

Tratamiento de fondo del asma en el niño mayor de cuatro años y adolescente

J. C. Juliá Benito¹ J. Murcia García²

¹Pediatra. CS de Alzira. Valencia. España.

²Pediatra. CS Salud San Felipe. Jaén. España.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha cambiado el concepto de control del asma, las guías de práctica clínica (GPC) hablan de control actual de los síntomas y de control del riesgo futuro de resultados adversos. Actualizamos los estándares de calidad de prescripción para el asma de los niños mayores de cuatro años y adolescentes con el fin de adaptarlos a este concepto. En general los niños con asma están asintomáticos la mayor parte del tiempo, presentando episodios ocasionales de intensidad variable de tos, sibilancias y dificultad respiratoria durante las infecciones virales, después del ejercicio o de la exposición a alérgenos y solo un 5-10% presenta síntomas persistentes.

OBJETIVOS DEL MANEJO DEL ASMA

Los objetivos del manejo del asma son los mismos en todos los grupos de edad:

- Alcanzar un buen control de los síntomas, mantener los niveles de actividad normales y lograr una calidad de vida óptima.
- Reducir al mínimo el riesgo futuro; es decir, reducir el riesgo de exacerbaciones, mantener la función pulmonar (FP) y el desarrollo de los pulmones lo más próximos posibles a lo normal, y reducir al mínimo los efectos secundarios.

Estos objetivos se alcanzan mediante la evaluación, el ajuste del tratamiento y el examen periódico de la respuesta obtenida, incluida la efectividad y los efectos secundarios¹.

CONTROL DEL ASMA

Al hablar de control del asma se hace referencia al grado en el que las manifestaciones del asma están controladas con o sin tratamiento. Tiene dos componentes: el estado del asma del niño a lo largo de las cuatro semanas previas (control de los síntomas) y de qué forma puede afectarle el asma en el futuro (control del riesgo futuro)^{1,2}.

La **evaluación del control** actual del asma se basa en los síntomas, la limitación de las actividades y el uso de medicación de rescate (Tabla 1).

La **gravedad del asma** se evalúa retrospectivamente mediante el nivel de tratamiento necesario para el control de los síntomas y las exacerbaciones. No es una característica estática y puede modificarse a lo largo de meses o años.

Actualmente existen fármacos muy eficaces para el control de la sintomatología y de las exacerbaciones, por lo que se asume que la morbilidad que acompaña al asma infantil es, la mayor parte de veces, evitable^{1-5,26}.

Para cumplir el objetivo de alcanzar y mantener el control se recomiendan los siguientes pasos:

- Una vez confirmado el diagnóstico de asma, antes de iniciar el tratamiento farmacológico, establecer la clasificación de la gravedad para indicar un tratamiento de inicio acorde a esta.
- Posteriormente debe monitorizarse la evolución mediante el grado de control.
- Inferir periódicamente la gravedad en base a la medicación necesaria para alcanzar el control.
- El tratamiento debe ser escalonado e individualizado.
- El pediatra debe acordar con el paciente y/o su cuidador

Tabla 1. Grado de control del asma (GINA 2015)

Característica	Controlado (todo lo siguiente)	Parcialmente controlado (1-2 de ellas)	No controlado (3-4 de ellas)
Síntomas diarios	Ninguno (≤ 2 veces /semana)	> 2 veces/semana	Tres o más características de asma parcialmente controlada*
Limitación de las actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas al despertar	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de tratamiento de alivio o recate	Ninguno (≤ 2 veces /semana)	> 2 veces /semana	
Función pulmonar (PEF o FEV ₁)	Normal	< 80% predicho o mejor personal (si se conoce)	
<p>A Valoración del control clínico actual (preferiblemente 4 semanas) B Valoración del riesgo futuro (riesgo de exacerbación, inestabilidad, pérdida rápida de función pulmonar, efectos secundarios) Hallazgos asociados con aumento de acontecimientos adversos en el futuro incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mal control clínico • Exacerbaciones frecuentes en el año anterior • Ingreso en cuidados intensivos por asma • FEV₁ bajo • Exposición al humo de tabaco • Medicación a dosis alta • CI no prescritos o inadecuados • Mala adherencia • Mala técnica de inhalación • Comorbilidades 			

* Por definición una exacerbación en cualquier semana hace que el asma se considere mal controlada.

el tratamiento y acompañar las indicaciones verbales de un plan por escrito, en el que conste el tratamiento actualizado, los criterios clínicos y objetivos para supervisar la evolución y la modificación de tratamiento que debe hacer si se presenta una reagudización, cuándo solicitar ayuda médica, cuándo volver a revisión para monitorización periódica de las habilidades entrenadas y la adherencia al tratamiento.

MEDICACIONES Y ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS ASMÁTICOS Y LA REDUCCIÓN DEL RIESGO

Normas de calidad general del tratamiento

Los fármacos constituyen tan solo uno de los componentes del manejo del asma; otros componentes clave son la educación sanitaria, la enseñanza del uso de los dispositivos de inhalación y de fomento de la adherencia, así como el control ambiental, la vigilancia regular y la revisión clínica¹.

