

Avances en asma inducido por ejercicio. Aspectos diagnósticos y terapéuticos.

* López-Silvarrey Varela, F.J.; ** Legido Arce, J.C.; Ramos Álvarez, J.J.; *** Segovia Martínez, J.C.; *** Legido Díez, J.C.;

*Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Escuela Medicina de la Educación Física y el Deporte. Universidad Complutense de Madrid.

Centro de Salud Las Calesas. XI Área Sanitaria. Servicio Madrileño de Salud.

** Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte.

Escuela de Medicina de la Educación Física y el Deporte. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

Se define como asma inducido por ejercicio (AIE), toda alteración intermitente de las vías aéreas, acompañada de inflamación pulmonar que cursa con un descenso de los parámetros de flujo aéreo, y que provoca en el sujeto: pitos, opresión torácica, tos y/o disnea desencadenado por ejercicio” (1).

El asma inducido por ejercicio representa una de las patologías más frecuentes en la práctica deportiva. Su prevalencia es creciente en los últimos años por diferentes motivos.

En los últimos años asistimos a un incremento del asma genérico y de las alergias ambientales. Además la población está sometida de forma progresiva a mayores niveles de contaminación e irritantes respiratorios. En tercer lugar existe un notable aumento de la intensidad y volumen de los sistemas de entrenamiento. Por último cada día se realizan esfuerzos en la captación de este problema, que contribuyen a la reducción del infradiagnóstico, y elevan las tasas de diagnóstico de este problema.

Desde el punto de vista histórico, el AIE, fue descrito ya en la *Íliada* como “respiración entrecortada”, y en el *Corpus Hippocraticum* como un síntoma o entidad. En el Siglo II AC. Arateus definió una sensación de “ $\alpha\text{-}\eta\text{-}\iota\text{-}\epsilon$ = (jadeo)” y lo relacionó con el ejercicio: “Tras carrera o gimnasia respiración difícil” consi-

derándolo fruto del “Enfriamiento del espíritu”.

A partir de ahí se sucedieron diferentes aproximaciones a la fisiopatología, clínica e incluso tratamiento, pero fue en 1972, con motivo de los JJOO de Munich, cuando el mundo deportivo comenzó a ser consciente de este problema. Tras la final de los 400 metros libres el nadador que obtuvo el oro olímpico, fue descalificado por uso indebido de sustancias broncodilatadoras que podrían actuar como estimulantes.

Prevalencia

Aunque ya hemos apuntado algunas razones para el aumento de la prevalencia, esta gravita especialmente sobre grupos concretos.

En un estudio llevado a cabo con 232 deportistas de Middle and High School, y utilizando test de provocación con 2-6 minutos de ejercicio

en tapiz rodante y realizando espirometrías antes y después del esfuerzo (1, 10, 20, 30 minutos), se demostró (\Leftrightarrow FEV1.0>15%) una tasa de AIE cercana al 28%. Analizando la distribución por especialidades deportivas se apreciaron: Softball 33%, Basketball 29%, Football 27%, Fútbol, Golf, Baseball 25%, y Tenis, Atletismo pista/campo 15%.

Si analizamos los datos disponibles sobre la presencia de asmáticos en los equipos olímpicos de algunos países, que acudieron a los JJOO de verano de las últimas 2 décadas, apreciamos un significativo y sobre todo creciente porcentaje de deportistas que confesaban o aportaban pruebas de padecer esta dolencia (Tabla 1).

