

Fundación Femeba
(Personería Jurídica Res n° 2841/97)
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Problemas de seguridad con Salmeterol: Puesta al día

Antecedentes

El asma es una enfermedad en la que el agente desencadenante produce bronco constricción de los pequeños bronquiolos, el epitelio de la vía aérea sufre un proceso de inflamación y comienza a edematizarse. Se puede producir un mucus espeso, que estrecha aún más la vía aérea y ocasiona tos, sibilancias y dificultad para respirar. El tratamiento de elección para el asma son los glucocorticoides inhalados que van a actuar sobre la inflamación subyacente. Pero si el asma no se controla de esta manera es necesario adicionar agonistas beta 2. Los agonistas β_2 de acción prolongada Long Acting Beta 2 Agonists - LABAs), producen broncodilatación por relajación del músculo liso bronquial. El salmeterol y formoterol (LABAs) comenzaron a comercializarse a principios de la década del 90.¹ Su incorporación al mercado suponía un avance en la posología de los broncodilatadores: su utilización cada doce horas en vez de cada seis (utilizada con los agonistas beta 2 de acción corta), permitía un mayor control en el asma nocturna y en el asma inducida por el ejercicio. Ambos fármacos comparten su farmacodinamia con el salbutamol (de acción corta) pero poseen un comienzo de acción más rápido y un efecto más prolongado.²³ Por su inicio de acción más rápido fue recomendado para su uso como tratamiento de rescate³ aunque, más tarde surgieron dudas acerca de su seguridad.⁴

En 1994 cuando se aprobó el salmeterol en Estados Unidos, la FDA tenía conocimiento que este medicamento estaba asociado con un aumento (no muy significativo) de la tasa de mortalidad por asma.⁴

Sin embargo, ya en 1996 se comenzó a vislumbrar - aún con datos provenientes de pequeños grupos de pacientes⁵ - que los agonistas beta-2 de acción prolongada podrían ocultar la inflamación bronquial. Actualmente la utilización de salmeterol o formoterol se recomienda solo en combinación con glucocorticoides a fin de no enmascarar un fenómeno inflamatorio.⁶

El ensayo SMART

A solicitud de FDA, en 1996 el fabricante de salmeterol (GlaxoSmithKline), realizó un estudio observacional aleatorizado doble ciego contra placebo SMART (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) con el objetivo de evaluar la seguridad del salmeterol, comparado con placebo, en el tratamiento

para el asma. Se incluyeron 26.355 pacientes seguidos durante 28 semanas. Fue interrumpido en el año 2003 porque se registró un aumento de la tasa de acontecimientos graves en pacientes de raza negra, y también por dificultades en el reclutamiento de pacientes.

Sus resultados fueron finalmente publicados en el 2006 ⁶ y no mostraron diferencias significativas en las variables principales del estudio (una variable combinada de muerte por causa respiratoria ó eventos potencialmente mortales). En cambio, en las variables secundarias se observó un aumento significativo del más del doble, de la mortalidad por causa respiratoria (24 vs. 11; RR=2,16; IC 95%, 1,06-4,41), de más de cuatro veces la mortalidad por asma (13 vs. 3; RR=4,37; IC 95%, 1,25-15,34), y de un 70% de aumento en la combinación de mortalidad por asma más eventos potencialmente mortales (37 vs. 22; RR=1,71; IC 95%, 1,01-2,89) entre los pacientes que recibían salmeterol, comparado con placebo. En los pacientes de origen afroamericano: el tratamiento con salmeterol produjo resultados negativos y estadísticamente significativos en la variable principal: muertes por causa respiratoria o eventos potencialmente mortales (20 vs. 5; RR=4,10; IC 95%, 1,54-10,9) y también en la variable secundaria, combinación de mortalidad por asma más eventos potencialmente mortales (19 vs. 4; RR=4,92; IC95% CI, 1,68-14,45). En definitiva el dato que más preocupación produjo fue que los pacientes aleatorizados a salmeterol presentaban **un aumento de más del 400% en el riesgo de muerte** relacionada con asma. ^{3,4} (ver tabla 1)

