

Medicamentos beta-agonistas de larga acción: perfil de riesgo-beneficio en pacientes con asma

Long-acting beta agonists: a risk-benefit profile in patients with asthma

Rodolfo J Dennis⁽¹⁾

RESUMEN

Existe evidencia que muestra que pacientes asmáticos con exposición a broncodilatadores beta-agonistas de larga acción (BALA), en quienes no se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo con corticoides inhalados (ICS), pueden presentar eventos de empeoramiento del asma muy infrecuentes, pero severos y potencialmente mortales. No es claro si este hallazgo puede ser debido a eventos adversos asociados con el mecanismo de acción de los BALA, o a enmascaramiento de la severidad del asma. No existe evidencia derivada de experimentos clínicos en seres humanos que sugiera que pacientes con exposición a BALA, en quienes se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo con ICS, puedan presentar eventos severos de empeoramiento del asma potencialmente mortales. De igual forma, tampoco hay evidencia conclusiva de presencia de riesgo derivada de meta-análisis y de estudios observacionales. Desafortunadamente, tampoco existe evidencia conclusiva de ausencia de riesgo. El juicio de valor que se le asigna al balance de riesgo-beneficio de los BALA+CSI puede variar entre médicos, pacientes, reguladores, y epidemiólogos. Este balance ha sido discutido extensamente. En general, hay consenso que este balance está a favor de mantener disponible las combinaciones de BALA+CSI para los pacientes con asma. En esta revisión se enuncian las principales recomendaciones con respecto a su utilización, basadas en la evidencia actual.

Palabras clave: broncodilatadores, asma, riesgo, beneficio, revisión.

ABSTRACT

There is evidence that patients with asthma exposed to long-acting beta-agonist bronchodilators (LABAs) in whom simultaneous anti-inflammatory treatment with inhaled corticoids (ICS) is not granted may present with events of worsening of their asthma. These events are very infrequent, but severe and potentially fatal. It is not clear whether this finding is due to adverse events associated with the mechanism of action of LABAs or to masking of the severity of the asthma. There is no evidence derived from clinical trials in human beings suggesting that patients exposed to LABAs in whom anti-inflammatory therapy with ICS is simultaneously administered might present with severe, potentially lethal events of worsening of their asthma. There is likewise no conclusive risk-evidence derived from meta-analyses or observational studies. Unfortunately, neither is there conclusive evidence of absence of risk. The judgment of value given to the risk-benefit of LABAs+ICS can vary among physicians, patients, regulators, and epidemiologists. This balance has been widely discussed. There is broad consensus that the balance is in favor of maintaining the availability of combinations of LABAs+ICS for patients with asthma. This review summarizes important recommendations regarding their utilization, based on current evidence.

Key words: bronchodilators, asthma, risk, benefit, review.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(2): 37-41.

⁽¹⁾ MD, MSc, PhDc. Director Departamentos de Medicina Interna e Investigaciones, Fundación Cardioinfantil. Profesor Titular de Medicina, Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Rodolfo Dennis, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Cra 13B No. 163-85, Bogotá, Colombia.

Recibido: 25 de junio de 2010. **Aceptado:** 27 de junio de 2010.

¿CUÁL PARECE SER EL PROBLEMA?

Durante los años 70 y hasta los 90, los medicamentos beta-agonistas de corta acción (BACA), eficaces bronco-relajantes, fueron asociados en varias publicaciones con eventos de muerte y casi muerte por asma (1, 2). Debido a la frecuencia muy baja de estos eventos, los estudios experimentales y no experimentales en sujetos humanos no pudieron diferenciar claramente si estos episodios se debieron a un efecto adverso directo de los BACA, o que enmascararan la severidad del asma al mejorar síntomas pero no la inflamación de la vía aérea (3, 4), o que simplemente fuesen un marcador de asma severa que debería haber tenido manejo diferente, especialmente manejo crónico con corticosteroides inhalados (5). Con el desarrollo de los medicamentos beta-agonistas de larga acción (BALA) en la década de los 90 (6, 7), esta polémica se trasladó a estos nuevos medicamentos.