Analizando la distribución del AIE según los deportes practicados, en los JJOO de Atlanta 1996, se observó un mayor tasa de prevalencia en los deportes de resistencia, especialmente en ciclistas de ruta (50%), nadadores

JJOO	Equipo Olímpico	Porcentaje
Montreal 1976	Australia	9,7
Moscú 1980	Australia	8,5
Los Ángeles 1984	Australia	7,2
	USA	11,2
Seúl 1988	Australia	7,2
	USA	7,8
Barcelona 1992	España	4,4
Atlanta 1996	USA	20
Sydney 2000	USA	21
Atenas 2004	Olímpicos	

de larga distancia (29,6%), Remeros (25,3%) (3)

Para explicar la mayor prevalencia en los deportistas de fondo, se argumentaron diferentes razones o mecanismos(4). En primer lugar propuso que la hiperventilación, derivada del ejercicio intenso, agrede repetidamente a la mucosa respiratoria y provoca estimulación repetida de los mecanismos protectores de la mucosa, lesión, inflamación crónica y finalmente hiperreactividad bronquial. Por otro lado, el ejercicio intenso deprime el sistema inmunitario, aumenta la susceptibilidad del fondista a las infecciones, especialmente infecciones respiratorias agudas y la inflamación acaba causando la hiperreactividad bronquial. Finalmente la mayor exposición ambiental a la polución (SO3, O3, etc.) y al polen, acaba originando, igualmente, inflamación e hiperreactividad bronquial. Todo ello indujo al autor a acuñar y utilizar el término de “enfermedad profesional del deportista de fondo”.

La aparición de AIE en nadadores de élite se justifica por la inhalación de partículas de polen cuando el sujeto ventila a > 30 l/min., por la aspiración de partículas de agua, cuando entrena > 30 h/sem, y por la presencia de clorina gas, hipoclorito volatilizado y otros elementos clorados en el entorno del nadador, todos ellos irritantes de la mucosa respiratoria (5, 6).

Los deportistas de invierno, incluidos los que participan en los JJOO, muestran tasas elevadas de prevalencia de AIE.

En un clásico estudio, Larson demostró en su estudio con 42 esquiadores de fondo y 9 controles que el 33% de esquiadores mostraba HRB (PC20<P10 + 2 síntomas) mientras tan solo un 3% de los controles alcanzaba esos criterios. La cifra de esquiadores con HRB alcanzó el 55% si el criterio utilizado era (PC20<P10 + 2 síntomas ó Diagnóstico previo) (7).

En los JJOO de Nagano 1998, utilizando diferente metodología, se obtuvieron altas prevalencias de AIE.

Con una muestra de 153 esquiadores de fondo y 306 controles, uti-

lizando la historia clínica (diagnóstico previo y consumo de fármacos broncodilatadores), Weiler et al, detectaron un 22% de atletas del equipo americano que presentaban AIE. Su distribución por deportes afectó notablemente a los esquiadores de fondo, nórdico combinado y patinaje de velocidad (8).

Con la misma población estudiada, equipo olímpico JJOO invierno Magno 1998, pero utilizando test de provocación en campo, Wilber et al, diagnosticaron un 23% de AIE, con mayor prevalencia en las especialidades de fondo, salvo el triatlón, que no mostró ningún caso, sin duda por las condiciones climáticas favorables de la jornada en que se condujo el estudio (9).

Entre las causas que condicionan mayor prevalencia de asma entre deportistas de invierno, se barajan: el aire frío y seco, la altitud, el polen, y en el caso de los pabellones cubiertos de hielo, la elevada de concentración (> 3000 ppm) de NO y también de CO (10).

Concluyendo, podemos decir que, el AIE muestra una significativa prevalencia entre deportistas, afecta especialmente a deportes de resistencia, de invierno y natación, se presenta con más frecuencia entre mujeres y niños, y se correlaciona directamente con los mayores volúmenes e intensidades de entrenamiento.

Diagnóstico

El AIE, hasta no hace mucho tiempo, esta una patología infra-

diagnosticada. Por ello y por otras muchas razones, deberíamos realizar un esfuerzo en la captación, sospecha y diagnóstico cierto de la enfermedad. No en vano es una patología que mejora claramente con el tratamiento.

Los procedimientos habituales para el diagnóstico de AIE incluyen diferentes opciones.