Tabla 1. Resultados del SMART

Pacientes incluidos en el SMART	Muertes relacionadas con asma en el grupo de salmeterol (n% *)	Muertes relacionadas con asma en el grupo placebo (n% *)	Muerte relacionada con asma RR (IC 95%)	Exceso de muertes, expresada por cada 10.000 pacientes ** (IC 95%)
Todos los pacientes [§] Placebo: n = 13.179	13 (0,10%)	3 (0,02%)	4,37 (1,25, 15,34)	8 (3, 13)
Pacientes de raza blanca Salmeterol: n = 9.281 Placebo: n = 9.361	6 (0,07%)	1 (0,01%)	5,82 (0,70, 48,37)	6 (1, 10)
Pacientes afroamericanos Salmeterol: n = 2.366 Placebo: n = 2.319	7 (0,31%)	1 (0,04%)	7,26 (0,89, 58,94)	27 (8, 46)

* Estimación de la semana 28-, ajustado de acuerdo al período real de la exposición al tratamiento en estudio para dar cuenta del abandono precoz de los pacientes del estudio.

** Estimación del número de muertes adicionales relacionadas con asma en los pacientes tratados con salmeterol en el SMART, suponiendo que 10.000 pacientes recibieron salmeterol por un período de 28 semanas de tratamiento. Estimación calculada como la diferencia en las tasas de muerte relacionada con el asma, multiplicado por 10.000 entre el salmeterol y el de placebo

[§] La población total incluye caucásicos, afroamericanos, hispanos, asiáticos, y "otros" y "no registrados". No se produjeron muertes relacionadas con el asma en los hispanos (salmeterol = 996, placebo n = 999), asiáticos (n = 173 salmeterol, placebo n = 149), u "otros" (salmeterol n = 230, placebo n = 224) subpoblaciones. Se produjo una muerte relacionada con el asma en el grupo placebo en la subpoblación cuyo origen étnico no fue "notificado" (salmeterol n = 130, placebo n = 127).

Cuando se analizan separadamente los pacientes de raza blanca y los afroamericanos, debido a que el número de muertes directamente relacionadas con el asma fue muy escaso, las diferencias entre ambos grupos de tratamiento no fueron significativas, aunque sí hubo una tendencia a que se produjeran más muertes en el grupo tratado con salmeterol.

El estudio SMART⁶ incluyó pacientes que estaban tratados con corticoides inhalados(CI) y pacientes que no los recibían. Se realizó un análisis de subgrupo de los individuos que incluían corticoides inhalados en su tratamiento habitual. Se observó que solo para dos variables secundarias: muerte por asma y la variable combinada de muerte relacionada con asma mas eventos que ponen en riesgo la vida, los CI mostraron un efecto protector estadísticamente significativo. Estos resultados que muestran un efecto protector de los CI, no pueden ser considerados en forma definitiva, teniendo en cuenta que surgen de variables secundarias. Se requieren ulteriores estudios clínicos diseñados con este fin.

Poco tiempo después se publicó un metanálisis⁷ de ensayos clínicos controlados con placebo aleatorizados que llegó a conclusiones similares al SMART; incluyó 19 ensayos clínicos y evaluó la seguridad de los LABA en comparación con placebo en 33.826 pacientes asmáticos durante un mínimo de 3 meses. Parte de los pacientes recibían LABA solos, sin asociar corticoides inhalados.

El estudio mostró que el uso de LABA aumentaba el riesgo de exacerbaciones que precisaron hospitalización (odds ratio [OR] = 2,6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-4,3) o que pusieran en peligro la vida de los pacientes (OR = 1,8; IC del 95%, 1,1-2,9) y de muertes relacionadas con los episodios asmáticos (OR = 3,5; IC del 95%, 1,3-9,3). El aumento del riesgo de hospitalización fue similar con salmeterol y con formoterol, en los adultos y en los niños, con el uso o no de corticosteroides inhalados.

