

## Profilaxi de l'asma induïda per exercici en esportistes mitjançant la inhalació de nedocromil sòdic

## Profilaxis del asma inducido por ejercicio en deportistas mediante la inhalación de nedocromil sódico

Valero, A.; Garrido, E.\*; Malet, A.; Estruch, A.\*

Al·lergo Centre, Barcelona, Espanya

\* Centre d'Estudis de l'Alt Rendiment Esportiu. Secretaria General d'Esports de la Generalitat de Catalunya.

### RESUM

Foren estudiats 13 esportistes (6 homes i 7 dones), rang d'edat: 12-38 anys, mitjana:  $18.53 \pm 6.89$ . En tots el casos es verificaren criteris d'AIE (descensos del 20% en FEV<sub>1</sub>) després de la realització d'una prova d'esforç en cinta continua durant 8 minuts al 80-90% de la freqüència cardíaca màxima, en les quals es monitoritzaren espirometries forçades abans de la prova i als 1, 3, 5, 10, 15 i 30 minuts postexercici. En una segona prova d'esforç, s'administrà 4 mg de nedocromil sòdic (ND) mitjançant cambra d'inhalació 30 minuts abans de la prova d'esforç; en la tercera prova (12 casos), s'havia instaurat l'administració de ND 4 mg cada 8 hores durant quatre setmanes i es realitzà també pre-medicació amb 4 mg de ND 30 minuts abans de la prova. Es realitzà valoració clínica mitjançant exploració (espirometria forçada, rinomanometria anterior activa informatitzada), estudi al·lergològic a tots els pacients mitjançant determinació d'immunoglobulines sèriques, tests cutanis (prick-test) a inhalants habituals, determinació d'IgE específica (RAST-CAP SYSTEM) i provocació nasal.

#### Resultats:

Es constatà en 10 casos sensibilització a àcars. En la prova basal d'esforç es detectaren descensos en els valors espiromètrics de: FEV<sub>1</sub>,  $33.6 \pm 10.5$ ; en la segona prova FEV<sub>1</sub>,  $12.6 \pm 11.4$ ; en la tercera prova FEV<sub>1</sub>,  $0.7 \pm 9.76$ . En 9 casos de la segona prova s'obtingué un índex de

### RESUMEN

Se estudiaron 13 deportistas (6 varones y 7 hembras), rango de edad: 12-38 años, media:  $18.53 \pm 6.89$ . En todos los casos se verificaron criterios de AIE (descensos del 20% en FEV<sub>1</sub>) tras la realización de una prueba de esfuerzo en cinta continua durante 8 minutos al 80-90% de la frecuencia cardíaca máxima, en las que se monitorizaron espirometrías forzadas antes de la prueba y a los 1, 3, 5, 10, 15 y 30 minutos post-ejercicio. En una segunda prueba de esfuerzo, se administró 4 mg de nedocromil sódico (ND mediante cámara de inhalación 30 minutos antes de la prueba de esfuerzo; en la tercera prueba (12 casos) se había instaurado la administración de ND 4 mg cada 8 horas durante cuatro semanas y se realizó también premedicación con 4 mg de ND 30 minutos antes de la prueba. Se realizó valoración clínica mediante exploración (espirometría forzada, rinomanometría anterior activa computorizada), estudio alérgico a todos los pacientes mediante determinación de inmunoglobulinas séricas, test cutáneos (prick-test) a inhalantes habituales, determinación de IgE específica (RAST-CAP SYSTEM) y provocación nasal.

#### Resultados:

Se constató en 10 casos sensibilización a ácaros. En la prueba basal de esfuerzo se detectaron descensos en los valores espirométricos de: FEV<sub>1</sub>,  $33.6 \pm 10.5$ ; en la segunda prueba FEV<sub>1</sub>,  $12.6 \pm 11.4$ ; en la tercera prueba FEV<sub>1</sub>,  $9.7 \pm 9.76$ . En 9 casos de la 2ª prueba se obtuvo un

Aquest protocol s'ha realitzat amb l'ajuda concedida per la Secretaria General de l'Esport de la Generalitat de Catalunya., juny de 1991. Ordre del 16 de novembre de 1990 (DOGC 1381)

Este protocolo se ha realizado con la ayuda concedida por la Secretaría General de l'Esport de la Generalitat de Catalunya, junio de 1991. Ordre del 16 de novembre de 1990 (DOGC 1381)

protecció superior al 30% (81.5±16.2%) i en 10 casos de la tercera prova (77.2±15.3%).

#### Conclusions:

1) El ND a dosis de 4 mg 30 minuts pre-exercici ha demostrat ser eficaç en el nostre estudi per a la profilaxi de l'AIE. 2) De forma global, no hi ha diferències significatives entre les dues pautes terapèutiques de ND establertes; això no obstant, analitzant els diferents moments de la prova, hi ha una major protecció en la pauta d'administració mantinguda. 3) Es detecta una alta freqüència de sensibilització a àcars (77%) en els pacients estudiats.

índice de protección superior al 30% (81.5±16.2%) y en 10 casos de la 3ª prueba (77.2±15.3%).

#### Conclusiones:

1) El ND a dosis de 4 mg 30 minutos pre-ejercicio ha demostrado ser eficaz en nuestro estudio para la profilaxis del AIE. 2) De forma global no existen diferencias significativas entre las dos pautas terapéuticas de ND establecidas, no obstante analizando los diferentes momentos de la prueba, existe una mayor protección en la pauta de administración mantenida. 3) Se detecta un alta frecuencia de sensibilización a ácaros (77%) en los pacientes estudiados.

## Introducció

L'asma induïda per exercici (AEI) apareix després de l'exercici, presentant una obstrucció reversible de les vies aèries grans i petites; l'obstrucció màxima apareix entre els 3-15 minuts postexercici. La recuperació espontània es produeix en un període variable de temps, que pot oscil·lar entre minuts o hores.<sup>1</sup> Alguns casos poden presentar una resposta tardana que acostuma a ser menys severa que la immediata i que apareix entre les 4-12 hores postexercici.<sup>2</sup>

En pacients diagnosticats d'asma, la prova de provocació amb exercici és positiva en el 70-90% dels casos; es detecta una prova d'esforç positiva en el 75% dels casos en realitzar una primera prova i en el 97% si la prova es repeteix en aquells que no van respondre a la primera prova.<sup>3,4</sup>

La gravetat i la durada de l'AIE depenen de diversos factors: intensitat de l'esforç, durada de l'exercici, temperatura i humitat ambiental, grau d'hiperreactivitat bronquial, exposició a al·lèrgens i pol·lucionants ambiental.<sup>3,4,5,6</sup>

L'obstrucció de les vies aèries grans es pot mesurar per l'increment de la resistència de la via aèria ( $R_{va}$ ), la disminució de la conductància específica ( $SG_{va}$ ) i la disminució del volum espiratori forçat en un segon ( $FEV_1$ ). L'obstrucció de les vies aèries de petit format es manifesta per l'augment de la capacitat residual funcional (CRF) i la disminució dels fluxos mitjans ( $FEF_{25-75\%}$ ). La majoria de pacients desenvolupen una obstrucció de les grans i petites vies aèries; malgrat això en alguns casos es pot detectar exclusivament una obstrucció de les petites vies aèries.

Per realitzar el diagnòstic d'AIE es fan servir proves d'exercici estandaritzades.<sup>5,7</sup> La prova d'exercici es pot realitzar en una cinta rodant sense fi, en bicicleta ergomètrica o en cursa lliure sobre superfície plana; les dues primeres són les que s'utilitzen en treballs d'investigació, ja que en la cursa lliure és difícil estandaritzar la quantitat d'exercici;<sup>8</sup> sembla que l'exercici cicloergonòmic és el que menys asma produeix.<sup>9</sup> La provocació mitjançant exercici ens serveix per valorar la hiperreactivitat bronquial inespecífica en l'asma i per valorar el grau de pro-

## Introducción

El asma inducido por ejercicio (AEI) aparece a continuación del ejercicio, presentando una obstrucción reversible de las vías aéreas grandes y pequeñas; la obstrucción máxima aparece entre los 3-15 minutos post-ejercicio. La recuperación espontánea se produce en un periodo variable de tiempo, que puede oscilar entre minutos y horas.<sup>1</sup> Algunos casos pueden presentar una respuesta tardía que suele ser menos severa que la inmediata, que aparece entre las 4 y 12 horas post-ejercicios.<sup>2</sup>

En pacientes diagnosticados de asma, la prueba de provocación con ejercicio es positiva en el 70-90% de los casos; se detecta una prueba de esfuerzo positiva en el 75% de los casos al realizar una primera prueba y en el 97% si la prueba se repite en los que no respondieron en la primera prueba.<sup>3,4</sup>

La gravedad y duración del AIE dependen de varios factores: intensidad del esfuerzo, duración del ejercicio, temperatura y humedad ambiental, grado de hiperreactividad bronquial, exposición a alérgenos y polucionantes ambientales.<sup>3,4,5,6</sup>

La obstrucción de las vías aéreas grandes puede medirse por el incremento de la resistencia de la vía aérea ( $R_a$ ), la disminución de la conductancia específica ( $SG_a$ ) y la disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ). La obstrucción de las vías aéreas de pequeño tamaño se manifiesta por el aumento de la capacidad residual funcional (CRF) y la disminución de los flujos medios ( $FEF_{25-75\%}$ ). La mayor parte de los pacientes desarrollan una obstrucción de las grandes y pequeñas vías aéreas, a pesar de ello en algunos casos se puede detectar exclusivamente una obstrucción de las pequeñas vías aéreas.