- Un manejo basado en el control significa que el tratamiento se ajusta mediante un ciclo continuo de evaluación, tratamiento y examen de la respuesta del paciente¹. A los pacientes con asma se les realizara una revisión estructurada al menos una vez al año³.
- Se recomienda un abordaje terapéutico escalonado, con un ajuste de la medicación al alza o a la baja para alcanzar un buen control de los síntomas y reducir al mínimo el riesgo futuro de exacerbaciones y efectos secundarios de la medicación¹.
- Generalmente el tratamiento incluye un uso diario a largo plazo de medicaciones de control, con objeto de mantener el asma bien controlada, y medicaciones sintomáticas para un alivio de los síntomas según las necesidades¹.
- Antes de plantear un aumento escalonado del tratamiento de control, si el control de los síntomas es malo y/o persisten las exacerbaciones a pesar de tres meses de un tratamiento adecuado, verificar antes causas como una mala técnica de inhalación, mala adherencia al tratamiento o morbilidades asociadas¹.

- Los pacientes con asma recibirán un plan de acción personalizado por escrito³.
- Antes de comenzar cualquier tratamiento inhalado nuevo en los pacientes con asma se realizará un entrenamiento específico y evaluación de la técnica de inhalación³.

Normas de calidad para el tratamiento de fondo en el niño mayor de cinco años y adolescente

Las decisiones en cuanto a cuál es la medicación de elección en cada paso para el control de los síntomas de asma y reducir al mínimo el riesgo futuro se basan en los datos de eficacia, efectividad y seguridad obtenidos de los ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios observacionales. Se recomienda la medicación de control que proporciona la mejor relación beneficio-riesgo (incluido el coste).

Para los grados de evidencia del documento se utiliza la metodología seguida por la guía *Global Initiative for asthma* (GINA)³, para las recomendaciones la metodología de la *British guideline on the management of asthma* de la British Thoracic Society (BTS)⁴ y el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), cuando hacemos referencia a la GPC del País Vasco actualizada⁵.

Escalón 1. Asma leve intermitente

Inhalador de medicación sintomática según las necesidades:

- La recomendación actual es: agonista β_2 inhalado de acción corta (BAC) según las necesidades. Son muy eficaces para el alivio rápido de los síntomas (grado de recomendación A).
- Para aquellos pacientes con síntomas diurnos ocasionales (menos de dos veces/mes) de corta duración, sin despertares nocturnos, con FP normal y sin exacerbaciones en el año anterior (evidencia D).
- Debe considerarse la posibilidad de un uso regular de corticoides inhalados (CI) a dosis bajas, además de los BAC según las necesidades, en los pacientes con riesgo de exacerbaciones (evidencia D).
- Se realizará una monitorización cuidadosa de los niños con síntomas intermitentes, para asegurar que no desarrollan síntomas crónicos que requieren tratamiento de mantenimiento.
- El agonista β_2 inhalado de acción larga (BAL) de inicio rápido (formoterol) es igual de eficaz que los BAC como medicación a demanda en adultos y niños, pero se desaconseja el uso regular o frecuente de BAL sin CI, debido al riesgo de exacerbaciones (evidencia A).

Escalón 2. Introducción de medicación controladora

Medicación de control en dosis bajas más medicación sintomática según las necesidades.

Elección del medicamento controlador

- Los corticoides inhalados son los medicamentos controladores recomendados para conseguir globalmente los objetivos del tratamiento en todas las edades (grado de recomendación A).
- El tratamiento con dosis bajas de CI reduce los síntomas asmáticos, aumenta la función pulmonar, mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con asma y muertes (evidencia A).
- En las Tablas 2 y 3 se indican las dosis que se consideran bajas, medias y altas de CI y las dosis habituales de inicio y mantenimiento.
- Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT) son menos eficaces que los CI (evidencia A). Pueden ser apropiados para el tratamiento de control inicial en aquellos pacientes que no pueden o no desean utilizar CI (evidencia B).
- En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los CI como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast (grado de recomendación fuerte) (GRADE).
- Con la evidencia disponible no se puede hacer una recomendación a favor del uso del tratamiento intermitente en niños con asma estacional sin reagudizaciones graves y asintomáticas entre las crisis. Se sugiere la utilización de tratamiento continuado con CI frente al tratamiento intermitente en niños en los que está indicado el tratamiento (grado de recomendación débil) (GRADE).
- En los pacientes con asma puramente polínica estacional y sin síntomas alérgicos en el intervalo debe iniciarse el tratamiento con CI nada más comenzar los síntomas

Tabla 2. Dosis equipotentes de CI en $\mu\text{g}/\text{día}$ [†]

Estimación de dosis equipotentes de glucocorticoides inhalados en niños de 4 a 12 años (GINA, SIGN)			
	Dosis baja (μg)	Dosis media (μg)	Dosis alta (μg)
Beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida-NEB	250-500	> 500-1000	> 1000
Fluticasona	100-200	> 200-500	> 500
	50-100*		
	> 100-250*		
	> 250*		

[†]Valores SIGN.

Tabla 3. **Tabla de equivalencias de dosis de CI para niños asmáticos (GPC actualizada Osakidetza)⁵**

	Budesonida	Fluticasona	Ciclesonida [*]	Mometasona [*]
Rango de dosis recomendada en asma leve a moderada	100-400 µg	100-200 µg	40-160 µg	110 µg
Dosis de inicio y mantenimiento orientativo en asma leve a moderada	200 µg	100 µg	160 µg	110 µg
Dosis altas en asma grave (dosis máxima)	> 400 (800) µg	> 200 (500) µg	> 320 µg	> 110 µg

^{*}Ciclesonida y mometasona solo autorizados en adolescentes > 12 años y adultos, dosis propuestas basados en estudios revisados, fichas técnicas de sus productos e indicaciones del FDA.

y mantenerse hasta cuatro semanas después de que finalice la estación polínica pertinente ([grado de recomendación D](#)).