¿EXISTE REALMENTE UN PROBLEMA DE RIESGO CON LOS BALA?

Desde el punto de vista *bio-molecular y funcional*, un meta-análisis (8) que evaluó tolerancia respiratoria al efecto de los medicamentos beta-agonistas (fecha de la búsqueda 2003, 22 experimentos, 353 sujetos en total, duración promedio de 3 semanas), encontró que sujetos que se exponen a dosis regulares de estos medicamentos por más de una semana pueden tener disminución significativa en la afinidad de unión al receptor beta y en densidad de receptores. A su vez, cuando comparado contra placebo, sujetos expuestos a broncodilatadores beta-agonistas pueden tener disminución significativa de la respuesta del VEF1 a dosis futuras del broncodilatador, en la relación dosis-respuesta a nuevas dosis de broncodilatador, y atenuación en la respuesta broncodilatadora a la broncoconstricción inducida. Una revisión sistemática y meta-análisis más reciente (fecha de la búsqueda diciembre 2006, 32 experimentos en 1.105 sujetos) no encontró que los medicamentos beta-agonistas tuvieran efecto anti-inflamatorio o pro-inflamatorio en la vía aérea de significancia clínica, ni se asociaran con cambios relevantes en las poblaciones celulares de la vía aérea (9).

Desde el punto de vista *clínico*, existen dos experimentos clínicos de gran tamaño, de corte pragmático, que aleatorizaron pacientes con asma a BALA versus placebo, y en donde la administración de corticosteroides inhalados no era criterio de inclusión ni su dosis controlada (10, 11). El resultado de estos estudios, aunque criticados por su diseño y otros aspectos, es consistente con exceso de riesgo de eventos casi fatales y de muertes respiratorias asociadas con asma, al utilizar BALA. La *magnitud* del riesgo de estos eventos, parece ser muy baja (alrededor de 8 muertes adicionales por

10.000 personas tratadas por 7 o más meses, o un número necesario para hacer daño de 1300 sujetos tratados durante 7 o más meses).

Desde el punto de vista *epidemiológico*, a partir de la década de los 90, varios estudios no experimentales trataron de evaluar la asociación entre uso de BALA y riesgo (12-15); desafortunadamente, estos estudios han estado cuestionados por insuficiente ajuste por severidad de la enfermedad, por confusión por la indicación, por la probabilidad de mala clasificación de los desenlaces (por ejemplo muertes atribuibles al asma), y no han sido considerados conclusivos (16). De otro lado, no hay evidencia de que la mortalidad por asma en el mundo y en los Estados Unidos este aumentando (17), ni se han encontrado tendencias en el tiempo que sustenten aumento paralelo de mortalidad por asma con el aumento en el uso de los BALA durante la década de los 90; cabe anotar que el uso de BALA como terapia sin uso concomitante con corticosteroides ha disminuido radicalmente en la década del 2000 (18).

En resumen, existe evidencia experimental, en seres humanos, que sugiere que pacientes con exposición a BALA, en quienes no se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo, pueden presentar eventos de empeoramiento del asma, muy infrecuentes pero severos y potencialmente mortales. Desafortunadamente, no es claro si este hallazgo puede ser debido a una reacción adversa directa de los BALA, o a enmascaramiento de la severidad del asma (lo que es sinónimo de tratamiento, educación y seguimiento inapropiado del sujeto asmático). Por ende, las siguientes recomendaciones serían lógicas y basadas en la evidencia actual:

- En pacientes con asma (no EPOC), de cualquier grupo de edad, estaría absolutamente contraindicada la utilización de BALA sin el uso concomitante de un medicamento controlador crónico (como corticosteroides inhalados);
- En pacientes asmáticos bien controlados con un medicamento controlador crónico (como corticosteroides inhalados a dosis bajas y moderadas), y con buena tolerancia, no estaría indicada la adición de BALA.

¿EXISTE UN PROBLEMA DE RIESGO CON LOS BALA CUANDO SE ADMINISTRAN SIMULTÁNEAMENTE CON CORTICOSTEROIDES INHALADOS (ICS)?