Para realizar el diagnóstico de AIE se emplean pruebas de ejercicio estandarizadas.<sup>5,7</sup> La prueba de ejercicio se puede realizar en una cinta rodante sin fin, en bicicleta ergométrica o en carrera libre sobre superficie plana; los dos primeros son los que se utilizan en trabajos de investigación, ya que en la carrera libre es difícil estandarizar la cantidad de ejercicio;<sup>8</sup> parece ser que el ejercicio cicloergonómico es el que menos asma produce.<sup>9</sup> La pro-

tecció que proporcionen els diferents fàrmacs que s'utilitzen en el tractament de l'AIE.<sup>10</sup>

S'han proposat moltes teories per explicar l'asma induïda per exercici; les que concorden millor amb els estudis experimentals són la pèrdua de calor i aigua en el bronqui, que té lloc durant l'exercici per tal d'aclimatar l'aire inspirat a les condicions corporals;<sup>11, 16</sup> hi ha evidències que la pèrdua d'aigua és el factor que té un paper preponderant en el desencadenament de l'AIE.<sup>16, 17, 18</sup>

L'AIE fou motiu d'interès generalitzat en els Jocs Olímpics de Munic de 1972, quan un nedador que havia aconseguit una medalla d'or fou desqualificat perquè havia pres un fàrmac prohibit. Un estudi del Comitè Olímpic dels Estats Units i l'Acadèmia Americana d'Al·lèrgia i Immunologia detectà que 67 dels 597 atletes d'aquest equip (11,2%) patien AIE; aquests atletes aconseguiren 41 medalles.<sup>19</sup> L'equip Olímpic Austràlia ha detectat un 10% d'al·lèrgics i asmàtics entre els seus atletes des del 1976.<sup>20</sup> La prevalença d'hiperreactivitat bronquial als EEUU entre esportistes altament entrenats, oscil·la entre el 25-50%, mentre que en individus no esportistes és entre el 30-41%.<sup>19, 21</sup>

Hi ha evidències que l'entrenament pot augmentar la capacitat de treball en asmàtics, tal com passa en persones normals, però la susceptibilitat a l'AIE no es modifica,<sup>22-25</sup> el que sí que sembla és que millora la tolerància a l'AIE i l'exercici.

L'AIE pot ser reduïda mitjançant el tractament amb un nombre variat de medicaments, entre els quals hi ha B<sub>2</sub> selectius, anticolinèrgics, xantines, cromoglicat disòdic, nedocromil sòdic i corticoides tòpics.<sup>4, 26-31</sup> Els fàrmacs que modifiquen l'AIE actuen sobre els receptors de les cèl·lules encebades o sobre les cèl·lules del múscul llis bronquial.

El Nedocromil sòdic (ND) és la sal disòdica d'un àcid dicarboxílic, és un fàrmac antiasmàtic de segona generació que té propietats antial·lèrgiques i antiinflamatòries. S'absorbeix en part i lentament pel pulmó i pràcticament no ho fa en el tracte gastro-intestinal. No es metabolitza i la porció absorbida s'elimina de manera ràpida per la via biliar i urinària.

Evita l'alliberació in vitro de mediadors quimiotàctics i inflamatoris per les cèl·lules efectores: granulòcits, monòcits, macròfags, mastòcits, eosinòfils;<sup>32-35</sup> s'ha demostrat que el ND té una potència significativament més gran que el cromoglicat sòdic per inhibir l'alliberació d'histamina induïda per l'anti-IgE per part dels mastòcits.<sup>36</sup>

S'ha valorat l'eficàcia clínica del ND en el tractament de l'asma bronquial extrínseca i intrínseca, en estudis a doble cec amb placebo,<sup>37-41</sup> descrivint la major potència del ND sobre el cromoglicat disòdic en asmàtics.<sup>42</sup>

En estudis de provocació bronquial, el pre-tractament amb ND evita la broncoconstricció induïda per diferents estímuls: antigen, adenosina, diòxid de sofre, aire, fred, boira i exercici.<sup>43-50</sup>

vocación mediante ejercicio nos sirve para valorar la hiperreactividad bronquial inespecífica en el asma y para valorar el grado de protección que proporcionan los diferentes fármacos que se utilizan en el tratamiento del AIE.<sup>10</sup>

Se han propuesto muchas teorías para explicar el asma inducido por ejercicio, las que mejor concuerdan con los estudios experimentales son la pérdida de calor y agua en el bronquio, que sucede durante el ejercicio para aclimatar el aire inspirado a las condiciones corporales;<sup>11, 15</sup> existen evidencias de que la pérdida de agua es el factor que tiene un papel preponderante en el desencadenamiento del AIE.<sup>16, 17, 18</sup>

El AIE fue motivo de interés generalizado en los Juegos Olímpicos de Munich de 1972, cuando un nadador que había conseguido una medalla de oro fue descalificado porque había tomado un fármaco prohibido. Un estudio del Comité Olímpico de los Estados Unidos y la Academia Americana de Alergia e Inmunología detectó que 67 de los 597 atletas de este equipo (11,2%) padecían AIE; estos atletas consiguieron 41 medallas.<sup>19</sup> El equipo Olímpico Australiano ha detectado un 10% de alérgicos y asmáticos entre sus atletas desde 1976.<sup>20</sup> La prevalencia de hiperreactividad bronquial entre deportistas altamente entrenados en EEUU oscila entre el 25-50%, mientras que en individuos no deportistas entre el 30-41%.<sup>19, 21</sup>

Existe evidencia de que el entrenamiento puede aumentar la capacidad de trabajo en asmáticos al igual que ocurre en personas normales, pero la susceptibilidad al AIE no se modifica,<sup>22-25</sup> lo que sí parece ser que se mejora, es la tolerancia al AIE y al ejercicio.

El AIE puede ser reducido mediante el tratamiento con un número variado de medicamentos, entre los que se encuentran B<sub>2</sub> selectivos, anticolinèrgicos, xantinas, cromoglicato disòdico, nedocromil sòdico y corticoides tòpics.<sup>4, 26-31</sup> Los fármacos que modifican el AIE actúan sobre los receptores de las células cebadas o sobre las células del músculo liso bronquial.

El Nedocromil sòdico (ND) es la sal disòdica de un ácido dicarboxílico, es un fármaco antiasmático de segunda generación que posee propiedades antialérgicas y antiinflamatorias. Se absorbe en parte y lentamente a nivel de pulmón, prácticamente no lo hace en el tracto gastrointestinal. No se metaboliza y la porción absorbida, se elimina de forma rápida por la vía biliar y urinaria.

Evita la liberación in vitro de mediadores quimiotàctics e inflamatoris per les cèl·lules efectores: granulòcitos, monocitos, macròfagos, mastòcitos, eosinòfils;<sup>32-35</sup> se ha demostrado que el ND tiene una potencia significativamente mayor que el cromoglicato sòdico en lo que se refiere a inhibir la liberación de histamina inducida por la anti-IgE por parte de los mastòcitos.<sup>36</sup>

Se ha valorado la eficacia clínica del ND en el tratamiento del asma bronquial extrínseco e intrínseco, en estudios a doble ciego con placebo,<sup>37-41</sup> des-

Són diverses les publicacions realitzades sobre la protecció del ND via inhalatòria en la reacció immediata de l'AIE en comparació amb placebo,<sup>51-59</sup> amb cromoglicat disòdic,<sup>50, 60, 61</sup> amb minocromil.<sup>63</sup> S'ha estudiat la protecció sobre la reacció tardana.<sup>64-66</sup>

Tenint en compte el valor profilàctic contrastat del ND en l'asma induïda per exercici, les mancances d'efectes secundaris cardío-vasculars i la possibilitat d'administració en esportistes en ser permesa la seva administració pel Comitè Olímpic Internacional, ens vam proposar realitzar un estudi d'eficàcia clínica, tolerància i efectes secundaris de l'administració preventiva d'aquest preparat via inhalatòria en esportistes amb AIE, valorant el grau de protecció del ND a curt i mitjà termini.

## Material y mètode

Foren estudiats 20 esportistes (11 homes i 9 dones) que presentaven simptomatologia bronquial (sibilants, dispnea, tos, opressió toràcica) després de la realització d'exercici físic habitual; rang d'edat entre 12-38 anys.

A tots ells els fou realitzada història clínic, examen físic complet, mesurament de tensió arterial i pols. Foren criteris d'exclusió: la disminució basal del FEV<sub>1</sub> per sota del 70% del valor teòric, no realit-

cribint-se la major potència del ND sobre el cromoglicat disòdic en asmàtics.<sup>42</sup>

En estudis de provocació bronquial, el pretramentament con ND evita la broncoconstricció induïda per diferents estímuls: antígen, adenosina, diòxid de sofre, aire fref, niebla y exercicis.<sup>43-50</sup>

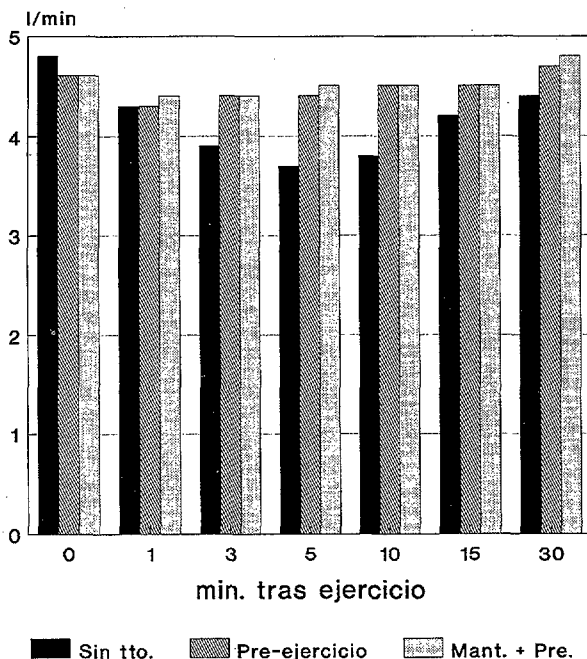
Son diverses las publicacions realitzadas sobre la protecció del ND via inhalatoria en la reacció inmediata del AIE en comparació con placebo,<sup>51, 59</sup> con cromoglicato disódico,<sup>50, 60, 61</sup> con minocromil,<sup>63</sup> habiéndose estudiado la protección sobre la reacción tardía.<sup>64-66</sup>

Teniendo en cuenta el valor profiláctico contrastado del ND en el asma inducido por ejercicio, las carencias de efectos secundarios cardiovasculares y la posibilidad de administración en deportistas al estar permitida su administración por el Comité Olímpico Internacional. Nos propusimos realizar un estudio de eficacia clínica, tolerancia y efectos secundarios de la administración preventiva del ND vía inhalatoria en deportistas con AIE, valorando el grado de protección del ND a corto y medio plazo.