Momento de introducción de los corticoides inhalados. ¿A qué niños se debe prescribir un tratamiento de control regular?

No todas las GPC coinciden, y en las actualizaciones del 2015 se observa una tendencia a introducir antes el tratamiento controlador.

Según GINA, en pacientes mayores de cinco años de edad se debe introducir un corticoide inhalado en caso de:

- Síntomas diurnos o necesidad de β_2 agonista entre dos veces al mes y dos veces por semana ([evidencia A](#)).
- Despertar nocturno debido al asma en una o varias ocasiones al mes ([evidencia B](#)).
- Una exacerbación el año anterior ([evidencia B](#)).

También debe considerarse la posibilidad de un uso regular de CI a dosis bajas, además de los BAC según las necesidades, en los pacientes con riesgo de exacerbaciones ([evidencia B](#)): mala adherencia, técnica de uso del inhalador incorrecta, FP baja, exposición al humo de tabaco, mal control de los síntomas, antecedentes de > 1 exacerbaciones en el año anterior.

Dosis inicial de corticoides inhalados

Iniciar el tratamiento con dosis baja diaria regular ([evidencia A](#)).

En mayores de 12 años empezar con unas dosis de 400 µg/día de budesonida o equivalente ([grado de recomendación D](#)) para GINA ([evidencia A](#)).

En niños de 5 a 12 años empezar con una dosis de 200 µg/día ([grado de recomendación D](#)) (GINA).

Este tratamiento inicial debe mantenerse durante al menos tres meses para establecer su efectividad en la obtención de un buen control del asma.

La dosis de mantenimiento de los CI será la dosis más baja en la que se consiga un control efectivo y mantenido del asma ([grado de recomendación D](#)).

Empezar con una tanda corta de corticoides orales e iniciar un tratamiento de control regular con dosis alta de CI si la presentación inicial del asma es una exacerbación aguda o un asma no controlado grave ([evidencia A](#)).

Se sugiere considerar el CI más adecuado en función de la edad, el coste, el tipo de dispositivo de inhalación y las preferencias de los niños con asma y/o sus cuidadores. Mometasona y Ciclesonida son fármacos no indicados en niños menores de doce años, por lo que no se puede recomendar su utilización en dicha población ([grado de recomendación débil](#)).

Frecuencia de las dosis de corticoides inhalados

Administrar el CI dos veces al día (excepto ciclesonida) ([grado de recomendación A](#))

Una vez establecido un buen control del asma considerar administrar la dosis total diaria en una sola vez ([grado de recomendación A](#)).

Seguridad de los corticoides inhalados

La administración en niños de dosis ≥ 400 µg de CI (budesonida equivalente) se puede asociar con efectos secundarios sistémicos como la disminución del crecimiento, por lo que se recomienda:

- Controlar el crecimiento de los niños con asma una vez al año.
- Utilizar la dosis mínima de CI necesaria para mantener un buen control.

Bajada de escalón

En escolares con asma leve persistente en los que se plantea discontinuar el tratamiento con CI (debido al buen control de asma con CI durante un periodo de tiempo prolongado), [se sugiere \(grado de recomendación\)](#) como una de las posibles estrategias para bajar el escalón de tratamiento, la interrupción del tratamiento diario de mantenimiento con CI y la sustitución de este por tratamiento con CI a demanda, es decir, utilizado solo durante las crisis junto con agonistas β_2 .

Considerar la interrupción del tratamiento de control únicamente si no ha habido síntomas durante 6-12 meses y el paciente no presenta factores de riesgo. Proporcionar un plan escrito para el asma y mantener una vigilancia estricta ([evidencia D](#)).

Otros medicamentos preventivos

- No recomendados para el uso ordinario.
- La teofilina de acción sostenida tiene tan solo una eficacia débil en el asma (*evidencia B*), los efectos secundarios son frecuentes y pueden poner en peligro la vida del paciente con dosis más altas.
- Las cromonas (nedrocromilo sódico y cromoglicato sódico) tienen un perfil de seguridad favorable, pero una eficacia muy baja (*evidencia A*).

Escalón 3. Adición de medicación controladora (terapia combinada)

- Uno o dos tratamientos de control más medicación sintomática según las necesidades
- En los pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones a pesar del empleo de CI a dosis bajas debe considerarse un aumento del tratamiento, pero primero se verificará si se dan algunos problemas frecuentes: los de técnica de uso del inhalador, adherencia al tratamiento, exposición persistente a alérgenos y comorbilidades. Confirmar que los síntomas se deben a asma.
- Los agonistas β_2 de acción larga son el fármaco de elección para añadir al tratamiento con CI (*grado de recomendación A para > 12 años y B de 5 a 12 años*).
- Si no hay respuesta al tratamiento añadido en 4-6 semanas, se debe interrumpir el fármaco ensayado.