Cuestionarios

En los estudios epidemiológicos y durante muchos años se utilizaron los cuestionarios, medio idóneo para captar y diagnosticar el problema. Ejemplos de ello son los utilizados por el ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (11), por el USOC (United States Olympic Committe) (12), que se basan fundamentalmente en averiguar: la presencia, entre los antecedentes personales, de factores de riesgo de AIE (AIE previo, Asma, Alergia, sinusitis, pólipos, desviación septum nasal, etc.) y/o la existencia de síntomas, en la anamnesis, de Asma o AIE (tos, pitos, disnea, opresión torácica, etc.). El consumo previo de medicación es también un factor que nos hace sospechar la presencia de factores de riesgo y/o sintomatología (13).

La presencia de síntomas puede sugerir o generar la sospecha de AIE. La aparición de los mismos y su distribución entre sujetos normales y con AIE, se refleja en las tablas siguientes (14):

Presencia de síntomas		
Síntoma	AIE (25)	Normal (39)
Tos	25/25	27/39
Pitos	7/25	16/39
Opresión torácica	8/25	15/39
Moco	9/25	13/39

Número acumulado de síntomas				
	≥1	≥2	≥3	≥4
AIE	25/31	18/39	5/24	1/20
Normal	39/48	19/41	11/52	2/40
Total	81	46	21	5

Número Síntomas	% Dx Certeza	Sensibilidad	Especificidad
≥1 Síntomas	0,57	0,61	0,55
≥2 Síntomas	0,67	0,44	0,78

Basándose en estos datos clínicos, se valoró la sensibilidad y especificidad de los cuestionarios, llegando a la conclusión de que siendo subjetivos y a pesar de su limitado valor

predictivo positivo, son de utilidad en el cribado/despistaje del problema, pues su valor predicativo negativo es alto, son económicos y tienen buena aplicabilidad (14).

Síntoma	% Dx Certeza	Sensibilidad	Especificidad
Tos	0,66	0,61	0,69
Pitos	0,61	0,17	0,82
Opresión torácica	0,63	0,20	0,83
Moco	0,65	0,22	0,78

Nuevo Síntoma	% Dx Certeza	Sensibilidad	Especificidad
≥1 Síntoma	0,57	0,61	0,55
≥2 Síntomas	0,67	0,44	0,78

Parámetros Espirométricos

Para el diagnóstico de confirmación/certeza de asma, se proponen diversos métodos, que se fundamentan principalmente en la determinación de los parámetros espirométricos, su variación con diferentes pruebas de provocación y su reversibilidad con la aplicación de broncodilatadores.

Llegaremos a la sospecha de un asma cuando una medición aislada de FEM (flujo espiratorio máximo) muestre valores por debajo del teórico, alcanzando el diagnóstico de asma cuando se demuestre una mejora del 15% en este mismo parámetro, o de un 125 en el FEV_{1.0}, tras la inhalación de un β-2 Agonista o tras una pauta corta de corticoides orales (Nivel de evidencia B).

Igualmente realizaremos el diagnóstico de asma cuando tras la monitorización del FEM, 2 veces al día y durante 2 semanas, este presente una variabilidad del 20%.

Otra forma de diagnosticar asma se basa en la reducción de los valores del FEM tras la realización de un ejercicio moderado intenso. Cuando el descenso es del 15% sugiere el diagnóstico de asma y cuando supera el 20% confirma el

diagnóstico de asma (Nivel de evidencia B) (15).

Pruebas de Provocación Bronquial

Para el diagnóstico de confirmación de AIE, disponemos de numerosas pruebas o métodos de provocación, que se basan en el uso de fármacos, soluciones hipo/hipertónicas, hiperventilación, ejercicio, como elementos provocadores de la broncoconstricción.

La provocación con metacolina, introducida por De Vries, aplicada a la clínica por Hargreave, y de amplia utilización en el deporte, ha sido validada y reconocido como método objetivo por la Comisión Médica del Comité Olímpico Internacional (CMCOI), en el diagnóstico de AIE para la autorización de uso terapéutico de sustancias broncodilatadoras (16). En su documento específico, la (CMCOI), considera las siguientes tipos de respuesta:

- NEGATIVA (PC20 con >8 mg/ml): No exención uso terapéutico.
- LIGERA (PC20 = 2-8 mg/ml): No exención uso terapéutico.
- MODERADA (PC 20 = 0,5-2 mg/ml): Exención uso terapéutico.