Debemos destacar que este metanálisis tiene sus limitaciones: no todos los estudios utilizan la misma definición de exacerbaciones, el número de pacientes incluidos en los ensayos fue reducido, existe variabilidad en el riesgo basal de los pacientes, el uso de otros tratamientos asociados, la observancia del tratamiento prescrito por los pacientes y las variables analizadas también fueron heterogéneas.

Acciones de la FDA

La FDA, de **acuerdo a los resultados recibidos, obligó a los fabricantes de salmeterol y formoterol a incluir un alerta (recuadro negro) en noviembre de 2005 y en mayo de 2006 , en todos los productos aprobados en los Estados Unidos que contengan LABA), remarcando que “...estos medicamentos pueden aumentar las** posibilidades de la aparición de episodios graves de asma, y de muerte cuando se producen dichos episodios..”.

El Comité Asesor de Neumología y Alergia recomendó que los agonistas β de acción prolongada no deben ser usados como monoterapia (sin corticoides inhalados) en el tratamiento del asma. A pesar de ello, el Comité votó por unanimidad mantener en el mercado los dos fármacos no asociados, para el tratamiento de la enfermedad asmática.

Ya en el 2005 se señalaba que era imprescindible obtener datos de estudios bien diseñados que comparen individuos en tratamiento con corticoides inhalados, a los que se añada placebo o bien LABA, fundamentalmente cuando hay tantos ensayos clínicos en los que su asociación con corticoides inhalados ha demostrado ser beneficiosa⁸, y que permite usar dosis más bajas de corticoides inhalados.

Otros LABAs

En otro estudio se evaluó los resultados pertenecientes al laboratorio AstraZeneca que involucraban al formoterol en relación a las muertes relacionadas con asma, ataque cardíaco u otras. Comparando a los pacientes que recibieron formoterol (n = 49,906) con los pacientes que no recibieron LABAs (n = 18.098), hubo 8 muertes relacionadas con asma entre los primeros versus 2 en el segundo grupo, pero la diferencia no fue significativa a pesar de que los datos se obtuvieron en más de 68.000 pacientes, el tamaño de la muestra es demasiado pequeña para brindar el suficiente poder estadístico. No hubo

mayor riesgo de muerte cardíaca en pacientes que recibían formoterol frente a los que no recibieron LABAs.⁹

Revisión por la FDA en diciembre de 2008

A principios de diciembre de 2008 la FDA organizó una nueva reunión de tres de sus comités asesores: el de medicamentos para neumología y alergia, el de farmacovigilancia y gestión de riesgos y el de pediatría, para evaluar la seguridad de los agonistas β -adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma en adultos y niños. Los productos evaluados fueron salmeterol y formoterol, las combinaciones con corticoides y budesonida + formoterol.^{10,11}

Para la reunión la FDA preparó un metanálisis con datos individuales de pacientes de 110 ensayos clínicos de grupos paralelos sobre agonistas β -adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma.¹² Este incluía 60.954 pacientes, de los cuales un 11% eran adolescentes (12-17 años) y un 6% niños (4-11 años). La variable principal compuesta fue: muerte asociada a asma, intubación o ingreso hospitalario. Los resultados arrojaron que se producían 2,80 acontecimientos más por 1.000 pacientes en los grupos que recibieron agonistas β de acción prolongada que en los grupos que no los recibieron (ver tabla 2).