Desde el punto de vista biomolecular y funcional se ha entretenido que hubiese un efecto aditivo o sinérgico de la asociación BALA+ICS, ya fuese a través de dife-

rentes vías que se combinaban para obtener el efecto aditivo, o a través de un mecanismo sinérgico común e interrelacionado (19). Por otro lado, la revisión sistemática y meta-análisis ya citada (9), encontró 11 estudios experimentales que evaluaron el uso de BALA más ICS versus ICS solos, con duración entre 2 y 52 semanas. La combinación de BALA + ICS no se asoció con mejor o peor control de la inflamación que tuviese importancia clínica, comparada con ICS solos (9).

Desde el punto de vista clínico, no hay un experimento clínico pragmático, suficientemente empoderado estadísticamente y con suficiente duración para contestar de forma tajante la pregunta sobre la existencia de este riesgo. La necesidad de un estudio de esta magnitud se ha propuesto en varios editoriales desde hace más de cinco años (20-22), aunque no es uniforme la opinión sobre si es necesario o no (23). En consecuencia, se ha recurrido a meta-análisis de experimentos clínicos para este fin. Aunque la fortaleza de esta estrategia es obvia, la agregación de estudios en su mayoría pequeños, empoderados principalmente para desenlaces de eficacia en el ambiente experimental con cuidado médico estricto, tampoco parece haber contestado la pregunta de forma convincente (24-34).

El meta-análisis más completo parece ser el practicado por la misma FDA (35), debido a que reunió información individual de seguridad en los sujetos que participaron en experimentos clínicos aleatorizados, ciegos, con BALA hasta enero de 2008 (110 experimentos clínicos y casi 61.000 sujetos), en la indicación de asma. Para la comparación de los BALA con uso concomitante y mandatorio por aleatorización de ICS, comparado con ICS sin BALA, los resultados muestran que la diferencia de riesgos es cercana a 0 (ausencia de riesgo) y estadísticamente no significativa: 0,25, IC95%: -1,69 a 2,18 por mil sujetos (Tabla 1). Con respecto al uso de BALA sin ICS mandatorio, esto parece asociarse con mayor riesgo de desenlaces adversos serios pero infrecuentes (muerte por asma, muerte e intubaciones, hospitalizaciones). El meta-análisis confirma lo infrecuente que es este riesgo: para muerte por asma, por ejemplo, el número necesario a tratar para hacer daño es de 1.700 en seis meses de tratamiento en promedio.

En resumen, no existe evidencia derivada de experimentos clínicos en seres humanos que sugiera que pacientes con exposición a BALA, en quienes se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo con ICS, puedan presentar eventos severos de empeoramiento del asma, potencialmente mortales. De igual forma, tampoco hay evidencia conclusiva de presencia de riesgo derivada de meta-análisis y de estudios observacionales. Por otro lado, tampoco existe evidencia conclusiva de ausencia de riesgo.

PERFIL DE RIESGO-BENEFICIO DE LA COMBINACIÓN BALA+ICS EN ASMA

Desde la inclusión en el mercado de los BALA en los años 90, su beneficio no ha estado realmente en duda, como tampoco el beneficio de las combinaciones BALA+ICS, demostrada a través de un número importante de estudios de alta calidad metodológica y con claras implicaciones sobre la práctica clínica (36-41):

- FACET (formoterol – budesonida)
- SLIC (salmeterol – triamcinolona)
- OPTIMA (formoterol – budesonida)
- GOAL (salmeterol – fluticasona)
- Serie SMART (formoterol – budesonida)
- BADGER (salmeterol – fluticasona)

Específicamente, cuando se comparan contra ICS solos, o contra aumento de las dosis de ICS, las combinaciones han mostrado beneficios significativos como mejoría sintomática y de puntaje de calidad de vida asociados con mejoría en la función pulmonar (VEF_1 , flujo pico), disminución en despertares nocturnos, disminución de exacerbaciones que requieren corticosteroides sistémicos, y disminución en la necesidad de terapia de rescate con BACA (42). Adicionalmente, la adición de BALA a ICS tiene más beneficios que la adición de anti-leucotrienos a ICS (43).