- SEVERA (PC 20 < 0,5 mg/ml): Exención uso terapéutico.

Desde nuestro punto de vista, la provocación con metacolina, que se basa en la valoración del FEV tras la aplicación de dosis crecientes del fármaco, es útil en el diagnóstico de HRB, considerada patrón oro en el diagnóstico de asma, pero menos específica del AIE.

La provocación con soluciones hipertónicas e hipotónicas, también ha sido aprobada por la CMCOI, como método objetivo para la autorización del uso terapéutico (16).

Los test de provocación con ejercicio, tanto en laboratorio como en campo, son igualmente reconocidos como método objetivo para el diagnóstico de AIE, y válido para la autorización del uso terapéutico en la CMCOI (16).

Ese tipo de test se basa en la diferente respuesta que muestran las vías respiratorias de un sujeto sano y de uno con AIE cuando son sometidos a un ejercicio. El sano presenta broncodilatación (BD) durante el ejercicio y una pequeña broncoconstricción (BC) en los primeros minutos de recuperación. El sujeto con AIE muestra, en un 10% de los casos, BC durante el esfuerzo y, en la mayoría de los casos, BC en los primeros minutos de recuperación. Aunque existe la posibilidad de BC tardía, esta es relativamente rara.

En 1979 se publicó una de las primeras guías que se recogían el método para provocación mediante ejercicio en laboratorio (17). En ella se aconsejaba el tipo de ejercicio más específico, realizado con un inicio suave e incremento rápido para alcanzar una intensidad en torno al 85-90% de la frecuencia cardíaca máxima del sujeto, manteniendo una duración de 6-8 minutos y todo ello en unas condiciones ambientales relativamente frías y secas (< 15°C / < 40% HR).

A modo de ejemplo, aconsejamos tres posibilidades para la provocación en laboratorio, utilizando ergómetros habituales: escalón, cicloergómetro y tapiz rodante (18).

CICLOERGÓMETRO	TAPIZ RODANTE	ESCALÓN
<p>Carga Continua</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-8 minutos • 45-60% MVV <p>Carga Incremental</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase incremental (4 min.) <ul style="list-style-type: none"> • 60% carga (1 min.) • 75% carga (1 min.) • 90% carga (1 min.) • 100% carga (1 min.) • Fase estable (4 min.) <ul style="list-style-type: none"> • 100% carga 	<p>Fase Incremental</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 minutos • $\triangleleft\triangleleft$ velocidad/pendiente • Alcanzar 80-90% FCM <p>Fase Estable</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 min. • Cercano a FCM 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremental <ul style="list-style-type: none"> • FASE I • 3 minutos 30% MVV • Control espiro 1,3,5,7 min. • FASE 2 • 3 min. 60% MVV • Control espiro 1,3,5,7 min. • FASE 3 • 3 min. 90% MVV • Control espiro 1,3,5,7 min. • Simple Estable (enf. ligero/moderados) <ul style="list-style-type: none"> • 6 minutos • 85% MVV • control espiro > 15 min.
<p>Holzer, K and Brukner P. Screening of Athletes for Exercise-Induced Bronchoconstriction. Clin J Sport Med, 2005; 14(3): 134-138.</p>		

En cuanto a los parámetros evaluados y los criterios de positividad, se establecían como criterios de AIE, descensos del FEV1.0 >10%, del FEF25-75% > 15% y/o del PEF > 10% (17).

Desde entonces hasta nuestros días, se han utilizado numerosos parámetros: FEV1.0; FEV1.0/FVC; FEF25-75% (vía fina/muy variable); FEF50% (vía fina) y PEF, tanto para población general como deportiva (Deal 1980; American Thoracic Society 1991; Rupp 1992; Mahler 1993; Sterk 1993; Tan 1998; Anderson 2000; Holzer 2005). Actualmente la COMCI (16), propone como parámetro de elección el FEV1.0, dejando a nuestro criterio otros parámetros de gran interés para detectar obstrucciones de vías fina .