## Material y método

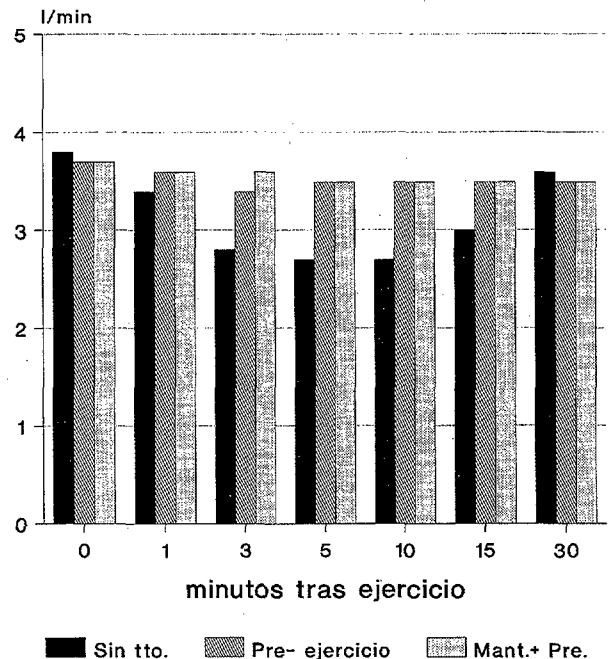
Se estudiaron 20 deportistas (11 varones y 9 hembras) que presentaban sintomatología bron-

**DETERMINACION CV**  
media de los 13 pac.



Gràfic 1.  
Gráfico 1.

**DETERMINACION FEV<sub>1</sub>**  
media de los 13 pac.



Gràfic 2.  
Gráfico 2.

zar tractament mitjançant corticoides orals quatre setmanes abans de l'inici de l'estudi, no patir altres malalties concomitants, capacitat física i psíquica per realitzar les proves d'exercici i seguir les pautes de tractament, no haver patit infecció respiratòria sis setmanes abans de l'inici de l'estudi, no estar embarassada o en període d'al·letament. Els qui estiguessin en tractament antiastmàtic havien d'abstenir-se de l'ús de B<sub>2</sub> adrenèrgics 12 hores abans de la prova d'esforç, anticolinèrgics 8 hores, xantines 36 hores, corticoides inhalats 24 hores, cromoglicat sòdic 24 hores, ketotifè 3 setmanes, antihistamínics 4 setmanes (Astemizol 5 setmanes).

A tots ells se'ls havia realitzat una prova d'esforç sobre cinta contínua model Laufergotest LE-6 (Jaeger, ciutat, RFA), aplicant un protocol triangular i esglaonat, amb increments d'un Km per hora cada minut, prèvia fase d'escalfament de dos minuts a 6 Km/hora, fins assolir l'estat d'esgotament. El pendent romangué invariable al 2,5% durant tota la prova. Es realitzà electrocardiografia contínua mitjançant derivació pre-cordial CM5 amb monitor Simpliskriptor EK 31 (Hellige, Friburg, Alemanya).

Les proves d'esforç foren realitzades en condicions semblants totes elles: en un laboratori a 150 metres d'altitud sobre el nivell del mar i correctament ventilat, amb una temperatura i una humitat relativa constants entre 20-22°C i 40-50% respectivament. Els individus ho havien d'haver realitzat exercici físic 24 hores abans de la prova, ni haver ingerit cap aliment un mínim de tres hores abans, ni begudes estimulants. Es realitzaren totes les proves d'esforç a la mateixa hora en cada un dels pacients i, si era possible, a primera hora del matí.

Posteriorment es realitzaren tres proves d'esforç amb les mateixes condicions que hem exposat, aplicant el següent protocol:

1. Realització de tres espirometries forçades segons normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)<sup>67</sup> mitjançant espirometre CPX/II amb pneumotacògraf tipus Hans Rudolf (Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, EUA), obtenint valors de capacitat vital forçada (CVF), flux espiratori màxim en el primer segon (FEV<sub>1</sub>), flux espiratori màxim (FEM), fluxos mitjans (FEF<sub>25-75</sub>). S'elegeix l'espirometria amb el valor més elevat del FEV<sub>1</sub>, com a valor basal. Els valors teòrics foren els validats per l'American Thoracic Society.<sup>68</sup>

S'inicia la prova d'esforç amb un escalfament previ durant 2 minuts a 6 Km/hora i un pendent del 25%, seguidament s'aplica el nivell d'esforç durant 8 minuts, de forma ininterrompuda, que correspongué al 80-90% de la freqüència cardíaca màxima obtinguda en la prova preliminar.

Un cop acabada la prova es realitzen espirometries forçades seriades: 1, 3, 5, 10, 15, 30 minuts postexercici, valorant en cada cas la necessitat d'administrar salbutamol via inhalatòria si calia a causa de la intensitat dels símptomes. Es monitoritza el FEM mitjançant Mini Wright Peak Flow Meter

qual (sibilants, disnea, tos, opresió toràcica) tras la realización del ejercicio físico habitual; rango de edad entre 12-38 años.

A todos ellos se les realizó historia clínica, examen físico completo, medición de tensión arterial y pulso. Fueron criterios de exclusión: la disminución basal del FEV<sub>1</sub> por debajo del 70% del valor teórico, no realizar tratamiento mediante corticoides orales cuatro semanas antes del inicio del estudio, no sufrir otras enfermedades concomitantes, capacidad física y psíquica para realizar las pruebas de ejercicio y seguir las pautas de tratamiento, no haber padecido infección respiratoria 6 semanas antes del inicio del estudio, no estar embarazada o en período de lactancia. Los que estuvieran en tratamiento antiastmático debían abstenerse del uso de B<sub>2</sub> adrenérgicos 12 horas antes de la prueba de esfuerzo, anticolinérgicos 8 horas, xantinas 36 horas, corticoides inhalados 24 horas, cromoglicato sódico 24 horas, ketotifeno 3 semanas, antihistamínicos 4 semanas (Astemizol 6 semanas).

A todos ellos se les había realizado una prueba de esfuerzo sobre cinta continua modelo Laufergotest LE-6 (Jaeger, ciudad, RFA), aplicándose un protocolo triangular y escalonado, con incrementos de 1 Km/hora cada minuto, previa fase de calentamiento de dos minutos a 6 Km/hora, hasta alcanzarse el estado de agotamiento. La pendiente permaneció invariable al 2,5% durante toda la prueba. Se realizó electrocardiografía continua mediante derivación precordial CM5 con monitor Simpliskriptor EK 31 (Hellige, Friburg, Germany).

Las pruebas de esfuerzo se realizaron en similares condiciones todas ellas: en un laboratorio a 150 metros de altitud sobre el nivel del mar y correctamente ventilado, con una temperatura y humedad relativa constante entre 20-22°C y 40-50% respectivamente. Los sujetos no debían haber realizado ejercicio físico 24 horas antes de la prueba, ni haber ingerido alimento alguno un mínimo de 3 horas antes de la misma, ni bebidas estimulantes. Se realizaron todas las pruebas de esfuerzo a la misma hora en cada uno de los pacientes, y si era posible a primera hora de la mañana.

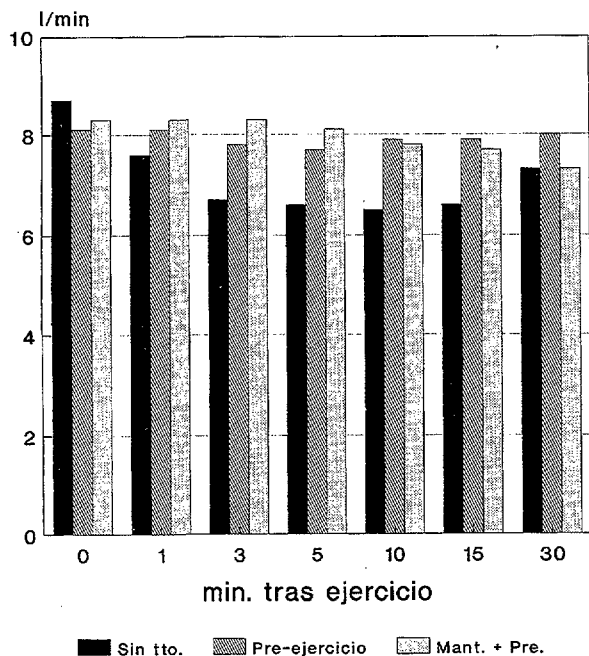
Posteriormente se realizan 3 pruebas de esfuerzo bajo las mismas condiciones anteriormente expuestas, aplicando el siguiente protocolo:

1. Realización de tres espirometrias forzadas según normativa de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR)<sup>67</sup> mediante espirometro CPX/II con neumotacógrafo tipo Hans Rudolf (Medical Graphics, Saint Paul, Minnesota, USA), obteniendo valores de capacidad vital forzada (CVF), flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), flujo espiratorio máximo (FEM), flujos medios (FEF<sub>25-75</sub>%). Se escoge la espirometria con el mayor valor del FEV<sub>1</sub>, como valor basal. Los valores teóricos fueron los validados por la American Thoracic Society.<sup>68</sup>

Se inicia la prueba de esfuerzo con un calentamiento previo durante dos minutos a 6 Km/hora y

## DETERMINACION PEFR

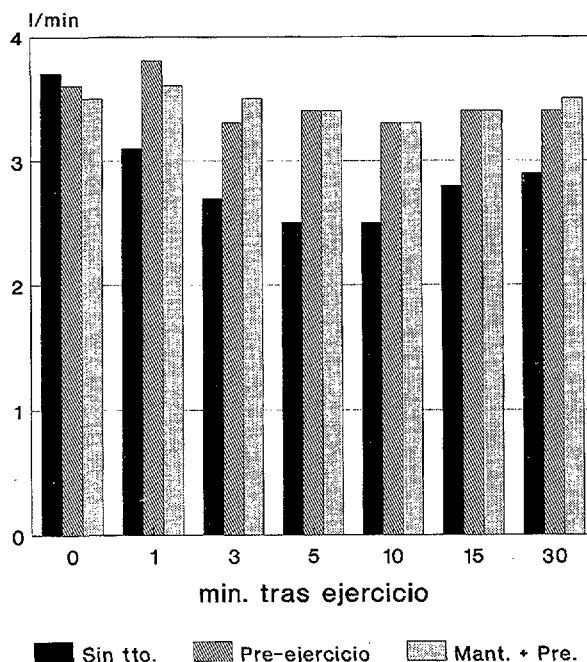
media de los 13 pac.