Los potenciales *riesgos* con la utilización de las combinaciones BALA+ICS, han sido ampliamente discutidos en la sección anterior.

El *juicio de valor* que se le asigna al *balance de riesgo-beneficio* de los medicamentos en general, y los BALA+CSI en particular, claramente puede variar entre médicos, pacientes, reguladores, epidemiólogos, etc. Este balance ha sido discutido previamente, alrededor de las discusiones que se han dado al interior de la FDA (44). En resumen, hay consenso que este balance está *a favor* de mantener disponible las combinaciones de BALA+CSI para los pacientes con asma. Por lo cual, las siguientes recomendaciones serían lógicas y basadas en la evidencia actual (45):

- En pacientes asmáticos bien controlados con corticosteroides inhalados en dosis bajas y moderadas y con buena tolerancia, no estaría indicada la administración de BALA;
- La combinación CSI-BALA se indicaría en pacientes quienes estando con un medicamento controlador del asma a largo plazo (ICS), todavía no están adecuadamente controlados;

Tabla 1. Diferencias en riesgo para BALA versus no-BALA para el desenlace compuesto de muerte relacionada con asma, muerte o intubación (IOT), u hospitalización, por 1.000 sujetos (meta-análisis de la FDA)*

	BALA	No BALA	Diferencia de riesgo (IC95%)
Diferencias en riesgo para el desenlace compuesto	381/30.148	304/30.806	2,80 (1,1, 4,49)
Diferencias en riesgo paracada evento:			
Muerte por asma	16/30.148	4/30.806	0,57 (0,01, 1,12)
Muerte o IOT	44/30.148	27/30.806	2,57 (0,90, 4,23)
Hospitalización	369/30.148	299/30.806	2,80 (1,11, 4,49)
Diferencias en riesgo del desenlace compuesto estratificado por grupo de edad:			
4-11 años	61/1.626	39/1.789	14,83 (3,24, 26,43)
12-17 años	48/3.103	30/3.289	5,57(0,21, 10,92)
18-64 años	246/23.274	202/23.604	2,13(0,34, 3,91)
65 o mas	25/2.117	32/2.097	-3,58(-10,47, 3,32)
Diferencias en riesgo del desenlace compuesto estratificado por sexo:			
Hombre	133/12.830	123/13.121	0,96(-1,48,3,40)
Mujer	247/17.177	180/17.528	4,20(1,86,6,54)
Diferencias en riesgo del evento compuesto estratificado por raza:			
Afro-americano	75/3.424	47/3.428	8,13(1,88,14,38)
Blanca	240/21.558	201/22.150	1,98(0,09,3,88)
Asiático	12/1.116	12/1.029	0,94(-7,14,9,03)
Otra/desconocida	54/4.050	44/4.199	3,00(-1,64,7,65)
Diferencias en riesgo del desenlace compuesto estratificado por uso/no uso mandatorio de ICS:			
Estudios de BALA sin uso mandatorio, aleatorizado, de ICS, versus no BALA	350/22.286	279/24.474	3,63 (1,51, 5,75)
Estudios de BALA con uso mandatorio, aleatorizado de ICS, versus ICS	31/7.862	26/7.330	0,25 (-1,69, 2,18)

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-00-index.htm>

- Los pacientes deben ser evaluados periódicamente a intervalos regulares para establecer el grado de control del asma. Si es posible de lograr sin deterioro del asma, los pacientes se deben desescalonar hasta la mínima dosis de la combinación posible, e idealmente hasta sólo el uso de ICS a la menor dosis posible, para lo cual hay algunas estrategias disponibles validadas experimentalmente (46) y algunas recomendaciones basadas en experiencia, resumidas en guías de práctica clínica.

- Pacientes adolescentes y de edad pediátrica, que requieran la adición de BALA a ICS, deben usar la combinación en un mismo inhalador.

- Nuevos estudios en seres humanos asmáticos sobre el balance riesgo/beneficio de las combinaciones de ICS-BALA serían de gran importancia, especialmen-

te en adolescentes y niños. Sin embargo, no es claro que tipo de estudio sería más factible o viable (47), o su relevancia para sustentar políticas al respecto (23).