Tabla 2. Meta-Análisis de los Resultados: Número de pacientes que experimentaron un evento *

Población de pacientes	Pacientes con LABA que experimentan un evento	Pacientes NO LABA que experimentan un evento	Diferencia de riesgo estimado por cada 1000 pacientes tratados	Intervalo de confianza del 95%
Todos los pacientes n = 30.148 pacientes LABA n = 30.806 pacientes no LABA	381	304	2,80	1,11 a 4,49
Pacientes de 12 a 17 años n = 3103 pacientes n = 3289 pacientes no	48	30	5,57	0,21 a 10,92
Pacientes de 4 a 11 años n = 1626 pacientes n = 1789 pacientes no	61	39	14,83	3,24 a 26,43

*Eventos: variable principal combinada: muerte relacionada con asma, intubación relacionada con asma y hospitalización relacionada con asma.

Cuando se compararon agonistas β de acción prolongada sin corticoides inhalados con otros tratamientos sin agonistas β de acción prolongada, se registró un aumento estadísticamente significativo de 3,63 por 1.000 pacientes, del riesgo de eventos de la variable principal combinada.

En los ensayos en los que se compararon agonistas β de acción prolongada + corticoides inhalados con corticoides inhalados solos, se produjo una disminución del riesgo de la variable principal combinada: 0,25 por 1.000 pacientes, dato estadísticamente no significativo. Analizando medicamento por medicamento, los resultados mostraron un incremento de riesgo con formoterol, salmeterol y budesonida + formoterol pero no con fluticasona + salmeterol. Para todos los medicamentos, el riesgo

pareció ser mayor cuanto menor era la edad del paciente.

En los ensayos clínicos sobre eficacia de los LABAs, todos los productos mejoraron la broncodilatación de manera significativa (variable subrogada), en adultos, en adolescentes y (con menor número de pacientes) en niños pero no se observó reducción de la mortalidad por asma ni de la tasa de ingresos hospitalarios por asma (variables clínicas relevantes).

El comité resolvió por unanimidad que para pacientes adultos los efectos beneficiosos de la combinación superan los riesgos para fluticasona + salmeterol y con una abstención para budesonida + formoterol .

Para adolescentes una mayoría considerable votó que los efectos beneficiosos superan los riesgos para ambos productos, y una mayoría ajustada opinó lo mismo para fluticasona + salmeterol en niños de 4 a 11 años.

Dos acciones diferentes de la FDA serían coincidentes con el sentimiento del comité: retirar la indicación del salmeterol y el formoterol no combinados a glucocorticoides para asma bronquial, ó mantener la indicación pero reforzar las advertencias.⁹

Acciones de la FDA en 2010

En febrero de 2010 la FDA difundió una notificación donde por razones de seguridad, exigía cambios en la forma de utilizar los LABA y en la presentación del etiquetado del producto.¹³ Estos cambios se basan en el análisis de la FDA de estudios que muestran un mayor riesgo de exacerbación grave de los síntomas del asma, lo que lleva a las hospitalizaciones en pacientes pediátricos y adultos, así como a la muerte en algunos pacientes que utilizaban LABA para el tratamiento del asma. Estos estudios incluyen el SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial), el Salmeterol Nationwide Surveillance study (SNS) y el metanálisis realizado por la FDA en 2008.

El riesgo de muerte y exacerbación grave por asma no es exclusivo de los agonistas β -adrenérgicos de acción prolongada. Durante más de 5 décadas se ha sabido que los agonistas de acción corta pueden desmejorar el asma y ser causa de muerte relacionada con asma. Aunque el mecanismo para este acontecimiento permanece sin resolverse, se ha sugerido que estos medicamentos podrían aumentar la sensibilidad a los estímulos broncoconstrictores o que podrían ocultar los síntomas de desmejoramiento de la enfermedad. Con el fin de disminuir este riesgo, muchas guías de práctica clínica sobre el tratamiento del asma recomiendan emplear salbutamol y otros agonistas β -adrenérgicos de acción corta solo cuando sea estrictamente necesario, para el alivio de síntomas, y recomiendan usar tratamiento de fondo con corticoesteroides para reducir el uso de agonistas β -adrenérgicos de acción corta. Por lo tanto la FDA considera que no es lógico recomendar el empleo a largo plazo de los agonistas β -adrenérgicos de acción prolongada, sobre todo porque se ha demostrado que estos fármacos aumentan el riesgo de muerte relacionada con asma.¹⁴

Así para garantizar un uso seguro de estos productos la FDA recomienda¹³ que se debe reflejar en los prospectos:

- El uso de los LABA está contraindicado sin el uso concomitante de un fármaco preventivo, para el control del asma, tal como los corticoides inhalados. Es decir, “no deben ser usados como monoterapia”.
- Los LABA sólo deberían ser usados a largo plazo en pacientes que no puedan controlar adecuadamente los síntomas del asma con medicación preventiva.