En cuanto a los criterios de positividad, igualmente, se han utilizado múltiples criterios: Anderson 1971; Sterk 1993; Tan 1998; Anderson 2000 (laboratorio): establecieron descensos del FEV1.0 >10% y/o del PEF >15%, mientras que Deal 1980; Rupp 1992 y Anderson 2000 (campo) utilizaron los descensos de FEV1.0 >15% y/o del PEF >20% como criterios de AIE. Sin embargo la American thoracic Society 1991 y Mahler 1993 consideraron el descenso del FEF25-75% >15-25% como parámetro y punto de corte para el diagnóstico de AIE.

Actualmente la CMCOI (16) y Holzer (18) utilizan el descenso del FEV1.0 >15% para establecer el diagnóstico de AIE, aceptando el 10% como sospecha o en el caso de la CMCOI como diagnóstico en atletas de élite.

La población de élite merece una especial atención desde que diferentes autores, considerando que los deportistas entrenados tienen parámetros espirométricos ligeramente superiores a la población general, y aplicando criterios puramente estadísticos, concluyeron diciendo que los cortes para establecer diagnóstico de AIE, deberían ser inferiores para este grupo específico de deportistas. Así Helenius 1996,1998 y Rundell 2000; establecieron como criterio de AIE en deportistas de elite un descenso del 6,5% y 6,4% en el FEV1.0 (18, 19).

Además de la provocación con ejercicio en laboratorio o en campo, la CMCOI (16), establece como válida la prueba de la Hiperventilación voluntaria eucápnica, descrita por McFadden en 1977 y aplicada por la US Army en el Walter Reed Hospital of Washington en1992. La CMCOI incorpora, en 2001, esta prueba como medio objetivo para detectar AIE, considerando su capacidad para generar el mismo estrés sobre el árbol respiratorio, que el atribuido a la hiperventilación de un ejer-

cicio en ambiente apropiado. El protocolo de esta prueba incluye hiperventilación voluntaria a una tasa similar al 85% de la Máxima Ventilación Voluntaria (equivalente a FEV1.0 * 30) durante 6 minutos y respirando aire seco con un porcentaje constante de CO2 a temperatura ambiente o fría (20).

Tratamiento

Los tres pilares fundamentales del tratamiento del AIE son la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento farmacológico.

- a. Dentro de la Prevención, incluimos:
 - Medidas de evitación
 - Control de los factores de riesgo de AIE
 - Calentamiento
 - Utilización del ejercicio adecuado
 - Práctica en un ambiente adecuado
 - Utilización de dispositivos respiratorios

Sin olvidar la importancia de todos ellos, en este capítulo nos interesa destacar la importancia del calentamiento. Su eficacia se basa en la existencia del “período refractario”, definido como: “el período de tiempo durante el cual la respuesta broncoconstrictora a

un ejercicio se atenúa en más del 50% de los sujetos durante un segundo esfuerzo” (21).

El efecto protector del calentamiento, a través de la generación del período refractario, se considera significativo cuando consigue atenuar la caída del FEV1.0 en más del 50%, hecho que se produce de forma parcial en 28 de cada 29 pacientes estudiados y de forma significativa en 12 de cada 29 pacientes evaluados. Su duración alcanza casi cuatro horas.

El estímulo para el período refractario puede ser ejercicio

continuo (22), intermitente e incluso fases de hiperventilación voluntaria o hiperventilación con soluciones hiper o hipotónicas.

