

CONFERENCIA

MANEJANDO EL ASMA: ¿ALGO DE NUEVO?

E. González Pérez-Yarza

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del asma ha aumentado considerablemente durante las últimas décadas y este aumento se ha observado a expensas de niños entre 1-14 años de edad¹. También se han incrementado las hospitalizaciones, sin haberse producido cambios en los criterios de hospitalización o de readmisión, fundamentalmente a expensas de los niños más pequeños². La paradoja es que durante estos años ha aumentado la prevalencia y la morbilidad por asma, años donde han ocurrido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos, en el manejo de los fármacos, en la aparición de nuevas drogas, junto con un amplio desarrollo de protocolos de consenso y de programas de educación

El asma tiene aspectos fisiológicos y patológicos característicos³. Los episodios recurrentes de obstrucción de la vía respiratoria distal (reversibles espontáneamente o con medicación) y la hiperrespuesta bronquial que produce obstrucción de la vía de conducción aérea ante estímulos que no provocan dicho efecto en la población no asmática, son características del asma. La inflamación crónica eosinofílica, que está presente incluso en los casos de asma episódica⁴, es el hallazgo patológico característico.

GENOMA Y ASMA

El asma es una enfermedad compleja definida por la interacción entre factores genéticos y factores

medio-ambientales, cuya expresa es una enfermedad con fenotipos diversos⁵.

Diversos estudios genéticos han identificado múltiples regiones cromosómicas que contienen genes relacionados con el asma. Hay evidencias suficientes de enlace con asma en los cromosomas 6, 5, 16, 11, 12, 13, 14, 7, 20 y 10, en ese orden desde la más fuerte a la más débil⁶.

PREVALENCIA DEL ASMA

Cuando se han comparado diversos estudios de prevalencia del asma, como son los realizados en adultos en el ámbito ECHRS (*European Community Respiratory Health Survey*)⁷ y los llevados a cabo en niños por el ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*)⁸, se ha avanzado en el conocimiento de la prevalencia y etiología del asma. De estos y de otros estudios, se puede señalar que la prevalencia de asma está en aumento; hay más asma en los países occidentales y menos en los más desarrollados; el asma es más prevalente en los países de lengua inglesa; la prevalencia aumenta en los países en desarrollo cuando adquieren hábitos de vida occidentales o cuando las comunidades rurales se hacen urbanas; y la prevalencia de otras enfermedades alérgicas también está en ascenso en todo el mundo⁹.

¿Qué factores condicionan el aumento del asma en el mundo y las variaciones observadas en la prevalencia? Es evidente que los factores de riesgo reconocidos como más importantes para desarrollar asma¹⁰ no explican el incremento y la dispersión en la prevalencia:

— La polución atmosférica (con especial referencia a las partículas en suspensión y al SO₂) no es un factor mayor de riesgo para desarrollar asma:

Correspondencia:

Eduardo González Pérez-Yarza
Unidad de Neumología Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital Donostia
Paseo del Doctor Beguiristáin, s/n
24014 San Sebastián, Guipúzcoa

países muy contaminados, como China y el este europeo, tienen prevalencias de asma muy inferiores a países con muy bajos niveles de contaminación atmosférica (oeste europeo, EEUU, Australia, Nueva Zelanda). Tampoco el tabaquismo explica las diferencias regionales observadas en la prevalencia de asma. Áreas geográficas con consumo de tabaco muy alto tienen prevalencias bajas de asma¹¹.

- La sensibilización alérgica a ácaros y la occidentalización en los estilos de vida tampoco explican los diferentes patrones en la prevalencia del asma. Regiones con niveles domiciliarios de alérgenos y poblaciones con sensibilizaciones cutáneas a aeroalérgenos muy similares, tienen prevalencias muy dispares de asma^{12,13}.

Reconocida esta falta de asociación entre los factores de riesgo y la prevalencia del asma, las investigaciones se han dirigido a detectar factores permisivos de la susceptibilidad de la sensibilización con independencia de la sensibilización alérgica. Las familias de tamaño pequeño tienen mayor riesgo para desarrollar asma¹⁴ que las familias numerosas. Se piensa que en familias de corta fratria el riesgo de enfermedades infecciosas en el lactante es menor, motivo que haría incrementar las enfermedades atópicas en edades posteriores. Esta hipótesis se apoya en las observaciones que muestran que las infecciones regulan a la baja la producción de IgE¹⁵, razón que explicaría el efecto protector sobre la atopia de la infección por sarampión en Guinea-Bissau¹⁶, de la respuesta tuberculínica positiva en Japón¹⁷ y de la infección por hepatitis A en Italia¹⁸. También es posible que las vacunas en el niño contribuyan a desarrollar asma y atopia, bien por disminuir las infecciones, bien por inducir respuestas IgE¹⁹.