- Los LABA deberían ser usados el mínimo período que requiera alcanzar el control de los síntomas del asma y luego discontinuarlo. Los pacientes deben usar corticosteroides para el tratamiento de mantenimiento.- Los pacientes pediátricos y adolescentes que necesiten usar LABA adicionado a un corticoide inhalado, deberían recibir un solo producto que contenga ambos fármacos (LABA + corticoides), para asegurar que se obtenga la acción terapéutica deseada.

La FDA también requirió a los fabricantes el establecimiento de un programa de gestión del riesgo a través de una Evaluación de Riesgos y Estrategias de Mitigación (REMS) de estos productos. El REMS para los LABA debe incluir una Guía de Medicación escritos específicamente para los pacientes, y un plan para educar a los profesionales de la salud sobre el uso adecuado de los LABA. Además, la FDA está requiriendo a los fabricantes realizar ensayos clínicos adicionales para evaluar mejor la seguridad de los LABA cuando se utilizan en combinación con corticosteroides inhalados.^{13,14}

Acciones de la FDA en 2011

Como se ha analizado en los trabajos previos y por las observaciones de la FDA, el uso de agonistas beta adrenérgicos de larga duración(LABA), fármacos que proveen broncodilatación por períodos de 12 horas o más, han sido relacionados a graves efectos adversos en el tratamiento del asma : mayor frecuencia de hospitalización ,necesidad de intubación y aún muerte en algunos pacientes. Ha quedado claro que los LABAs utilizados solos aumentan los riesgos de efectos adversos graves.^{15,16}

Por lo tanto la indicación es su utilización en combinación con glucocorticoides cuando es necesario alcanzar el control de la enfermedad. De acuerdo a los trabajos y evidencias existentes hasta el momento^{17,18} no se puede afirmar cuáles son realmente los riesgos en la utilización de LABAs más glucocorticoides, por lo tanto se hace necesario la realización de nuevos ensayos clínicos en adultos y en niños con el fin de obtener datos de seguridad comparando LABAs más glucocorticoides inhalados versus glucocorticoides inhalados solos.

Luego de varias reuniones entre expertos, especialistas y representantes de la industria y fabricantes de LABAs, se llegó a la conclusión de que es necesaria la puesta en marcha de cinco ensayos clínicos, cuatro de ellos en adultos y adolescentes de más de 12 años y uno en niños de 4 a 11 años.

Los ensayos en adultos serían: budesonida más formoterol (fumarato) ; fluticasona (propionato) más salmeterol; mometasona (furoato) más formoterol (fumarato); y formoterol (fumarato).Un ensayo clínico en niños con fluticasona (propionato) más salmeterol ,ya que ésta es la única combinación aprobada para menores de 12 años. Se exige que los ensayos sean a doble ciego, multicéntricos, aleatorizados y de una duración de más de seis meses. Las variables primarias a estudiar deberán ser una serie compuesta de efectos graves relacionados con muerte por asma, intubación u hospitalización, y variables secundarias como: número de visitas a la sala de emergencia, exacerbación del cuadro asmático, días de trabajos perdidos o días de escuela perdidos.

La FDA cree que estos ensayos clínicos permitirán obtener resultados claros sobre la seguridad y los riesgos de utilizar LABA, y su asociación a glucocorticoides en el tratamiento del asma.