REFERENCIAS

1. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6.
2. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604-10.
3. Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270: 1.842-5.
4. Ernst P, Habbick B, Suissa S, et al. Is the association between inhaled beta-agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 75-9.

5. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268: 3462-4.
6. Pearlman DS, Chervinsky P, La Force C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild to moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-5.
7. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, et al. Salmeterol Xinafoate as Maintenance Therapy Compared With Albuterol in Patients With Asthma. *JAMA* 1994; 271: 1412-6.
8. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 802-13.
9. Sindi A, Todd DC, Parameswaran M. Anti-inflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma. *Chest* 2009; 136: 145-54.
10. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study. *BMJ* 1993; 306: 1034-7.
11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The salmeterol multicenter research trial. *Chest* 2006; 129: 15-26.
12. Meier CR, Jick H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax* 1997; 52: 612-7.
13. Lanes SF, Lanza LL, Wentworth CE. Risk of emergency care, hospitalization, and ICU stays for acute asthma among recipients of salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 857-61.
14. Williams C, Crossland L, Finnerty J, et al. Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma. *Thorax* 1998; 53: 1-2.
15. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ* 2005; 330: 117.
16. Drazen JM, O'Byrne PM. Risk of long-acting beta-agonists in achieving asthma control. *N Eng J Med* 2009; 360: 1671-2.
17. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, et al. International trends in asthma mortality rates in the 5 to 34 year age group. *Chest* 2009; 135: 1045-9.
18. Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, et al. The risk of asthma mortality with inhaled long acting beta-agonists. *Postgrad Med J* 2008; 84: 467-72.
19. Gyembycz MA, Kaur M, Leight R, et al. A holy grail of asthma management: toward understanding how long acting beta2 adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1090-1104.
20. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists: an urgent need to clear the air. *N Eng J Med* 2005; 353: 2637-2639.
21. Beasley R, Martinez FD, Hackshaw A, et al. Safety of long-acting beta-agonists: urgent need to clear the air remains. *Eur Respir J* 2009; 33:3-5.
22. Taylor DR. On and on it goes-the beta agonist saga and its clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:976-8.
23. Sears MR. Safety of long-acting beta-agonists: are new data really required? *Chest* 2009; 136: 604-7.
24. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane database syst rev* 2008 (4): CD006923.
25. Sears MR, Ottosson R, Radner F et al. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009; 33: 21-32.
26. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, et al. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 803-811.
27. Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, et al. Safety of formoterol in patients with asthma: combined analysis of data from randomized control trials. *J Allergy and Clin Immunol* 2010; 125: 390-6.
28. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane database syst rev* 2008 (3): CD006363.
29. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, et al. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008; 149: 33-42.
30. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010; 65:39-43.
31. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-912.
32. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, et al. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1009-1016.
33. Rodrigo GJ, Plaza V, García L, et al. Safety of regular use of long-acting beta-agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009;22: 9-19.
34. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med* 2010; 123:322-8.
35. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-00-index.htm>
36. Pauwels R, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 1997; 337: 1405-1411.
37. Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol. *JAMA* 2001; 285: 2594-2603.
38. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-1397.
39. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The GOAL study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
40. Edwards SJ, von Maltzan R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma. *Int J Clin Practice* 2010; 64: 619-27.
41. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Eng J Med* 2010; 362: 975-985.
42. Dennis RJ, Solarte I, and Rodrigo G. Asthma in adults. *Clin Evid* (Online). 2010 Jan 21; 2010. pii: 1501.
43. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane library*, issue 2, 2008. John Wiley & Sons Ltd. Search date 2006.
44. Kramer JD. Balancing the benefits and risks of long-acting beta-agonists – the influence of values. *N Eng J Med* 2009; 360: 1592-1595.
45. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213836.htm>
46. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-2039.
47. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Beasley R. Long-acting beta-agonists and asthma death: how useful are different study designs to evaluate the potential association? *J Asthma*. 2010; 47:434-8.