Como se observa es compleja la respuesta a la pregunta ¿por qué aumenta la prevalencia?. El desarrollo del sistema inmunitario en los primeros meses de la vida con la persistencia de la respuesta Th2, los factores genéticos y ambientales, las infecciones víricas y bacterianas en los primeros años de la vida, son factores que contribuyen al real aumento en la frecuencia de asma y al importante desafío que ha tenido lugar para la ciencia y para la salud²⁰.

LIMITACIÓN DEL FLUJO AÉREO INTRA-PULMONAR

El estudio de la función pulmonar en niños no puede circunscribirse al flujo espiratorio máximo (FEM). El FEM tiene poca concordancia con los síntomas, el FEV₁ y la HRB²¹. El estudio de la función pulmonar debe realizarse mediante espirometría forzada, siguiendo las normativas ATS/ERS. Se dispone de valores de normalidad en población española²². Las variables validadas por su reproducibilidad y variabilidad son el FEV₁ y la FVC. Los flujos espiratorios forzados parciales (FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}, FEF_{25-75%}, FEF_{75-85%}) deben ser observados en niños con especial atención, debido a la dificultad en conseguir tiempos espiratorios superiores a tres segundos.

Para la prueba de broncodilatación se administran 0,4 mg de salbutamol con cartucho presurizado y con cámara espaciadora. La mejor forma de expresar la respuesta broncodilatadora es el cambio del FEV₁ en porcentaje respecto al valor teórico, ya que no depende de la edad, de la talla ni del calibre bronquial²³. Si la respuesta broncodilatadora excede el percentil-95 de la variabilidad en población normal espontánea, se considera como prueba de broncodilatación positiva. Así se han obtenido el punto de corte en el 8,55% sobre el valor teórico²⁴. Por tanto, la recomendación actual para considerar positiva la prueba de broncodilatación sería que el FEV₁ post-broncodilatación debe aumentar como mínimo un 9% sobre el FEV₁ teórico del niño.

LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

La HRB se define como una respuesta exagerada a un estímulo broncoconstrictor y se considera un perfil característico del asma. Durante los últimos años se han señalado dos aspectos fundamentales de la HRB: la asociación con la IgE sérica y con la inflamación de la vía aérea, y su condición de proceso ligado a la herencia. Respecto al primer aspecto, existe una íntima relación entre HRB, alergia e inflamación de la vía aérea en niños asmáticos²⁵ y entre HRB e IgE en niños sin síntomas de atopia ni de asma²⁶, lo que refuerza la interrelación entre ambas condiciones y su posible nexo genético.

En este sentido, se ha comunicado que la HRB precede al asma y constituye un factor de riesgo para desarrollar asma²⁷. La predisposición genética a la HRB se constata cuando se estudian gemelos monozigóticos frente a gemelos dizigóticos²⁸. La hiperrespuesta bronquial al carbacol parece heredarse como un rasgo autosómico dominante²⁹. La distribución bimodal de la respuesta a la metacolina (MCh) no está controlada por un gen único³⁰.

La medida HRB en el niño comparte las dificultades técnicas del adulto, además de otras específicas. La principal dificultad para el estudio de la HRB en el niño es el crecimiento y el desarrollo del sistema respiratorio y el tamaño pulmonar, variable de difícil control. La HRB es frecuente en el lactante sano y disminuye según aumenta la edad del niño. Este fenómeno podría explicarse como una inadecuación de la relación dosis/tamaño de la vía aérea: a igual cantidad de fármaco, una vía aérea menor recibiría una dosis mayor. El patrón respiratorio, que es edad-dependiente, también influye de modo importante el depósito del aerosol en la vía aérea. Estos dos aspectos, tamaño pulmonar y patrón respiratorio, tan determinantes para el estudio de la HRB, han inducido algunos autores a afirmar que mientras no exista metodología que corrija o controle el tamaño pulmonar, las técnicas actuales no son válidas en niños³¹. Por el contrario, otros investigadores afirman la validez de las pruebas de broncoprovocación en niños de cinco o más años³².

En la práctica clínica, el tratamiento farmacológico del asma se basa en la historia clínica y en la función pulmonar. La medida de la respuesta bronquial frente a estímulos broncoconstrictores no forma parte del árbol de decisiones habitual para el manejo del paciente asmático. Sin embargo, hay estudios en adultos que muestran que el control de la enfermedad asmática es mejor cuando la medida de la HRB forma parte de dicho protocolo³³, disminuyendo las reagudizaciones, mejorando la función pulmonar y evitando la remodelación de la vía aérea. Si estos resultados se confirman en posteriores estudios, habrían que incluir la rutina del estudio de la HRB en lactantes y niños.