En cuanto al tipo de ejercicio adecuado, se han descrito múltiples clasificaciones del ejercicio según su asmogenicidad. A continuación exponemos en una tabla una de ellas que teniendo en cuenta criterios de ambiente, intensidad, duración, y tasas de ventilación alcanzada, divide a los deportes en asmógenos y no asmógenos (23):

DEPORTES MENOS ASMÓGENOS	DEPORTES MÁS ASMÓGENOS
<ul style="list-style-type: none"> • Deportes raqueta • Gimnasia • Golf • Deportes combate • Atletismo velocidad • Natación, Waterpolo • Buceo • Balonmano • Fútbol americano • Montañismo • Isométricos 	<ul style="list-style-type: none"> • ALTA Ve: <ul style="list-style-type: none"> • Carrera fondo • Ciclismo • Fútbol • Baloncesto • Rugby • AMBIENTE FRÍO <ul style="list-style-type: none"> • Hockey hielo • Esquí fondo • Patinaje hielo

En la misma línea preventiva, el mismo autor (23) destaca la importancia de evitar ambientes con aire seco, frío, y exceso de polen, polvo, SO₂, Ozono y NO.

- b. El diagnóstico precoz, se considera fundamental para identificar el problema cuanto antes e instaurar las medidas preventivas y terapéuticas más adecuadas. No profundizamos en este campo por considerar que, siendo de vital importancia en esta patología infradiagnóstica, ha sido abordado en el capítulo de diagnóstico.
- c. El tercer apartado de gran interés también es el tratamiento adecuado. Afortunadamente disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el manejo del asma y también del asma inducido por ejercicio, pero es importante centrar el tema y aconsejar aquello que es de más

utilidad en la mayoría de nuestros deportistas y que tiene evidencia de su eficacia.

Los fármacos de elección en la prevención y el tratamiento del AIE son los Estimulantes β-2 Agonistas de Acción Rápida., pues administrados 1 hora antes del ejercicio por vía inhalatoria provocan BD antes del ejercicio y atenuación del broncoespasmo derivado del esfuerzo (>50% atenuación) (24), siendo eficaz en el 90% de los sujetos (25). Además si se administran tras el esfuerzo son capaces de atenuar el broncoespasmo de la recuperación, siendo eficaz en el 100% de los sujetos (26). Todo esto les convierte en los fármacos de “primera elección” para el AIE.

Este grupo de fármacos pueden tener alguna limitación, pues la duración de su efecto es limitada a 2-4 horas (27) y pueden generar un efecto de tolerancia siendo menos

eficaces con el uso repetido o continuado (28). No serían la mejor indicación en niños (actividad continuada todo día) ni en deportes multisesión o multicompetición, en cuyos casos debe considerarse una alternativa o complemento.

En cuanto a los Estimulantes β-2 Agonistas de Larga Duración, el salmeterol (50 mcg) administrado por vía inhalatoria 30 minutos antes del ejercicio ha demostrado atenuación del AIE (≤50%) con una duración prolongada de hasta 12 h (29). El formoterol (12 mcg) administrado igualmente por vía inhalatoria 30 minutos antes del ejercicio consigue atenuación del AIE (≤50%) con una duración de su efecto entre 4-12 horas (30).

En cuanto al fenómeno de tolerancia de estos fármacos de efecto lento pero más prolongado, existen datos controvertidos. En un estudio (31) se ha visto que el Salmeterol a dosis de 50 mcg/12h/4 semanas reduce su efecto protector pero no su efecto BD, mientras que en otro trabajo (32) utilizando la misma dosis no reducía su efecto protector del AIE pero si la duración de este efecto (32).

La eficacia de otro grupo farmacológico como las Cromonas, es inferior a los β-2 Agonistas, mostrando con diferentes dosis porcentajes de atenuación del AIE y eficacia diferentes. En un estudio con Cromoglicato se mostró un 40% atenuación completa del AIE y un 73% de atenuación parcial (33). En otro estudio similar con dosis de 20 mg, apareció un 70% de atenuación (34). Por último en un estudio con Cromoglicato a dosis de 10 mg los autores relataron un 55% de atenuación del AIE (35).

Basándose en estos datos podríamos decir que son de utilidad cuando existe intolerancia o falta de respuesta a los β-2 Agonistas. Pueden ser un buen complemento para los mismos fármacos y resultan de utilidad en la BC tardía.