Gràfic 3.  
Gráfico 3.

## DETERMINACION FEF

media de los 13 pac.



Gràfic 4.  
Gráfico 4.

(Airmed, Londres, Anglaterra) amb mesuraments seriat a diferents hores durant les 12 hores següents a la finalització de la prova, per tal de valorar les respostes tardanes, considerant valorables disminucions del 20% en relació amb els valors basals.

Es valora la disminució percentual dels valors espiromètrics, considerant la prova positiva en els que tenen una caiguda màxima del FEV<sub>1</sub> superior al 20%; es repeteix la prova d'esforç per segona vegada en la resta de casos. S'inclouen en l'estudi els que tenen la prova d'esforç positiva, excloent-ne la resta. Dos dels casos que foren inclosos en l'estudi no completaren la prova perquè presentaven símptomes importants de broncospasme; malgrat tot, no precisaren l'administració de broncodilatadors via inhalatòria.

Tots els pacients que foren inclosos en l'estudi en foren informats, i donaren el seu consentiment per escrit per a la realització de les proves que anaven a fer; si eren menors de 18 anys, el consentiment era donat pels pares o tutors.

2. Es repeteix la prova d'esforç, amb un interval mínim de 48 hores i en les mateixes condicions que en el punt anterior, excepte l'administració de 4 mg de ND mitjançant cambra d'inhalació 30 minuts abans de l'inici de la prova; es realitza un espirome-

una pendiente del 2.5%, seguidamente se aplica el nivel de esfuerzo durante 8 minutos, de forma ininterrompida, que correspondió al 80-90% de la frecuencia cardíaca máxima obtenida en la prueba preliminar.

Una vez acabada la prueba se realizan espirométrías forzadas seriadas: 1, 3, 5, 10, 15, 30 minutos post-ejercicio; valorando en cada caso la necesidad de administrar salbutamol vía inhalatoria si era necesario por la intensidad de los síntomas. Se monitoriza el FEM mediante Mini Wright Peak Flow Meter (Airmed, London, England) con mediciones seriadas a diferentes horas durante las 12 horas siguientes a la finalización de la prueba para valorar las respuestas tardías, considerando valorables disminuciones del 20% con respecto a los valores basales.

Se valora la disminució percentual de los valores espirométricos, considerando la prueba positiva en los que tienen una caída máxima del FEV<sub>1</sub> superior el 20%; se repite la prueba de esfuerzo por segunda vez en el resto de casos. Se incluyen en el estudio los que tienen la prueba de esfuerzo positiva, excluyendo del estudio al resto. Dos de los casos que se incluyeron en el estudio no completaron la prueba por presentar síntomas importantes de broncospasmo, a pesar de lo cual no precisa-

tria forçada abans de la inhalació del ND. Aquesta segona prova es realitza d'una manera completa en tretze casos.

Posteriorment, es pauta l'administració de ND 4 mg cada 8 hores durant 4 setmanes, aconsellant l'ús de cambra d'inhalació, permetent la inhalació de salbutamol en cas de necessitat. Els participants en l'estudi tenien accés directe a consulta mèdica en qualsevol moment de l'estudi abans de qualsevol contingència.

3. A les quatre setmanes de l'inici d'administració mantinguda de ND, es repeteix prova d'esforç en les mateixes condicions que en el punt anterior. Es realitza aquesta tercera prova de forma completa en dotze casos.

Es valora el grau d'acceptabilitat del ND per part del pacient segons l'escala:

1 = Bona      2 = Regular      3 = Dolenta

Així mateix, s'investigaran els possibles efectes adversos valorant llur intensitat, durada i imputabilitat.

Escala de gravetat:

1 = Lleu   2 = Moderada   3 = Greu   4 = Molt greu

Escala d'imputabilitat:

1 = Probable   2 = Possible   3 = Improbable   4 = Inclassificable

Als pacients que foren inclosos en l'estudi se'ls realitzà estudi immunoal·lèrgològic que consistia en:

Exploració física, espirometries forçades valorant la realització del test de broncodilatació mitjançant nebulització de salbutamol en els casos en què es detectà una alteració obstructiva basal. Les espirometries foren realitzades mitjançant espiròmetre Medical Function Chek 8 Takio (Barcelona, Espanya). S'utilitzaren com a dades de referència les de la SEPAR.<sup>67</sup> Rinomanometria anterior activa mitjançant rinomanòmetre amb microprocessador automatitzat tipus Rhinotest model MP 500 EVG ELEKTRONIC (Ludwigshafen, Alemanya) que ens permet determinar els diferents fluxos nasals i pressions en les dues fosses; a fluxos de 75, 150 i 300 pascals (Pa).

Els criteris de normalitat que s'han considerat per a la rinomanometria anterior activa han estat els següents:

#### SUMA DE FLUXOS EN AMBDES FOSSES NASALS A 150 Pa

0	a	400	Alt grau d'obstrucció
400	a	600	Mitjà grau d'obstrucció
600	a	700	Baix grau d'obstrucció
>	700		No obstrucció

Foren practicats tests cutanis mitjançant tècnica de pricktest a extractes solubles glicerïnats comer-

ron la administració de broncodilatadors via inhalatoria.

Todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio fueron informados y dieron su consentimiento por escrito para la realización de las pruebas que se realizaron a continuación; si eran menores de 18 años, el consentimiento era dado por padres o tutores.

2. Se repite la prueba de esfuerzo, con un intervalo mínimo de 48 horas y en las mismas condiciones que en el punto anterior, excepto la administración de 4 mg de ND mediante cámara de inhalación 30 minutos antes del inicio de la prueba; se realizó una espirometría forzada antes de la inhalación del ND. Esta segunda prueba se realizó de forma completa en trece casos.

Posteriormente se pautó la administración de ND 4 mg cada 8 horas durante 4 semanas, aconsejándose el uso de cámara de inhalación, permitiéndose la inhalación de salbutamol en caso de necesidad. Los participantes en el estudio tenían acceso directo a consulta médica en cualquier momento del estudio ante cualquier contingencia.

3. Se repite prueba de esfuerzo en las mismas condiciones que en el punto anterior a las 4 semanas del inicio de administración mantenida de ND. Se realizó esta tercera prueba de forma completa en doce casos.

Se valora el grado de aceptabilidad del ND por parte del paciente según la escala:

1 = Buena      2 = Regular      3 = Mala

Así mismo se investigaron los posibles efectos adversos valorando su intensidad.

Escala de gravedad:

1 = Leve   2 = Moderada   3 = Grave   4 = Muy grave

Escala de imputabilidad:

1 = Probable   2 = Posible   3 = Improbable   4 = Inclassificable

A los 13 pacientes que fueron incluidos en el estudio se les realizó estudio immunoal·lèrgològic que consistia en:

Exploración física, espirometrías forçadas valorándose la realización del test de broncodilatación mediante nebulización de salbutamol en los casos en los que se detectó una alteración obstructiva basal.

Las espirometrías se realizaron mediante espirómetro Medical Function Chek 8 Takio (Barcelona, España). Se utilizaron como datos de referencia los de la S.E.P.A.R.<sup>67</sup> Rinomanometria anterior activa mediante rinomanómetro con micro- procesador automatizado tipo Rhinotest modelo MP 500 EVG ELEKTRONIC (Ludwigshafen, Alemania) que nos permite determinar las diferentes presiones y flujos nasales en ambas fosas; a flujos de 75, 150 y 300 Pascales (Pa).

cials dels al·lèrgens inhalants habituals: àcars domèstics, floridures i pòl·lens (gramínies, bardisses, arbres i flors). S'empraren controls negatius (solució salina) i positius (clorhidrat d'histamina 10 mgr/ml). Es realitzà la lectura als 20 minuts mitjançant planimetria, considerant-los positius quan eren superiors al control positiu.

Dosificació d'immunoglobulines sèriques: Ig G, A i Ig M, utilitzant nefelòmetre Beckman (Fullerton, Califòrnia, EUA) i antisèrums kallestad (Austin, Texas, EUA). Nivells d'Ig sèriques en K1/ml usant el mètode CAP-SYSTEM (Farmacia, Upsala, Suècia).

Als al·lèrgens positius mitjançant proves cutànies de determini Ig E específica per mètode CAP-SYSTEM (Farmacia, Upsala, Suècia) foren valorats en unitats arbitràries KU/L.

Es practicà test de provocació nasal als al·lèrgens sospitosos detectats per tests cutanis mitjançant nebulització intranasal durant un minut en espiració bronquial mantinguda (Nebulitzador electrònic Prisma 104, Milà, Itàlia).