Hasta el momento no se encontraron diferencias entre salmeterol y un glucocorticoide y formoterol con glucocorticoide.^{19,20}

Conclusiones y dudas

- Los LABA se deben usar solamente en conjunto con corticoides inhalados y se debe reservar su uso para el tratamiento del asma persistente (moderada o grave).
- Para garantizar que los pacientes que reciben LABA para el tratamiento del asma reciban el tratamiento más seguro es necesario que se utilicen los productos que incluyan ambos principios activos en combinación a dosis fijas.
- Se propone que en el manejo del asma, se deberían utilizar exclusivamente los LABA en forma de productos combinados con corticoides inhalados.²¹
- LA única combinación aprobada para el tratamiento en niños menores de 8 años es fluticasona propionato más salmeterol (FDA 2011)
- Luego de varios reuniones entre expertos, especialistas y representantes de la industria y fabricantes de LABA, se llegó a la conclusión de que es necesaria la puesta en marcha de cinco ensayos clínicos, (en adultos y en niños) con el fin de obtener datos de seguridad comparando LABA más glucocorticoides inhalados versus glucocorticoides inhalados solos.
- A pesar de que existieron desacuerdos entre expertos, la FDA ha obligado a los fabricantes que incluyan en el etiquetado la advertencia que estos medicamentos están contraindicados sin un corticoide inhalado, y que sólo se deberían utilizar durante el mínimo tiempo posible.^{13,22}

Bibliografía

1. García-Marcos L. Agonistas β_2 de acción prolongada en el tratamiento del asma: ¿prescribir o proscribir? *Evid Pediatr.* 2006;2:40
2. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129: 15-26.
3. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29: 221-34.
4. Bisgaard H, Szefler S. Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. *Lancet.* 2006; 367: 286-8.
5. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists--an urgent need to clear the air. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2637-9.
6. Pizzichini MM, Kidney JC, Wong BJ, Morris MM, Efthimiadis A, Dolovich J et al. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *Eur Respir J.* 1996; 9: 449-55.
7. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 904-12.
8. Garcia-Marcos L, Schuster A, Cobos BN. Inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists as a combined therapy in asthma. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 23-39.
9. 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(1):21-32.

10. Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists - The influence of values. *N Engl J Med* 2009;360:1592-5.
11. Kuehn BM. FDA Panel: ban 2 popular asthma drugs. *JAMA* 2009; 301:365-6.
12. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the Pulmonary–Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee on December 10–11, 2008.
13. FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 02-18-2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
14. Badrul A Chowdhury, Sally M Seymour and Mark S Levenson. Assessing the Safety of adding LABAs to inhaled Corticosteroids for treatin Asthma. *The New England J Of Medicine* 2011;364(26):2473-2475
15. M Weatherall, M Wijesinghe, K Perrin, et al. Metaanalysis of the risk of mortality with inhaled corticosteroid therapy salmeterol and the effect of concomitant Thorax 2010 65: 39-43
16. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, et al Use of Long-Acting β -Agonists and Inhaled Steroids in Asthma: Meta-analysis of Observational Studies .*Journal of Asthma*, 2010, 47:439–446
17. 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. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.07.035.
18. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. In: The Cochrane Library, Issue 09, 2012. Art. No. CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub4
19. Lasserson Toby J, Ferrara Giovanni, Casali Lucio. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 09, 2012, Art. No. CD004106. DOI: 10.1002/14651858.CD004106.pub3
20. Cates Christopher J, Lasserson Toby J. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 09, 2012, Art. No. CD007694. DOI: 10.1002/14651858.CD007694.pub
21. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;362:1169-71
22. Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Weatherall M, Beasley R. The risk of asthma mortality with inhaled long acting beta-agonists. *Postgrad Med J*. 2008; 84(995):467-72.

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Guillermo Cobián (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo (Fundación FEMEBA)

Directora: Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo

Redacción y Coordinación: Prof. Dra Perla M. de Buschiazzo, Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzo, Dr. Martín Cañas