, 6, 7).

Como con todos los medicamentos simpaticomiméticos, el paro cardíaco e incluso la muerte puede estar asociada con el abuso de salmeterol.

TRATAMIENTO DE SOBREDOSIS (SALMETEROL Y FORMOTEROL)

El tratamiento consiste en la suspensión de salmeterol junto a la instauración del tratamiento sintomático correspondientes (4). El antídoto preferido para sobredosis con salmeterol inhalado es un agente β-bloqueante cardioselectivo. Estos fármacos deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo (1, 2, 4, 5, 6, 7). Se recomienda la monitorización de la función cardíaca en estos casos (4).

Los niveles de potasio deben ser monitorizados. (6)

Hay evidencias insuficientes para determinar si la diálisis es beneficiosa para tratar una sobredosis con salmeterol (4).

FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

1. Salmeterol, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59523&formato=pdf&formulario=FICHAS>>[consulta: 07/01/2009]
2. Salmeterol, Medsafe, Nueva Zelanda [en línea] <<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/Sereventinh.htm>>[consulta: 07/01/2008]
3. Salmeterol, Electronic Medicines Compendium, Reino Unido [en línea] <<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=91>>[consulta: 07/01/2008]
4. Sameterol, Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021254s003.020692s031bl.pdf>>[consulta: 07/01/2008]
5. Formoterol, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62197&formato=pdf&formulario=FICHAS>>[consulta: 07/01/2008]
6. Formoterol, Electronic Medicines Compendium, Reino Unido [en línea] <<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=1286>>[consulta: 07/01/2008]
7. Formoterol, Medsafe, Nueva Zelanda [en línea] <<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/f/foradilinhcap.htm>>[consulta: 07/01/2008]
8. Formoterol, Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020831s009bl.pdf>>[consulta: 07/01/2008]
9. LACY, Charles; ARMSTRONG, Lora y GOLDMAN, Morton. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals, 15^o ed. Canadá. Lexi-Comp, 2007. 2148p.
10. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>>[consulta: 07/01/2009]