S'inicià la prova a una concentració 1.000 vegades més gran de la que resultà positiva en els tests cutanis, realitzant prèviament rinoscòpia i rinomanometria; es valorà la presentació de símptomes nasals, les alteracions rinoscòpiques i rinomanomètriques als 5, 10, 30, 60 minuts posteriors a la nebu-

Los criterios de normalidad que se han considerado para la rinomanometría anterior activa han sido los siguientes:

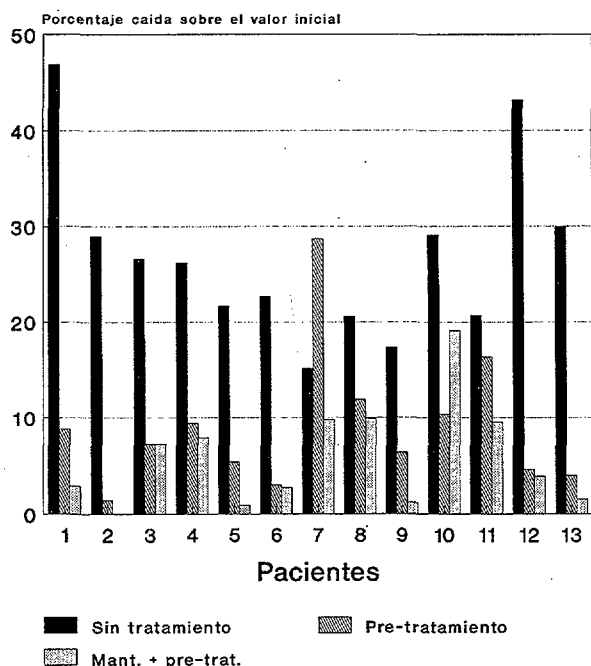
**SUMA DE FLUJOS EN AMBAS FOSAS NAALES A 150 Pa**

0	a	400	Alto grado de obstrucción
400	a	600	Medio grado de obstrucción
600	a	700	Bajo grado de obstrucción
>		700	No obstrucción

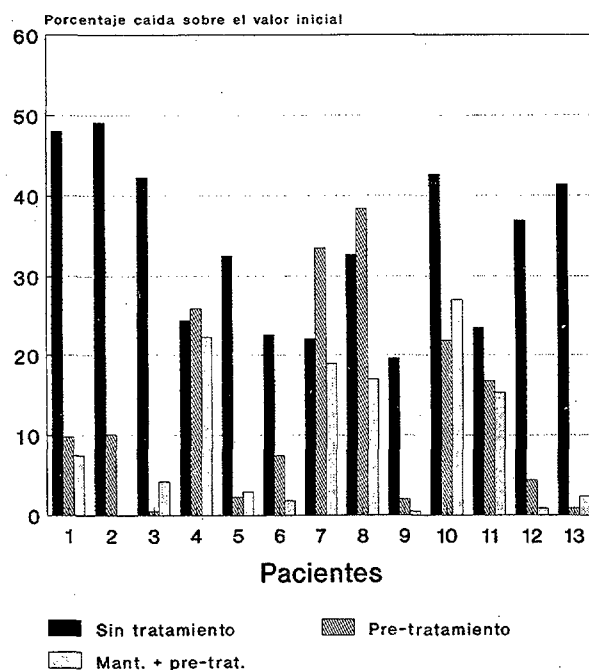
Se practicaron test cutáneos mediante técnica de prick-test a extractos solubles glicerizados comerciales de los alérgenos inhalantes habituales: ácaros domésticos, mohos y pólenes (gramíneas, malezas, árboles, y flores). Se emplearon controles negativos (solución salina) y positivos (clorhidrato de histamina 10 mgr/ml). Se realizó la lectura a los 20 minutos mediante planimetría, considerándose positivos cuando eran superiores al control positivo.

Dosificación de inmunoglobulinas séricas: Ig G, Ig A e Ig M, utilizando nefelómetro Beckman (Fullerton, California, USA) y antiseros kallestad (Austin, Texas, USA). Niveles de Ig E séricas en KI/ml usando el método CAP-SYSTEM (Farmacia, Upsala, Suecia).

**CAIDA MAXIMA DEL CV TRAS EJERCICIO**  
Determinación en cada paciente



**CAIDA MAXIMA DEL FEV1 TRAS EJERCICIO**  
Determinación en cada paciente



Gràfic 5.  
Gráfico 5.

Gràfic 6.  
Gráfico 6.



lització, citant els subjectes 24 hores després per realitzar la nebulització de la concentració següent i valorant la possible reacció tardana de la prova. Es consideren valorables com a positives en la provocació nasal la presentació de símptomes nasals (esternuts, rinorrea, prurit nasal i velopalati) i/o les disminucions del 40% en els valors de fluxos en qualsevol de les fosses nasals o augments del 30% en el valor de les resistències.

S'utilitzà l'extracte al·lèrgic a temperatura ambient, iniciant la prova amb la nebulització de control negatiu (sèrum fisiològic fenolat); 72 hores abans de la realització es retirà qualsevol medicació tòpica o general que pogués inhibir la resposta nasal (antihistamínics, corticoides, vasoconstrictors, bromur d'ipratropi, cromoglicat disòdic), i quatre setmanes per a l'Astemizol. Foren evitats irritants de la mucosa nasal com ara l'alcohol i el tabac; s'intentà mantenir el local d'experimentació a una temperatura i una humitat relativa constants.

Es realitzaren els estudis estadístics mitjançant el programa STATWIEW 5.2., realitzant estadística descriptiva, estudi inferencial aplicant el test de la U de Mann i Whitney i el test de Friedman.

Foren calculats els percentatges de disminució dels valors espiromètrics mitjançant la fórmula:

$$\frac{\text{Valor basal} - \text{Valor més baix postejercici}}{\text{Valor basal}} \times 100$$

Es calculà l'índex de protecció del ND en l'AIE mitjançant la fórmula:

$$\frac{\text{Pc (valor més baix en proba basal)} - \text{Pt (valor més baix amb tractament)}}{\text{Pc (valor més baix en proba basal)}} \times 100$$

Foren classificats els casos estudiats segons la severitat de la seva AIE, segons el percentatge de descens màxim del FEV<sub>1</sub> (60) en: mitjà (>30%), moderat (30% i 39.9%) i sever (>40%).

## Resultats

Dels 20 casos que iniciaren l'estudi, aquest fou realitzat completament en 13 casos. En els 7 restants no es verificaren descensos del FEV<sub>1</sub>> del 20% en cap de les dues proves d'esforç prèviament realitzades. Sis homes i set dones, edat mitjana: 18.53 a., D.S.: ± 6.89, rang 12-38 anys. Antecedents d'atòpia en onze casos (84,5%), personals en sis casos (46%) i antecedents familiars en deu (77%).

En la revisió de les dates de la primera visita, es constaten sis casos visitats en els mesos de la tardor, 7 casos en els mesos de l'hivern; els tres casos intrínsecs foren estudiats en els mesos d'hivern. Els mesos més freqüents foren octubre, novembre i febrer.

A los alérgenos positivos mediante pruebas cutáneas se determinó Ig E específica por método CAP-SYSTEM (Farmacia, Upsala, Suecia), valorándose en unidades arbitrarias KU/L.

Se practicó test de provocación nasal a los alérgenos sospechosos detectados por test cutáneos mediante nebulización intranasal durante un minuto en espiración bronquial mantenida (Nebulizador electrónico Prisma 104, Milan, Italia).

Se inició la prueba a una concentración 1.000 veces mayor a la que resultó positiva en los test cutáneos, realizándose previamente rinoscopia y rinomanometría; se valora la presentación de síntomas nasales, las alteraciones rinoscópicas y rinomanométricas a los 5, 10, 30, 60 minutos posteriores a la nebulización; citándose 24 horas después para realizar la nebulización de la siguiente concentración y valorándose la posible reacción tardía de la prueba. Se consideran valorables como positivas en la provocación nasal, la presentación de síntomas nasales (estornudos, rinorrea, prurito nasal y velopalatino) y/o las disminuciones del 40% en los valores de flujos en cualquiera de las fosas nasales o aumentos de 30% en el valor de las resistencias.

Se utilizó el extracto alérgico a temperatura ambiente, iniciándose la prueba con la nebulización de control negativo (suero fisiológico fenolado); 72 horas antes de la realización se retiró toda medicación tópica o general que pudiera inhibir la respuesta nasal (antihistamínicos, corticoides, vasoconstrictores, bromuro de ipratropio, cromoglicato disódico), siendo de cuatro semanas en el caso del Astemizol. Se evitaron irritantes de la mucosa nasal tales como alcohol y tabaco; se intentó mantener el local de experimentación a una temperatura y humedad relativa constantes.

Se realizaron los estudios estadísticos mediante el programa STATWIEW 5.2, realizándose estadística descriptiva, estudio inferencial aplicando el test de la U de Mann y Whitney y el test de Friedman.

Se calcularon los porcentajes de disminución de los valores espirométricos mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Valor basal} - \text{Valor más bajo post-ejercicio}}{\text{Valor basal}} \times 100$$

Se calculó el índice de protección del ND en el AIE mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Pc (valor más bajo en prueba basal)} - \text{Pt (valor más bajo con tratamiento)}}{\text{Pc (valor más bajo en prueba basal)}} \times 100$$

Fueron clasificados los casos estudiados según la severidad de su AIE dependiendo del porcentaje de descenso máximo del FEV<sub>1</sub> (60) en: medio (>30%), moderado (30% y 39,9%) y severo (>40%).

La distribució entre esports era la següent: atletisme 5 casos (4 fons, 1 semifons), voleibol 3, basquet 3, pentatló modern 2, tennis 1.

La simptomatologia concomitant a l'AIE era asma bronquial en 9 casos, rinitis i/o conjuntivitis en 9 casos, en un cas l'única simptomatologia presentada era l'AIE; en quatre casos hi havia AIE sense simptomatologia d'asma bronquial. El temps d'evolució de l'AIE quan acudiren a realitzar l'estudi era de 18.3 mesos  $\pm$  13.4, rang: 2 mesos - 4 anys. En els dos casos amb patologia respiratòria concomitant, el debut de l'AIE fou posterior a aquesta en 8 casos (61%) i en el mateix temps en 4 (30%).