Niños de 6-12 años

- Se prefiere el aumento de la dosis de CI a la combinación CI/BAL. Es decir, dosis media de CI más BAC según necesidades. El efecto es similar o más eficaz que la adición de un BAL (*evidencia B*).
- En escolares con asma no controlada con dosis bajas o medias de CI se recomienda la opción de doblar la dosis de CI frente a la adición de BAL mientras continúa la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol (*grado de recomendación fuerte*).
- Se sugiere (*grado de recomendación*) la adición de BAL si persiste el mal control en los escolares a los que se haya doblado previamente la dosis de CI.
- No hay suficiente evidencia (*grado de recomendación*) sobre la efectividad de añadir montelukast como terapia añadida en escolares con asma no controlada con dosis bajas o medias de CI.

En los adolescentes

El aumento de tratamiento preferido es una combinación de CI y agonistas β_2 de acción larga (*evidencia A*).

Se recomienda no utilizar la terapia SMART en el tratamiento de niños asmáticos (*grado de recomendación fuerte*).

Bajada de escalón

Considerar la posibilidad de reducir el tratamiento una vez alcanzado un buen control del asma y haberlo mantenido durante unos tres meses, con objeto de encontrar el tratamiento mínimo que controle al paciente, tanto los síntomas como las exacerbaciones.

En escolares con asma moderada-severa bien controlada con CI y BAL no existe evidencia sobre como disminuir el escalón terapéutico. Se sugiere reducir la dosis de CI como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no la retirada del BAL (*grado de recomendación débil*).

La recomendación podría cambiar cuando se publiquen estudios prospectivos que evalúen la seguridad de los BAL.

Combinación de medicamentos en un solo dispositivo de inhalación

No hay diferencias en la eficacia en tomar corticoides inhalados y BAL combinados en un único inhalador o inhaladores separados.

El dispositivo único facilita la cumplimentación.

Escalón 4. Mal control con corticoides inhalados + BAL: adición de un tercer fármaco

Si el control del asma permanece inadecuado tomando CI a dosis de 400-800 μg junto con β_2 de acción prolongada hay varias opciones a considerar:

- Incrementar los corticoides inhalados hasta 800 $\mu/\text{día}$ en niños de 5 a 12 años de edad o 2000 $\mu/\text{día}$ en mayores de 12 años (*grado de recomendación D*).
- Añadir antagonistas de los receptores de leucotrienos.
- Teofilinas.

Si un ensayo de aumento de medicación es ineficaz, se debe interrumpir, en el caso de haber incrementado la dosis de CI, reducir hasta la dosis inicial.

Antes de proceder al escalón 4 y 5 considerar la derivación del paciente a atención especializada (*evidencia D*) (NICE). Los pacientes con asma de difícil control deben ser valorados en un servicio especializado multidisciplinar²⁶.

Escalón 5. Uso continuo o frecuente de corticoides orales

En un pequeño grupo de pacientes con asma grave en los que no se consigue el control en el escalón 4, el uso diario de corticoides orales a la mínima dosis posibles consigue un control adecuado.

No hay evidencia de que el uso en días alternos produzca menos efectos secundarios que la administración diaria.

Medicación ahorradora de corticoides: anticuerpos monoclonales anti-IgE

Omalizumab está autorizado en niños mayores de seis años en tratamiento con dosis altas de CI y BAL con disminución de la función pulmonar, sintomáticos con crisis frecuentes y en los que la alergia juega un papel importante.

El tratamiento con omalizumab debe realizarse en centros especializados con experiencia en el manejo de pacientes con asma grave y de difícil control.

Prevención y tratamiento de efectos secundarios por corticoides orales

Los pacientes con tratamiento prolongado de corticoides orales (más de tres meses) o que requieren tandas frecuentes (de tres a cuatro al año) pueden estar en riesgo de desarrollar efectos secundarios sistémicos. Por ello se debe: monitorizar la tensión arterial y la glucemia, controlar la mineralización ósea (densitometría), monitorizar el crecimiento y vigilar la posible aparición de cataratas subcapsulares.

INMUNOTERAPIA

En el tratamiento de niños y adolescentes con asma de etiología alérgica se debe considerar el empleo de la inmunoterapia siempre que se utilicen extractos estandarizados biológicamente y los pacientes estén bien seleccionados. Este tratamiento ha mostrado un efecto beneficioso reduciendo los síntomas, la medicación de alivio y de fondo y la hiperrespuesta bronquial (tanto específica como inespecífica)²³.

Además, la inmunoterapia puede prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y de progreso a asma en niños con rinitis alérgica²⁴.

La inmunoterapia es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento (escalones terapéuticos 2-4), siempre que haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aereoalérgenos comunes que sea clínicamente relevante (nivel de evidencia A)^{25,26}.

EXPLICACIÓN DE LOS ESTÁNDARES

Pautas de tratamiento para el control del asma

Las guías actualmente vigentes ofrecen una orientación del tratamiento farmacológico de fondo siguiendo una estrategia de escalonamiento, no siempre coincidente, para ajustarlo a la situación clínica del paciente y conseguir el mejor control de los síntomas y función pulmonar compatible con una óptima calidad de vida, a expensas de mínimos (o ausentes, si es posible) efectos secundarios y contando con las expectativas del paciente^{1,2,4}.

Existen algunas diferencias en las recomendaciones de las GPC en cuanto al número de niveles, umbrales que definen los niveles, fármacos a utilizar en cada nivel y su gravedad (Tabla 4).

Como aún no existe la posibilidad de elegir un tratamiento individual basado en los criterios específicos del paciente (farmacogenética), la elección del tratamiento farmacológico debe hacerse en base a la evidencia clínica disponible².