Los Corticosteroides inhalados se consideran de elección en el asma moderada-severa, y podrían resultar de utilidad como comple-

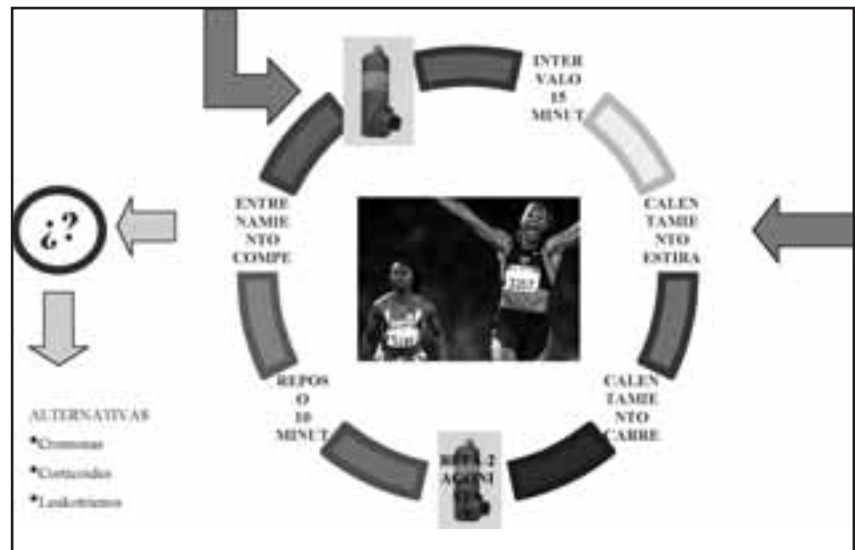
mento de los fármacos descritos si no alcanzamos una buena respuesta.

Por últimos los antileucotrienos, antagonistas o inhibidores, que mostraron una gran expectativa en el manejo del AIE, actualmente no superan el grado de atenuación de los β -2 Agonistas obteniendo, eso sí, una mayor duración del efecto igual o superior a 8 horas y no mostrando fenómeno de tolerancia (36).

Su utilidad podría existir en el manejo de los niños y/o en deportes que exigen ejercicios repetitivos (37).

Finalmente insertamos una protocolo del manejo inicial de un paciente ya diagnosticado de AIE, en el que recordamos es fundamental

el calentamiento y la aplicación de minutos previos al ejercicio (entrenamiento o competición):



BIBLIOGRAFÍA

- Weiler JM. 1996. A practical Guide to definitions, diagnosis, prevalence and treatment. *Allergy and Asthma Proceedings*, 17: 315-325.
- Rupp, NT; MF Guill; DS Brudno. 1992. Diagnosis and management of exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Disabled Children*, 146: 941-944.
- Weiler, J.M; T Layton; M Hunt. 1998. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J. Allergy Clin Immunol.* 102:722-726.
- Nystad, W.; Harris J; Borgen JS. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000, Vol. 32(2): 266-270.
- Drobnic F; Freixa A, Casan P; Sanchis J; Guardino X. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Med Sci Sports Exerc.* 1996 Feb; 28(2): 271-274.
- Helenius IJ; Tikkanen HO; Sarna S; Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 May; 101(5): 646-652.
- Larsson KP; P Ohlsen; L Larsson; P Malmberg; PO Rydstrom; H Ulriksen. 1993. High prevalence of asthma in cross-country skiers. *British Medical Journal.* 307: 1326-1329
- Weiler, J.M; EJ Ryan. 2000. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *J. Allergy Clin Immunol.* 106: 267-271.
- Wilber, R.L; KW Rundell; L Szmedra; DM Jenkinson; J Im; SD Drake. 2000. incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32(4): 732-737.
- Holmen, A.; J. Blomqvist; J. Frindberg; Johnelius Y; Eriksson NE; Henricson K; Herrstrom P; Hogstedt B. Frequency of patients with acute asthma in relation to ozone, nitrogen dioxide, other pollutants of ambient air and meteorological observations. 1997. *Int Arch Occup Environ Health*, 69: 317-322.
- Asher MI; U Keil, HR Anderson, R Beasley, J Crane, F Martinez, EA Mitchell, N Pearce, B Sibbald, AW Stewart et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995 Mar; 8(3): 483-91.
- Voy RO. The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. *Med Sci Sports Exerc*, 1986, Jun 18(3): 328-330.
- Weiler, JM. Exercise-induced Asthma: a practical guide to definitions, diagnosis, prevalence and treatment. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:315-323.
- Rundell KW; Im J; Mayer LB; Wilber RL; Szmedra L; Schmitz HR. 2001. Self report symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc*, 33(2): 208-213.
- Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia. Grupo Respiratorio Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria.
- Documento de Autorización para el Uso Terapéutico a pacientes Asmáticos. Comisión Médica. Comité Olímpico Internacional. 2005.
- Eggleston, PA. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. *J. Allergy Clin Immunol.* 1979; 64: 642-645..
- Helenius IJ; Tikkanen HO; Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med.* 1998 Jun; 32(2):125-9.
- Rundell KW; Wilber RL; Szmedra L; Jenkinson DM; Mayers LB; Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Feb; 32(2):309-16.
- Argyros GJ. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest.* 1996 Jun; 109(6):1520-4.
- Anderson SD. 1993. Exercise-induced asthma. In *Allergy principle and practice*. Ed E Middleton Jr. CE Reed, EF Ellis; JW Yunnginger; NF Adkinson Jr and WW Busse, 1343-1365 St Louis: CV Mosby
- McKenzie, DC. The protective effects of continuous and interval exercise in athletes with exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exercise* 1994; 26: 951-956.
- Storms WW. Exercise-induced asthma: diagnosis and treatment for the recreational or elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(Supl 1): S33-S38)