Desgraciadamente, la medida de la HRB en niños pequeños tiene limitaciones evidentes, como son la falta de métodos estandarizados, la ausencia de

valores de normalidad y la dificultad de realizar estudios de función pulmonar en lactantes y pre-escolares.

FARMACOTERAPIA DEL ASMA

El arsenal terapéutico actual más adecuado para controlar el asma en la gran mayoría de los casos, son los β_2 -agonistas adrenérgicos de corta (fármacos de alivio o rescate) y los β_2 -agonistas adrenérgicos de larga acción y esteroides inhalados, como fármacos modificadores de la enfermedad. Los antagonistas y los inhibidores de la síntesis de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton)³⁴ y los anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)³⁵, no aportan ventajas alternativas o adicionales de suficiente relevancia^{36,37,38}.

El objetivo inmediato en el manejo del niño asmático es, de entrada, estabilizar el asma. Para estabilizar el cuadro clínico se utilizan β_2 -agonistas adrenérgicos inhalados exclusivamente si se trata de una reagudización leve y asociados a esteroides orales (prednisona oral, dosis de 0,8 mg/día, en dosis única matutina, durante 5-7 días) si se trata de reagudizaciones moderadas o graves. La medicación β_2 -agonista adrenérgica se administra fundamentalmente con cartucho presurizado y cámara espaciadora y, excepcionalmente, bajo nebulizador de chorro o ultrasónico (en niños no-colaboradores). Las dosis son variables, teniendo en cuenta que el pico de máxima acción se sitúa 2-3 minutos después de la inhalación: desde nebulización continua en crisis muy grave, a dosis cada 4-6 horas en crisis leve-moderada.

El manejo farmacológico del niño asmático ha consistido en introducir de forma precoz los fármacos antiinflamatorios (esteroides inhalados) en todos los casos (a excepción del asma episódica ocasional), en monoterapia o en terapia combinada (asociados a los β_2 -agonistas adrenérgicos de larga acción) en los casos de asma persistente moderada o grave³⁹.

En el asma episódica frecuente está indicada la monoterapia con esteroides a dosis bajas (fluticasona 100 mcg/12h, budesonida 200 mcg/12 h) y la terapia combinada con esteroides inhalados a dosis bajas⁴⁰. En el asma persistente moderada, el tratamiento recomendado es la terapia combinada con esteroides a dosis media (fluticasona 250 mg/12 h, bude-

sonida 400 mcg/24 h) y β_2 -agonistas adrenérgicos de larga duración (salmeterol, formoterol). En asma persistente grave, la indicación es terapia combinada con esteroides inhalados a dosis altas (fluticasona 500 mcg/12 h, budesonida 800 mcg/12 h), junto con β_2 -agonistas adrenérgicos de larga duración.

Estabilizado el asma, se realizan revisiones periódicas valorando la clínica, la función pulmonar mediante espirometría forzada, la cumplimentación, el consumo de β_2 -agonistas adrenérgicos de corta acción y la técnica de inhalación. Si hay ausencia de clínica y la función pulmonar es normal (FEV_1 , FEF_{25-75} normales) se desciende el tratamiento farmacológico por escalones, cada 3-4 meses, hasta lograr un control total⁴¹ del asma sin fármacos o con la dosis mínima eficaz de los mismos.

Respecto a la seguridad de los fármacos utilizados en el tratamiento del asma infantil, todos ellos tienen perfiles de seguridad adecuados cuando se utilizan dosis y con sistemas de dispensación correctos. Se acepta que las dosis de seguridad de los esteroides inhalados a largo plazo⁴² son 200 mcg/día para fluticasona y 400 mcg/día para budesonida. Por debajo de estas dosis, los efectos indeseables sobre el crecimiento son excepcionales. Cuando se precisen dosis mayores de esteroides inhalados⁴³, la opción mejor es la terapia combinada (asociar β_2 -agonistas adrenérgicos de larga acción, en vez de aumentar las dosis de esteroides inhalados).