Como no responden por igual los síntomas, el riesgo de exacerbaciones o la función pulmonar a los distintos fármacos, el pediatra debe ajustar individualmente, conociendo las características de cada paciente, las indicaciones generales que se exponen a continuación.

Escalón 1. Asma leve intermitente

La evidencia existente sobre la seguridad de un tratamiento solo con BAC es insuficiente. Se observa una inflamación de las vías aéreas incluso en pacientes con síntomas de asma infrecuentes o de inicio reciente. Faltan estudios sobre el uso de corticoides inhalados en estas poblaciones¹.

Los β_2 agonistas inhalados de acción rápida se administrarán a demanda y no según una pauta prefijada^{1,3,4}.

Escalón 2. Introducción de medicación controladora Elección del medicamento controlador

Los CI mejoran los síntomas, la función pulmonar y previenen las exacerbaciones de asma con un perfil aceptable de seguridad. Disminuyen el descenso de la FP relacionado con las exacerbaciones graves de asma¹.

Los ARLT, cuando se comparan con los CI, son menos eficaces en el mantenimiento de la FP y en el control de los síntomas y exacerbaciones del asma⁶.

El montelukast en niños de 2 a 14 años con asma leve persistente produce una modesta mejoría frente a placebo en las siguientes variables: disminución de las puntuaciones de los síntomas de asma, el empleo de β_2 agonistas de acción corta, y número de días sin síntomas de asma^{1,2,5}.

Tabla 4. Tratamiento farmacológico del asma en niños mayores de cinco años, según el nivel de control y la guía de práctica clínica consultada

Referencia bibliográfica	PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5	PASO 6
Clasificación	Intermitente/episódica ocasional	Persistente leve/episódica frecuente	Persistente moderada		Persistente grave	
	Educación-Plan de acción escrito Control medioambiental. Manejo de las comorbilidades Bajar-----Valorar el control del asma-----Subir β2 agonistas de acción corta a demanda					
ICSI ⁷ 2008		Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media asociados a BAL	Corticoides inhalados a dosis altas o los asociados a BAL	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a BAL y a corticoides orales
		Montelukast		Corticoides inhalados a dosis media asociados a montelukast		Corticoides inhalados a dosis alta asociados a montelukast
Michigan ⁹ 2012	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis baja asociados a BAL o Montelukast	Corticoides inhalados a dosis media asociados a BAL	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a BAL	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a BAL y a corticoides orales
		Montelukast o nedocromil o teofilina	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media asociados a montelukast o teofilina	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a montelukast o teofilina	Corticoides inhalados a dosis alta asociados a montelukast o a teofilina y a corticoides orales
SIGN ³ 2014		Corticoides inhalados a dosis baja Montelukast si no pueden ser usados los corticoides inhalados	BAL: si la respuesta es insuficiente, aumentar CI; si no hay respuesta con BAL, quitarlos y ensayar CI a dosis media asociados a montelukast o teofilina	Subir la dosis de corticoides inhalados hasta 800 µg/día	Agregar corticoides orales	
GINA ² 2015*		Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis baja asociados a BAL	Corticoides inhalados a dosis media o alta asociados a BAL	Tratamiento anti-IgE: omalizumab	
	Considerar dosis bajas de CI	Montelukast Dosis bajas de teofilina*	Dosis medias/altas de CI Dosis bajas de CI + LTRA (o + teofilina)*	Agregar montelukast (o + teofilina*)	Añadir corticoides orales a dosis baja	
Expert panel ⁸ 2007	No precisa tratamiento	Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis baja asociados a BAL	Corticoides inhalados a dosis media o alta asociados a BAL	Agregar corticoides orales	
		Montelukast	Corticoides inhalados a dosis media			
Consenso ⁵		Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media + BAL	Corticoides inhalados a dosis alta + BAL	Añadir corticoide oral omalizumab
		Montelukast	Corticoides inhalados a dosis baja + BAL Corticoides inhalados a dosis baja + Montelukast	Corticoides inhalados a dosis media + montelukast	Añadir montelukast, metilxantinas	
GEMA 2015		Corticoides inhalados a dosis baja	Corticoides inhalados a dosis media	Corticoides inhalados a dosis media + BAL	Corticoides inhalados a dosis alta + BAL	Corticoide oral Omalizumab
		Montelukast	Corticoides inhalados a dosis baja + BAL Corticoides inhalados a dosis baja + montelukast	Corticoides inhalados a dosis media + montelukast	Añadir montelukast o teofilina	
		Considerar inmunoterapia.				

* En los niños de 6-11 años no se recomienda el uso de teofilina.

Según una revisión sistemática⁷, la utilización de ARLT se asocia con un aumento del riesgo en un 51% de sufrir una exacerbación que requiera tratamiento con un corticoide sistémico, una tasa de hospitalizaciones tres veces mayor y una tasa de abandonos por falta de control del asma dos veces mayor en comparación con el uso de CI. Los autores concluyen que en niños y adultos con asma leve a moderado persistente los ARLT son menos efectivos para prevenir la aparición de exacerbaciones y alcanzar el control.

Tratamiento intermitente del asma

Una revisión sistemática de calidad alta⁹ compara la eficacia del tratamiento con CI intermitente frente a diario en preescolares, niños y adultos con asma leve persistente; incluye seis ECA, de los cuales dos son en preescolares y dos en niños mayores de cinco años (N:401). Los resultados globales muestran que en los dos tipos de tratamiento no existen diferencias en el uso de corticoides orales, ni en la tasa de acontecimientos graves adversos para la salud. El tratamiento continuo se mostró superior al intermitente en varios indicadores de la función pulmonar (PEF matutino), de la inflamación de las vías aéreas (FeNO), control del asma y uso de tratamiento de rescate. Ambos tratamientos parecen seguros pero se observa una disminución modesta del crecimiento en el grupo que recibe beclometasona o budesonida a diario.