24. Dockhorn RJ; DE Wagner; GL Burgess; KB Hafner; K Letourneau; GL Colice and NM Klinger. 1997. Proventil HFA provides protection from exercise-induced bronchoconstriction comparable to proventil and ventolin. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 79: 85-88.
25. Cypcar D; and RF Lemanske. 1994. Asthma and Exercise. *Clin Chest Med*, 15: 351-368.
26. Vilsvik J; J Schaanning; E Stahl and S Holthe. 1991. Comparison between Bricanyl Turbuhaler and Ventolin metered dose inhaler in the treatment of exercise-induced asthma. *Ann Allergy*, 67: 315-318.
27. Woolley M; SD Anderson and BM Quigley. 1990 Duration protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 97: 39-45.
28. Gibson GJ; JK Greenacre; P Koning; ME Conolly and NB Pride. 1978. Use of exercise challenge to investigate possible tolerance to beta-adrenoceptor stimulation in asthma. *Br J Dis Chest*, 72: 199-206.
29. Kemp JP; Rj Dockhorn; WW Busse; ER Bleecker and A Van As. 1994. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise-induced bronchospasm. *Am J Resp Crit Care Med*, 150: 1612-1615.
30. Boner AL; E Spezia; P Piovesan; E Chiocca and G Maiocchi. 1994. Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Resp Crit Care Med*, 149: 935-939.
31. Ramage L; BJ Lipworth; CG Ingram; IA Cree and DP Dhillon. 1994. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Resp Med*, 88: 363-368.
32. Simons FE; TV Gerstner and MS Cheang. 1997. tolerance to the broncho-protective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 99: 655-659.
33. Godfrey S and P Konig. 1975. Inhibition of exercise-induced asthma by different pharmacological pathways. *Thorax*, 31:137-143.
34. Patel KR and RT Wall. 1986. Dose-duration effect of sodium cromoglycate aerosol in exercise-induced asthma. *Eur Resp J*. 69: 256-260.
35. Koning P; NL Hordvik, and C Kreutz. 1987. The preventive effect and duration of action of nedocromil sodium on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 79: 64-68.
36. Pearlman DS; NK Ostrom; EA Bronsky; CM Bonucelli and LA Hanby. 1999. The leukotriene D-4 receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatrics* 134: 273-279.
37. Simons FE; TV Gerstner and MS Cheang. 1997. tolerance to the broncho-protective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 99: 655-659.