Por último, señalar que tres estudios abiertos han evaluado la terapia combinada con formoterol/budesonida en dosis fijas y en dosis ajustables a los síntomas^{44,45,46}, así como un reciente estudio dobleciego⁴⁷. En el asma persistente, el régimen de dosis fijas (salmeterol/fluticasona) se muestra más efectivo en prevenir los síntomas y en reducir las agudizaciones, que el régimen de dosis ajustables (formoterol/budesonida)⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888-94.
2. Robertson CF, Sennhauser FH, Mallol J. The change in prevalence and severity of asthma in developed and developing countries. *Bailliere's Clinical Pediatrics, Asthma* 1995; 3:235-75.
3. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel. Report 2: Clinical practice guidelines: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institutes; July 1997. NIH Publication No. 98-4051.
4. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:403-9.
5. Tellería Orriols JJ. Estudio de genes candidatos. *An Esp Pediatr* 2000; 53 (Supl 3):5-10.
6. Collins A, Ennis S, Tapper W, Morton NE. Mapping oligogenes for atopy and asthma by meta-analysis. *Genet Molec Biology* 2000; 23:1-10.
7. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7:954-60.
8. Asher I, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8:483-91.
9. Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S466-72.
10. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:897-906.
11. Leung R, Ho P. Asthma, allergy, and atopy in three south-east Asian populations. *Thorax* 1994; 49:1205-1210.
12. Leung R, Ho P, Lam CW, Lai CK. Sensitization to inhaled allergens as a risk for asthma and allergic diseases in Chinese population. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:594-9.

13. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheezy and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350:85-90.
14. Rona RJ, Duran-Tauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:454-60.
15. Martínez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 1994; 49:1189-91.
16. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347:1792-96.
17. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-79.
18. Matricardi PM; Rosmini F, Ferrigno L, Nisina R, Rapicetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314:999-1003.
19. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St Georges I, et al. Is infant immunisation a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997; 8:678-80.
20. Martínez Gómez, FD. ¿Cómo se explica el aumento de la frecuencia del asma? *An Esp Pediatr* 2000; 53 (Supl 3):83-9.
21. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebijn KF, Dutch CNSLD Study Group. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54:103-7.
22. Morato Rodríguez M^aD, González Pérez-Yarza E, Empananza Knörr JI, Pérez Legorburu A, Aguirre Conde A, Delgado Rubio A. Valores espirométricos en niños sanos de un área urbana de la Comunidad Autónoma Vasca. *An Esp Pediatr* 1999; 51:17-21.
23. Waalkens HJ, Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Brand PL, Gerritsen J, Duiverman EJ, et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 1993; 6:645-51.
24. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42:487-90.
25. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relationship of bronchial responsiveness assessed by methacholine to serum IgE, lung function, symptoms, and diagnoses in 11-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:376-85.
26. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1067-71.
27. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:2-8.
28. König P, Godfrey S. Exercise-induced bronchial lability in monozygotic (identical) and dizygotic (nonidentical) twins. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:280-7.
29. Longo G, Strinati R, Poli F, Fumi F. Genetics factors in nonspecific bronchial hyperreactivity: an epidemiologic study. *Am J Dis Child* 1987; 141:331-4.
30. Townley RG, Bewtra A, Wilson AF, Hopp RJ, Elston RC, Nair N, et al. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:101-7.
31. Le Souëf PN. Can measurements of airways responsiveness be standardized in children? *Eur Respir J* 1993; 6:1085-7.
32. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Watt GD, Townley RG. Methacholine challenge studies in a selected pediatric population. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:994-8.

33. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, van Krieken JHJM, Vanderbroucke JP, Sterk PJ, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043-51.
34. Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, Knorr BA, Bratton DL. The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma. *Clin Ther* 2004; 26:1895-904.
35. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341:1966-73.
36. O'Connor RD, Stanforf R, Crim C, Yancey SW, Edwards L, Rickard KA, et al. Effect of fluticasone and salmeterol in a single device, fluticasone propionate, and montelukast on overall asthma control, exacerbations, and costs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:581-8.
37. Djakanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:583-93.
38. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004; 113:e308-12.
39. Stoloff S, Poinsett-Holmes K, Dorinsky PM. Combination therapy with inhaled long-acting β_2 -agonists and inhaled corticosteroids. A paradigm shift in asthma management. *Pharmacotherapy* 2002; 22:212-26.
40. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonida and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1392-7.
41. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836-44.
42. Jackson LD, Polygenis D, McIvor RA, Worthington I. Comparative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Can J Clin Pharmacol* 1999; 6:26-37.
43. McCown C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316:668-72.
44. Ställberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekström T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57:656-61.
45. FitzGerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonida/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10:427-34.
46. Aalbers R, Backer V, Kava TTK, Omenaas ER, Sandström T, Jorup C, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonida/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:225-40.
47. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmquist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:129-36.
48. FitzGerald JM, Boulet L-P, Follows R. CONCEPT: a double-blind, double-dummy comparison of seretide discus using a stable dosing regimen with symbicort turbuhaler using an adjustable maintenance dosing regimen in persistent asthma (in press).