Esta práctica, aunque atractiva para médicos y pacientes, carece en la actualidad de evidencias suficientes que la soporten. Son necesarios estudios mayores que evalúen la eficacia del tratamiento intermitente en niños con una muestra y duración suficientes para observar efectos sobre el control de los síntomas, la función pulmonar y el crecimiento.

El uso intermitente de montelukast en los episodios de sibilancias por infecciones respiratorias de etiología viral no aporta beneficios en cuanto a disminución de los síntomas o necesidad de corticoide oral¹⁰.

Momento de introducción de los CI

El umbral exacto para introducir los CI no se conoce y las recomendaciones de la distintas GPC no son uniformes, pero el tratamiento de control diario regular debe iniciarse lo más rápido posible tras el diagnóstico de asma puesto que la evidencia disponible sugiere que:

- Un inicio temprano de un tratamiento con dosis bajas de CI en los pacientes con asma conduce a una mejoría de la FP superior a la obtenida si los síntomas han estado presentes durante más de 2-4 años¹¹.

- Los pacientes que no reciben CI y sufren una exacerbación grave presentan una disminución de la FP a largo plazo superior a los que han iniciado ya un tratamiento con CI¹².
- Diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento en el asma leve persistente reduce las reagudizaciones graves, mejora el control de los síntomas y mejora la FP a largo plazo⁵.

Dosis inicial de corticoides inhalados

En el asma leve a moderada no hay ventajas en comenzar el tratamiento de control con dosis altas de corticoides inhalados en comparación con dosis bajas⁵.

Frecuencia de dosis de corticoides inhalados

En todas las edades, los corticoides inhalados se darán inicialmente dos veces al día. Una vez conseguido el control se puede valorar la administración de la dosis total diaria en una sola toma^{1,4,5}.

Seguridad de los corticoides inhalados

Todos los corticoides inhalados presentan efectos adversos sistémicos relacionados con la dosis. La curva dosis-efectos secundarios es lineal, mientras que la curva dosis respuesta tiene forma exponencial con gran respuesta a baja dosis y escasa respuesta adicional a dosis mayores. Estos efectos pueden minimizarse empleando las dosis más bajas posibles que consigan un control óptimo del asma y la mejor calidad de vida¹⁵. Todas las guías^{1,2,4} apoyan la introducción de terapia combinada, teniendo en cuenta los efectos sistémicos indeseables de los corticoides a dosis alta, para minimizar estos.

Escalón 3. Adición de medicación controladora (terapia combinada)

Cuando se introduce terapia combinada la duración del ensayo dependerá del resultado deseado. Así cuando deseamos prevenir despertares nocturnos, el ensayo debe durar días o semanas, mientras que prevenir exacerbaciones o disminuir corticoides orales puede requerir un ensayo más largo de semanas o meses⁴. Si no hay respuesta debe interrumpirse el tratamiento introducido junto a los corticoides.

Criterio para introducir terapia combinada y elección de terapia combinada, según edades

No está establecida la dosis exacta de corticoides inhalados para considerar la introducción de terapia combinada, de 200 a 400 μg ^{1,4}, y no hay unanimidad sobre la estrategia a seguir en

este escalón de tratamiento, la guía BTS⁴ recomienda la utilización de BAL como terapia añadida en niños mayores de cinco años. Sin embargo, la guía GINA en su actualización del 2015 y la guía de la Canadian Thoracic Society¹⁶ recomiendan doblar la dosis de corticoides hasta dosis media o alta antes de añadir BAL o ARLT al tratamiento con CI en niños mayores de cuatro años.

Un metaanálisis de la revisión Cochrane¹⁷ concluye que en los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias de leve a moderada que no han recibido esteroides, el inicio de los corticoesteroides inhalados en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada no disminuye significativamente la tasa de exacerbaciones más que el logrado con los corticoesteroides inhalados solos; sí mejora la función pulmonar y los días libres de síntomas, pero no disminuye el uso de agonistas β_2 de rescate comparado con los esteroides inhalados solos. Ambas opciones parecen seguras. Actualmente, las pruebas no son suficientes para recomendar el uso del tratamiento combinado en lugar de corticoides solos, como tratamiento de primera línea.

La evidencia derivada de tres revisiones sistemáticas¹⁷⁻¹⁹ indica que los BAL no son inferiores como terapia añadida comparados con dosis medias de CI. Mejoran la FP medida por el PEF diurno, pero parece que no disminuyen el número de exacerbaciones, aunque para esta última variable la evidencia es muy baja.

Una actualización de la revisión Cochrane sobre la eficacia y seguridad de los antileucotrienos como terapia añadida en niños y adolescentes con asma no controlado a pesar de tratamiento de mantenimiento con CI²⁰. Concluye que añadir antileucotrienos al tratamiento con CI versus utilizar una dosis de CI igual o superior no reduce de forma significativa el uso de corticoide oral o las hospitalizaciones. Por ello, los autores consideran que los antileucotrienos no son una opción eficaz y segura como terapia añadida en niños y adolescentes con asma leve o moderada.