Les determinacions d'immunoglobulines sèriques es trobaven en el rang de normalitat, IgG: 1301  $\pm$  266 mg/dl, IgM: 153  $\pm$  55 mg/dl, Ig A: 185  $\pm$  53 mg/dl; la Ig E sèrica estava elevada en 9 casos (70%) i normal en 4 casos. Mitjana: 619 + 262 KU/L.

La rinomanometria anterior activa detectà un baix grau d'obstrucció en un cas, mig grau en 5 i alt grau en un, sent normal en la resta; la rinoscòpia anterior fou normal en 5 casos, mucosa visiblement edematosa en 8 i de coloració pàl·lida en 6.

L'espirometria forçada fou normal en 9 casos, obstrucció ventilatòria lleugera en 3 casos i important en un cas, tots amb test de broncodilatació positiu; l'auscultació pulmonar fou normal en dotze

## Resultados

De los 20 casos que iniciaron el estudio, se realizó completo en 13 casos, en los 7 restantes no se verificaron descensos del FEV<sub>1</sub> > del 20% en ninguna de las dos pruebas de esfuerzo previamente realizadas. Seis varones y siete hembras, edad media: 18.53 a., D.S.:  $\pm$  6.89, rango 12-38 años. Antecedentes de atopia en once casos (84.5%), personales de en seis casos (46%) y antecedentes familiares en diez casos (77%).

En la revisión de las fechas de la primera visita, se constatan 6 casos visitados en los meses de otoño, 7 casos en los meses de invierno; los 3 casos intrínsecos se estudiaron en los meses de invierno. Siendo los meses de Octubre, Noviembre y Febrero los más frecuentes.

La distribución entre deportes era la siguiente: atletismo 5 casos (4 fondo, 1 semifondo), voleibol 3, baloncesto 3, penthalon moderno 2, tenis 1.

La sintomatología concomitante al AIE era asma bronquial en 9 casos, rinitis y/o conjuntivitis en 9 casos, en un caso la única sintomatología presentada era el AIE; en cuatro casos no existía AIE sin sintomatología de asma bronquial. El tiempo de evolución del AIE cuando acudieron a realizar el estudio era de 18.3 meses  $\pm$  13.4, rango: 2 meses -

CAIDA MAXIMA DEL PEFR TRAS EJERCICIO  
Determinación en cada paciente

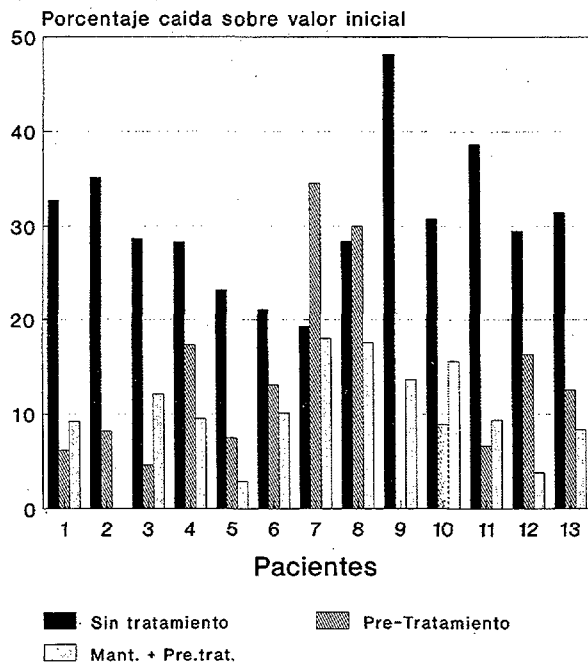


Gráfico 7.  
Gráfico 7.

CAIDA MAXIMA DEL FEF TRAS EJERCICIO  
Determinación en cada paciente

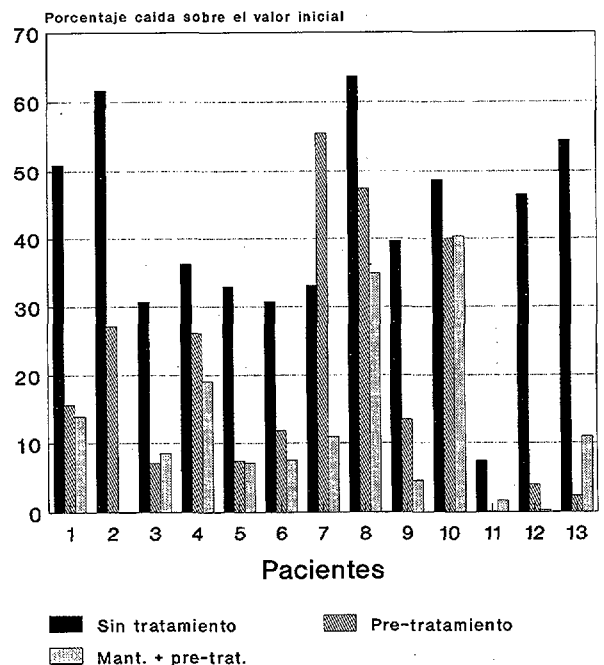


Gráfico 8.  
Gráfico 8.

casos i en un foren audibles sibilants en els dos hemitoraxs. En nou dels casos estudiats (69%), els valors basals espiromètrics de FEV<sub>1</sub> són molt superiors als teòrics per a una població normal, una mitjana del 16% (16,4% ± 13.9) per damunt dels teòrics.

Com a resultat de l'estudi al·lèrgològic es constataren, mitjançant provocació nasal, 10 (77%) sensibilitzacions a àcars de la pols domèstica (extrínsecs), es detectaren també sensibilitzacions a l'epiteli del gos (2), cavall (2), pol·len de gramínies (2), pol·len d'olivera (1) i gat (1). En tres casos (23%) l'estudi al·lèrgològic era negatiu (intrínsecs).

No es detectaren diferències significatives entre l'espirometria forçada abans de l'administració del ND i abans d'iniciar la prova d'esforç en cap de les dues proves realitzades.

Segons el descens del FEV<sub>1</sub>, es valora la severitat de l'AIE, valorada en cinc casos com a mitjana (38,5%), 3 moderada (23%) i 5 severa (38,5%).

Els màxims descensos de les diferències variables detectades en el funcionalisme respiratori realitzat durant les diferents proves d'esforç són mostrats a la Taula 1. Comparant les mitjanes de la màxima disminució percentual de FEV<sub>1</sub> i FEM entre les diferents proves, obtenim diferències significatives entre la prova A-B i l'A-C, sent no significatives entre B-C per a les dues variables.

Es realitzaren estudis comparatius entre els descensos percentuals màxims del FEV<sub>1</sub> i del FEM, utilitzant diferents variables: sexes, extrínsecs o intrínsecs, període de l'evolució de l'AIE de menys d'un any o de més d'un any, grau d'obstrucció nasal mitjà i alt amb la resta. No es trobaren diferències estadísticament significatives entre els diferents grups.

Els resultats obtinguts en les espirometries forçades seriadades de la CVF, FEV<sub>1</sub>, FEM i FM 25-75% en les diferents proves d'esforç, així com els descensos percentuals, són mostrats a les gràfiques 1-8. Les caigudes més grans dels valors ventilatoris apareixen entre els minuts 3-10 postexercici; es detecta una marcada tendència al restabliment dels valors en relació amb la basal als 30 minuts d'acabar la prova d'esforç. No es detectaren reaccions tardanes després de la realització de les proves d'esforç en cap cas dels estudiats.

En la comparació dels valors espiromètrics en cada una de les proves i entre les diferents proves (Test de la U de Manh i Whitney) s'obtenen els següents resultats:

En el mesurament de la CVF hi ha diferències entre la primera i la tercera proves que són quasi significatives (0.05 > p > 0.1) en el minut 3 i en el 10, sent significatives (0.01 > p > 0.05) en el minut 5; la resta de comparacions no són significatives.

En el FEV<sub>1</sub>, el contrast entre la primera i la segona proves és quasi significatiu en els mesuraments dels minuts 3, 5 i 15; significatiu en el 10 i sense diferències en la resta de mesuraments. El contrast entre la primera i la tercera proves és significatiu en

4 años. En los 12 casos con patología respiratoria concomitante, el debut del AIE fue posterior a ésta en 8 casos (61%) y en el mismo tiempo en 4 (30%).

Las determinaciones de inmunoglobulinas séricas se encontraban en el rango de normalidad, Ig G: 1301 ± 266 mg/dl, Ig M: 153 ± 55 mg/dl, Ig A: 185 ± 53 mg/dl, la Ig E sérica estaba elevada en 9 (70%) y normal en 4 casos, media: 619 ± 262 KU/L.

La rinomanometría anterior activa detectó un bajo grado de obstrucción en 1 caso, medio grado en 5 y alto grado en 1, siendo normal en el resto; la rinoscopia anterior fue normal en 5 casos, mucosa visiblemente edematosa en 8 y de coloración pálida en 6.

La espirometría forzada fue normal en 9 casos, obstrucción ventilatoria ligera en 3 casos e importante en 1 caso, todos con test de broncodilatación positivo; la auscultación pulmonar fue normal en dos casos y en uno fueron audibles sibilantes en ambos hemitorax. En nueve de los casos estudiados (69%), los valores basales espirométricos de FEV<sub>1</sub> son muy superiores a los teóricos para una población normal, una media de 16% (16.4% ± 13.9) por encima de los teóricos.

Como resultado del estudio alérgológico se constataron mediante provocación nasal 10 (77%) sensibilizaciones a ácaros del polvo doméstico (extrínsecos), se detectaron también sensibilizaciones a epitelio de perro (2), caballo (2), polen de gramíneas (2), polen de olivo (1) y gato (1). En tres casos (23%) el estudio alérgológico era negativo (intrínsecos).

No se detectaron diferencias significativas entre la espirometría forzada antes de la administración del ND y antes de iniciar la prueba de esfuerzo en ninguna de las dos pruebas realizadas.