Solo un estudio en niños²¹ compara las tres estrategias: añadir BAL a los CI, doblar CI y añadir ARLT al CI; y sugiere, analizando una variable compuesta de resultado, que no todos los niños responden igual y que se deberían probar distintas alternativas. No hay evidencia suficiente como para posicionar esta pauta en el escalón 3 de tratamiento.

Combinación de medicamentos en un solo dispositivo de inhalación

Se obtiene igual efecto en el asma dando el corticoide y el β_2 adrenérgico de acción prolongada en un mismo dispositivo que en dos dispositivos separados, pero a efectos de cumplimiento la primera opción es superior⁴.

Escalón 4. Control escaso con dosis medias de corticoides inhalados + terapia combinada: adición de un cuarto fármaco

Todo lo que se dice en este estándar solo proviene de opiniones de expertos^{1,2,4} y de momento no hay ensayos controlados que orienten a la mejor opción. La lógica indica que si un ensayo de aumento de medicación es ineficaz, interrumpirlo (en el caso de haber incrementado la dosis de corticoides inhalados, reducir hasta la dosis inicial).

Escalón 5. Empleo frecuente o continuo de corticoides orales

Todo lo que se dice en este estándar solo proviene de opiniones de expertos¹⁻³, en relación a menores de 12 años, pero hay trabajos que avalan en mayores de 12 años que se puede conseguir disminuir los corticoides orales mantenidos que toma un paciente, administrando corticoides inhalados a dosis de hasta 2000 μg de budesonida equivalente⁴.

Descenso en la escala terapéutica

Este estándar se basa también en opiniones de expertos¹⁻³, pues tampoco hay ensayos clínicos que indiquen como debe realizarse el descenso de la medicación en la escala terapéutica.

El descenso de la medicación debería ser valorado por el pediatra responsable del paciente, de acuerdo con la respuesta obtenida en los síntomas o la función pulmonar, que pueden ser monitorizados más fácilmente por el pediatra de Atención Primaria en sus revisiones periódicas.

SEGURIDAD

Seguridad de los antileucotrienos

Bisgaard publicó una revisión de estudios realizados desde 1995 a 2004 que valoran 2751 niños de 6 meses a 14 años tratados con montelukast por asma o rinitis, encontrando que el fármaco fue bien tolerado. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha emitido una nota comunicando la aparición de eventos neuropsiquiátricos en pacientes en tratamiento con montelukast, zafirlukast o zileuton^{27,28}.

Estudios de posmarketing de estos fármacos han puesto de manifiesto su asociación a casos de agitación, agresividad, ansiedad, temblor, insomnio y otros problemas del sueño, alucinaciones, depresión, irritabilidad, ideas y comportamiento suicida. En la citada nota, la FDA insta a los laboratorios fabricantes a incluir estas advertencias en la información que ofrecen sobre

sus productos y, por otro lado, informa a los profesionales sanitarios que tengan en cuenta la posible aparición de estos eventos. En Canadá, tras la publicación de la nota de la FDA, se han comunicado 42 casos, 26 de los cuales eran menores de 18 años.

Seguridad de los broncodilatadores de acción prolongada²⁹

Los riesgos observados en monoterapia con BAL han servido para aceptar de forma generalizada la recomendación de no utilizar dichos fármacos en monoterapia, tanto en niños como en adulto. Por otro lado, aún no se ha aclarado cuál es la seguridad a largo plazo de la terapia combinada BAL/CI⁵. Una revisión con metaanálisis²² de estudios realizados en niños con asma concluye que la seguridad en términos de **mortalidad** de la terapia de combinación con formoterol o salmeterol en niños sigue siendo incierta. Por lo que en esta revisión se sugiere esperar a los resultados de nuevos estudios en marcha para clarificar los riesgos de la terapia combinada en niños y adolescentes con asma.

A pesar de todo lo expuesto, en los últimos años la prescripción de asociaciones de CI/BAL ha sufrido un marcado incremento de uso, básicamente porque se están empleando en situaciones donde lo indicado es un CI en monoterapia.

Efectos secundarios

Para un completo conocimiento de las características de los productos (indicaciones, efectos secundarios, seguridad, etc.) recomendamos la lectura de sus fichas técnicas, disponible en la página web Agemed.es.

- Crecimiento. Los CI pueden influir en la disminución del crecimiento de forma temporal, dosis-dependiente y con mayor susceptibilidad en niños de cuatro a diez años.
- Densidad mineral ósea. En estudios de dos a cinco años de duración no se ha encontrado una relación significativa entre el empleo de CI y menor densidad mineral ósea. Los corticoides sistémicos incrementan el riesgo de fracturas; el uso de CI reduce la necesidad de tratamientos sistémicos.
- Candidiasis, disfonía, erosión dental (asociada a la reducción del pH oral producida por los β_2 agonistas).

Estos efectos secundarios son menores y se reducen con el uso de una cámara de inhalación, del cepillado dental y el enjuague oral tras su administración. La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), para disminuir los efectos secundarios, recomienda que las prescripciones no deben contradecir las recomendaciones autorizadas de comercialización de cada producto.

Coste-efectividad

No existen en España estudios exhaustivos de coste-efectividad de las diferentes opciones terapéuticas; puede encontrarse una valoración de este aspecto en la guía NICE. Se recomienda que ante opciones terapéuticas de similar eficacia se opte por la más económica.

¿Cuándo derivar a Atención Especializada?