Según el descenso del FEV<sub>1</sub>, se valora la severidad del AIE, valorándose en cinco casos como medio (38.5%), 3 moderado (23%) y 5 severos (38.5%).

Los máximos descensos de las diferentes variables detectadas en el funcionalismo respiratorio realizado durante las diferentes pruebas de esfuerzo se muestran en la Tabla I. Comparando las medias de la máxima disminución porcentual de FEV<sub>1</sub> y FEM entre las diferentes pruebas obtenemos diferencias significativas entre las pruebas A - B y A - C, siendo no significativa entre B - C para ambas variables.

Se realizaron estudios comparativos entre los descensos porcentuales máximos del FEV<sub>1</sub> y FEM, utilizando diferentes variables: sexes, extrínsecos o intrínsecos, menor o mayor de 1 año en el período de evolución del AIE, grado de obstrucción nasal medio y alto con el resto. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

Los resultados obtenidos en la espirometrías forzadas seriadadas de la CVF, FEV<sub>1</sub>, FEM y FM<sub>25-75%</sub> en las diferentes pruebas de esfuerzo, así como los descensos porcentuales, se muestran en las Gráfi-

	A	B	C
FEV1	33.6±10.5	12.6±11.4	9.72±9.76
FEM	30.4±7.58	12.2±10.3	10.86±4.8
CVF	26.8±9.28	9.0±7.16	6.37±5.31
FM 25-75%	41.27±15.2	17.8±18.7	12.51±13.2

- A-** Prueba basal, sin premedicación.  
**B-** Con premedicación 4 mg ND.  
**C-** Con premedicación de 4 mg de ND y tratamiento mantenido 4 mg/8 horas 4 semanas.

**Taula 1.** Percentatges de disminució màxims en els diferents paràmetres de les espirometries forçades a les proves d'esforç.

**Tabla 1.** Porcentajes de disminución máximos en los diferentes parámetros de las espirometrías en las pruebas de esfuerzo.

els minuts 10 i 15; molt significatiu ( $p < 0.001$ ) en els minuts 3 i 5, sense diferències en la resta. El contrast entre la segona i la tercera proves no dona diferències en cap dels moments.

En el FEM, el contrast entre la primera i la tercera proves és quasi significatiu en els minuts 3, 5, 10; sense diferències en la resta de mesuraments. Els contrastos entre la primera i la segona proves, i la segona amb la tercera, no donen diferències en cap dels moments.

En els FM 25-75%, el contrast entre la primera i la segona proves és quasi significatiu en els minuts 5 i 10; sense diferències en la resta. El contrast entre la primera i la tercera proves és quasi significatiu en el minut 30, significatiu en el 15, molt significatiu en els 3, 5, 10; sense diferències en la resta. El contrast entre la segona i la tercera proves no dona diferències en cap dels moments.

L'índex de protecció entre la prova basal i la realitzada amb pre-medicació (entre 1 i 2), era del  $59.5\% \pm 12.98$  en el FEV<sub>1</sub>, i  $57.3\% \pm 12.55$  en el FEM; comparant la prova basal amb la prova en la qual s'administrà ND de forma mantinguda i abans de l'exercici (1 i 3), era del  $66.15\% \pm 13.26$  i  $61.05\% \pm 14.91$  en el FEV<sub>1</sub>, respectivament (Taula II).

Comptabilitzant exclusivament els que tenen un índex de protecció superior al 30%, s'incrementen de manera significativa les mitjanes dels índexs de protecció (Taula II). L'índex de protecció calcular en

cas 1-8. Las mayores caídas de los valores ventilatorios aparecen entre el minuto 3 y 10 post-ejercicio; se detecta una marcada tendencia al restablecimiento de los valores con respecto a la basal a los 30 minutos de acabar la prueba de esfuerzo. No se detectaron reacciones tardías tras la realización de las pruebas de esfuerzo en ningún caso de los estudiados.

En la comparación de los valores espirométricos en cada una de las pruebas y entre las diferentes pruebas (Test de la U de Manh y Whitney) se obtienen los siguientes resultados:

En la medición de la CVF hay diferencias entre la primera y tercera prueba que son casi significativas ( $0.05 > p > 0.1$ ) en el minuto 3 y en el 10, siendo significativas ( $0.01 > p > 0.05$ ) en el minuto 5; el resto de comparaciones no son significativas.

En el FEV<sub>1</sub>, el contraste entre la primera y segunda prueba es casi significativa en las mediciones de los minutos 3, 5 y 15; significativa en el 10 y sin diferencias en el resto de mediciones.

El contraste entre la primera y tercera prueba es significativo en los minutos 10 y 15; muy significativa ( $p < 0.001$ ) en los minutos 3 y 5, sin diferencias en el

	A-B	A-C
FEV1	59.5±12.9	66.15±13.2
FEM	57.3±12.5	61.05±14.9
FEV1 *	81.5±16.2	77.16±26.7
FEM *	72.16±20.8	66.06±15.3

- A-** Prueba basal, sin premedicación.  
**B-** Con premedicación 4 mg ND.  
**C-** Con premedicación de 4 mg de ND y tratamiento mantenido 4 mg/8 horas 4 semanas.

\* Contabilizando índices de protección superiores al 30%.

**Taula 2.** Índex de protecció entre les diferents proves d'esforç.  
**Tabla 2.** Índices de protección entre las diferentes pruebas de esfuerzo.

el FEV, entre la primera i la segona proves és superior al 30% en el 69% dels casos (9/13) i el 76.9% en el FEM (10/13); si ho estudiem entre la prova primera i la tercera, és un 83.3% tant en el FEV, com en el FEM (10/12).

Comparant els diferents valors en els moments distints de cada prova (Test de Friedman) es troben les màximes diferències en relació amb els valors basals en la primera prova i les diferències més petites en la tercera (Taula III).

El grau d'acceptabilitat fou bona en 11 casos i regular en dos; aquests darrers, relataven sensació de pruija en orofaringe quan realitzaven l'administració de ND sense utilitzar la cambra d'inhalació. En aquests dos casos, però, no calgué interrompre la medicació.

## Discussió

L'eficàcia del ND en la prevenció de l'AIE ha estat contrastada en diverses publicacions, realitzant la comparació amb placebo en estudis creuats a doble cec en adults<sup>52, 54, 55, 60, 63</sup> i en infants.<sup>53, 57, 58, 66</sup> S'ha comparat l'eficàcia de diferents dosis de ND (1,24 i 8 mg) en l'administració pre-exercici (30-60 minuts) en pacients amb AIE, existint diferències significatives de totes elles en relació amb el placebo, excepte la dosi d'1 mg.<sup>56</sup> No es trobaren diferències significatives entre les dosis de 2,4 i 8 mg, sent la dosi de 4 mg l'aconsellada en adults i infants a partir dels sis anys.

A l'igual d'altres estudis, no s'ha trobat diferències espiromètriques en els mesuraments realitzats abans de l'administració del ND i abans de l'inici de l'exercici, cosa que demostra l'absència d'efecte broncodilatador de ND.<sup>56, 58, 60</sup>

S'ha demostrat que l'ús de cambra d'inhalació permet un major aprofitament de la dosificació de la medicació per via inhalatòria, sense que calgui un grau de coordinació tan important en la maniobra d'inhalació per part del pacient, havent utilitzat la cambra d'inhalació per a l'estudi del nedocromil per part d'altres autors.<sup>59</sup>

S'ha constatat valors espiromètrics basals superiors als teòrics malgrat patir en alguns casos simptomatologia bronquial;<sup>69</sup> aquest fet s'explica perquè els casos que hem estudiat es refereixen a esportistes molt entrenats, cosa per la qual s'aparten de les dades sobre població normal. Aquest fet ens féu desestimar la realització d'una prova d'esforç prèvia individualitzada en cada un dels casos estudiats, per tal de verificar en cada cas l'exercici necessari per desencadenar l'AIE per la qual havien consultat.

La majoria de casos estudiats realitzen esports de gran intensitat i resistència, que són exercicis més asmogènics que altres esports de gran intensitat però de menys durada, destacant la diversitat d'esports representats.<sup>69</sup>

resto. El contrast entre la segona i tercera prova no da diferencia en ninguno de los momentos.

En el FEM, el contraste entre la primera y tercera prueba es casi significativa en los minutos 3, 5 y 10; sin diferencias en el resto de mediciones. Los contrastes entre la primera y segunda prueba y la segunda con la tercera, no dan diferencias en ninguno de los momentos.

En los FM<sup>25-75%</sup>, el contraste entre la primera y segunda prueba es casi significativa en los minutos 5 y 10; sin diferencias en el resto. El contraste entre la primera y tercera prueba es casi significativa en el minuto 30, significativa en el 15, muy significativa en el 3, 5 y 10; sin diferencias en el resto. El contraste entre la segunda y tercera prueba no da diferencias en ninguno de los momentos.

El índice de protección entre la prueba basal y la realizada con premedicación (entre 1 y 2) que era del 59.5% ± 12.98 en el FEV, y 57.3% ± 12.55 en el FEM; comparando la prueba basal con la prueba en la que se administró ND de forma mantenida y antes del ejercicio (1 y 3) que era del 66.15% ± 13.26 y 61.05% ± 14.91 en el FEV, y FEM respectivamente (Tabla II).

Contabilizando exclusivamente los que tienen un índice de protección superior al 30%, se incrementan de forma significativa las medias de los índices de protección (Tabla II). El índice de protección calculado en el FEV, entre 1ª y 2ª prueba es superior al 30% en el 69% de los casos (9/13) y el 76.9% en el FEM (10/13); si lo estudiamos entre la prueba 1ª y 3ª un 83.3% tanto en el FEV, como en el FEM (10/12).

Comparando los diferentes valores en los diferentes momentos de cada prueba (Test de Friedman) se encuentran las máximas diferencias con respecto a los valores basales en la primera prueba y las diferencias más pequeñas en la tercera (Tabla III).