La derivación a atención especializada depende de la formación del pediatra de Atención Primaria, de los recursos disponibles para el manejo de sus pacientes con asma y de la evolución del paciente.

Los pacientes con asma de difícil control, a pesar de haber sido diagnosticados y tratados correctamente, una vez valoradas las posibles comorbilidades que puedan estar implicadas en un mal control, aquellos que requieren corticoides orales con frecuencia, han requerido hospitalización y los pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamiento con omalizumab deben ser derivados a la consulta de Neumología Pediátrica.

Los pacientes que tengan un asma alérgica y puedan ser candidatos a la administración de inmunoterapia deberán ser derivados a la consulta de alergia pediátrica.

CONCLUSIONES

- El tratamiento de elección se basará, al inicio, en la gravedad del asma y posteriormente en el nivel del grado de control.
- La supervisión continua del control de los síntomas es un componente clave en el manejo del asma, ayuda a asegurar que se cumplan los objetivos del tratamiento y a realizar los ajustes necesarios. Sin embargo, una de las dificultades es que tanto los pacientes como los médicos tienden a subestimar la gravedad de los síntomas o a sobreestimar el nivel de control de la enfermedad de los pacientes.
- La aplicación práctica de las recomendaciones expuestas por los pediatras de Atención Primaria es crucial para reducir al mínimo la incidencia de asma no controlado, ya que nuestro conocimiento de la enfermedad y la disponibilidad de medicamentos eficaces lo hacen posible.
- Resaltamos la importancia de facilitar al niño con asma y a su familia un plan de acción por escrito.
- En la mayor parte de los niños con asma el tratamiento de elección es un CI a dosis bajas-medias en monoterapia.
- Los CI a dosis bajas-medias son más eficaces que los ARLT.

- El empleo de un BAL asociado al CI debe restringirse a los escalones de mayor gravedad del asma en los niños mayores de cuatro años si no existiera buen control con el CI en monoterapia.
- En la actualidad no puede recomendarse el uso de la asociación formoterol/budesonida como tratamiento de mantenimiento y rescate (SMART) en menores de 18 años.
- Salbutamol y terbutalina son los medicamentos de elección para el asma inducida por ejercicio.
- Bajar la medicación tras alcanzar un buen control del asma sigue sin tener unas pautas bien definidas; se recomienda disminuir la dosis paulatinamente tras un buen control mantenido al menos de dos a tres meses, intentando llegar a la mínima medicación que garantice el control óptimo del paciente.
- Uno de los criterios de calidad de la prescripción es que esta no contradiga lo indicado en las fichas técnicas autorizadas de los productos comercializados.
- Otros aspectos, como la educación para el autocontrol del asma, son imprescindibles e inseparables del tratamiento adecuado del niño con asma, pero exceden el objetivo de esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global strategy for asthma management and prevention GINA. En: Ginasthma.org [en línea] [consultado el 17/06/2015]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/documents/4>
2. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. En: Nacional Heart, Lung, and Blood Institute [en línea] [consultado el 17/06/2015]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines>
3. Quality standard for asthma. En: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [en línea] [consultado el 17/06/2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/Q525/chapter/introduction-and-overview>
4. British Guideline on the management of asthma. En: British Thoracic Society (BTS) [en línea] [consultado el 17/06/2015]. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/bts-sign-guideline-on-the-management-of-asthma/>
5. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. En: Osakidetza/Servicio Vasco de Salud [en línea] [consultado el 17/06/2015]. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf
6. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild – moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010;95:365-70.
7. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;5:CD002314.
8. Boluyt N, Rottier B, de Jongste J, Riemsma R, Vrijlandt E, Brand P. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics*. 2012;130:e658-68
9. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD009611.
10. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:1127-35.
11. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan W C, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1167-74.
12. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tam WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:19-24.
13. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
14. Devulapalli CS, Carlsen KCL, Holand G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinkel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax*. 2008;63:8-13.
15. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 17;7:CD009471.
16. Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Liciskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J*. 2012;19:e81-8.
17. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007949.
18. Ducharme Francine M, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD005533.
19. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β_2 -agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*. 2012;130:e650-7.
20. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD009585.

21. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA; Childhood asthma research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med*. 2010;362:975-85
22. Cates CJ, Stovold E, Wieland S, Oleszczuk M, Thomson D, Becker L. The Cochrane Library and safety of regular long-acting beta2-agonists in children with asthma: an overview of reviews. *Evid Based Child Health*. 2012;7:1798-806.
23. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD001186.
24. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96:91-100.
25. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. En: Gemasma.com [en línea] [consultado el 18/06/2015]. Disponible en: <http://www.gemasma.com/>
26. Proceso Asistencial Integrado Asma Infantil y del Adulto. En: Consejería de Igualdad, salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía [en línea] [consultado el 18/06/2015]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/asma_v3?perfil=org
27. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:568-79.
28. Montelukast (Singulair): suicidality and other psychiatric adverse reactions. En: Canadian Adverse Reaction Newsletter [en línea] [consultado el 18/06/2015]. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n3-eng.pdf
29. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006923.
30. Information for Healthcare Professionals - Salmeterol xinafoate (marketed as Serevent Diskus). En: Food and Drugs Administration. Alert for Healthcare Professionals [en línea] [consultado el 18/06/2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationfortientsandproviders/ucm162673.htm>
31. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006924.
32. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodríguez 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;22:9-19.
33. 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;84:467-72.