El grado de aceptabilidad fue buena en 11 casos y regular en dos, estos últimos relataban sensación de escozor en orofaringe cuando realizaban la administración de ND sin utilizar la cámara de inhalación, no se precisó interrumpir la medicación en ninguno de los dos casos.

## Discussió

La eficacia del ND en la prevención del AIE ha sido contrastada en diversas publicaciones, realizándose la comparación con placebo en estudios cruzados a doble ciego en adultos<sup>52, 54, 55, 60, 63</sup> y en niños.<sup>53, 57, 58, 66</sup> Se han comparado la eficacia de diferentes dosis de ND (1, 2, 4 y 8 mg) en la administración pre-ejercicio (30-60 minutos) en pacientes con AIE, existiendo diferencias significativas de todas ellas con respecto al placebo a excepción de la dosis de 1 mg.<sup>56</sup> No se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 2, 4 y 8 mg, siendo la dosis de 4 mg la aconsejada en adultos y niños a partir de 6 años.

	A1 vs A2...vs A7	B1 vs B2...vs B7	C1 vs C2...vs C7
<b>FEV1</b>	p < 0.001	0.01 < p < 0.05	n.s.
<b>FEM</b>	p < 0.001	n.s.	p= 0.01
<b>CVF</b>	p < 0.001	0.01 < p < 0.05	p= 0.01
<b>FM 25-75%</b>	p < 0.001	0.01 < p < 0.05	n.s.

**A-** Prueba basal, sin premedicación.

**B-** Con premedicación 4 mg ND.

**C-** Con premedicación de 4 mg de ND y tratamiento mantenido 4 mg/8 horas 4 semanas.

**Taula 3.** Diferències estadístiques en els diferents moments de la prova per als diferents paràmetres ventilatoris.

**Tabla 3.** Diferencias estadísticas en los diferentes momentos de la prueba para los diferentes parámetros ventilatorios.

Les estacions de la tardor i l'hivern foren en tots els casos les èpoques de consulta, bé pel debut bé per l'exacerbació de la seva AIE, èpoques aquestes en què la temperatura de l'aire inspirat és menor i en les quals s'exacerba la simptomatologia en els pacients sensibilitzats als àcars de la pols domèstica, fet demostrat així mateix en pacients pol·línics en els quals es constata una variabilitat de la seva AIE en èpoques de pol·linització<sup>70</sup> i després de la provocació al·lèrgica en pacients amb asma bronquial extrínseca.<sup>71</sup>

L'AIE era l'única manifestació clínica solament en un cas, i en la resta dels casos estava associada a asma bronquial, rinitis i/o conjuntivitis. El període d'evolució de l'AIE era important en alguns casos, mitjana d'1,5 anys, no sent la presentació dels símptomes perenne sinó que s'alternen períodes d'exacerbació i de remissió. Els casos d'AIE moderades i severes foren del 61,5%, xifres semblants (68%) a les trobades per Morton.<sup>60</sup>

En els diferents treballs revisats,<sup>51, 54, 59-61, 63</sup> el descens percentual mitjà del FEV<sub>1</sub> i el FEM després de la prova d'exercici basal varia entre 30-50% i 26-50% respectivament, percentatges semblants als obtinguts per nosaltres (33,6% i 30,4%). Els descensos en la CVF obtinguts per Boner (24,9%), són semblants als obtinguts per nosaltres (26,8%), mentre que els descensos en els FM (25-75%) són més elevats que els nostres (62 i 41%).<sup>58</sup>

Al igual que en otros estudios no se han encontrado diferencias espirométricas en las mediciones realizadas antes de la administración del ND y antes del inicio del ejercicio, lo que demuestra la ausencia de efecto broncodilatador de ND.<sup>58, 59, 60</sup>

Se ha demostrado que el uso de cámara de inhalación permite un mayor aprovechamiento de la dosificación de medicación por vía inhalatoria, no precisando un grado de coordinación tan importante en la maniobra de inhalación por parte del paciente, habiéndose utilizado la cámara de inhalación para el estudio del nedrocromil por parte de otros autores.<sup>59</sup>

Se han constatado valores espirométricos basales superiores a los teóricos a pesar de padecer en algunos casos sintomatología bronquial,<sup>60</sup> hecho éste explicado, por ser los casos estudiados por nosotros deportistas muy entrenados, por lo que se apartan de los datos sobre población normal. Este hecho nos hizo desestimar la realización de una prueba de esfuerzo estandarizada, por lo que se realizó una prueba de esfuerzo previa individualizada en cada uno de los casos estudiados a fin y efecto de verificar en cada caso el ejercicio necesario para desencadenar el AIE por el que habían consultado.

La mayoría de casos estudiados realizan deportes de gran intensidad y resistencia, que son ejercicios más asmogénicos que otros deportes de gran intensidad pero menor duración, destacando la diversidad de deportes representados.<sup>60</sup>

Las estaciones de otoño e invierno fueron en todos los casos las épocas de consulta bien por el debut o la exacerbación de su AIE, épocas estas en las que la temperatura del aire inspirado es menor y en las que se exagera la sintomatología en los pacientes sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico, hecho demostrado asimismo en pacientes polínicos en los que se constataba una variabilidad de su AIE en épocas de polinización<sup>70</sup> y tras la provocación alérgica en pacientes con asma bronquial extrínseco.<sup>71</sup>

El AIE era la única manifestación clínica solamente en un caso, estando asociada en el resto de los casos a asma bronquial, rinitis y/o conjuntivitis. El período de evolución del AIE era importante en algunos casos, media de 1.5 años, no siendo la presentación de los síntomas perenne, sino que se alternan períodos de exacerbación y de remisión. Se catalogó en el 61.5% de los casos el AIE como moderado y severo, cifras similares (68%) a las encontradas por Morton.<sup>60</sup>

En los diferentes trabajos revisados,<sup>51, 54, 59-61, 63</sup> el descenso porcentual medio del FEV<sub>1</sub> y el FEM tras la prueba de ejercicio basal varia entre 30-50% y 26-50% respectivamente, porcentajes similares a los obtenidos por nosotros (33.6 y 30.4%). Los descensos en la CVF obtenidos por Boner 24.9%, son similares a los obtenidos por nosotros 26.8, mien-

Els índexs de protecció assolits per diversos autors en els valors del FEV<sub>1</sub> i FEM després de l'administració de 4 mg de ND abans de l'exercici oscil·len entre el 40-67%<sup>51, 52, 54, 55, 57, 58, 61</sup> i 59-81%<sup>56, 57, 59</sup> xifres semblants a les nostres. Considerant índexs de protecció valorables a partir del 30%, la mitjana obtinguda en l'índex de protecció en el FEV<sub>1</sub> se situa en el 81,5%, xifres semblants a les obtingudes per Marti<sup>59</sup> en un estudi realitzat en edat pediàtrica (6-14 anys) mitjançant la utilització de cambra d'inhalació.

El FEV<sub>1</sub> i els FM 25-75% són les variables que queden modificades més significativament en realitzar les comparacions entre els descensos màxims assolits en les diferents proves (1a-2a i la 3a), no havent-hi diferències significatives entre la 2a i la 3a proves.

Si comparem les diferents variables en els diferents moments de cada prova, es detecta una major protecció en la prova que es realitza amb tractament mantingut i administració de ND pre-exercici, cosa que suggereix una disminució de la hiperreactivitat bronquial després de l'administració prolongada de ND durant quatre setmanes, fet constatat per Cua-Lim<sup>72</sup> i Nevot,<sup>65</sup> que demostren l'eficàcia del ND en el tractament de l'asma bronquial i l'AIE a les 4 setmanes de tractament mantingut. En un altre estudi realitzat a llarg termini durant 12 mesos, desapareix l'AIE en el 65% dels casos.<sup>73</sup>

La caiguda màxima dels valors espiromètrics després de l'exercici, a l'igual d'altres autors, s'ha verificat entre els 3 i 10 minuts postexercici, amb una corba de recuperació valorable als 30 minuts.<sup>1, 53, 55, 58</sup>

A l'igual de la majoria d'estudis realitzats de prevenció d'AIE mitjançant la inhalació de ND, no hem detectat en cap cas AIE de tipus tardà, fet explicable pel mateix efecte protector del ND sobre aquest tipus de reaccions.<sup>43, 44, 64, 66, 74</sup>

En estudis d'AIE, la major freqüència es produeix en pacients amb asma extrínseca aperiene per sensibilització a àcars de la pols domèstica, fet constatat per diversos autors.<sup>38, 51, 58, 63</sup> En el nostre cas es demostrà una sensibilització a Dermatophagoides Pteronyssinus en el 77% dels casos.

L'AIE apareix en el 40% dels individus que presenten rinitis extrínseca en absència d'asma, la majoria d'ells amb sensibilització a àcars.<sup>20, 75</sup> En una prova d'esforç realitzada en infants amb patologia rinosinusal en absència d'asma, el 75% dels casos presenten un increment de les resistències (Rva) després de l'exercici.<sup>76</sup> L'exercici restaura la permeabilitat nasal en la majoria dels individus amb rinitis; alguns d'ells tornen a experimentar obstrucció nasal. En aquest últim grup l'obstrucció nasal es correlaciona directament amb l'inici de l'AIE.

En l'exploració nasal realitzada es detecta de manera concomitant a l'AIE un alt grau d'edema i obstrucció nasal en els casos estudiats; tot i no trobar dades estadísticament significatives que suggereixin la major gravetat de l'AIE en pacients amb

tras que los descensos en los FM<sub>25-75%</sub> son más elevados que los nuestros, 62 y 41%.<sup>58</sup>

Los índices de protección alcanzados por diversos autores en los valores del FEV<sub>1</sub> y FEM tras la administración de 4 mg de ND antes del ejercicio oscilaba entre el 40-67%<sup>51, 52, 54, 55, 57, 58, 61</sup> y 59-81%<sup>56, 57, 59</sup> cifras similares a las nuestras. Considerando índices de protección valorables a partir del 30%, la media obtenida en el índice de protección en el FEV<sub>1</sub> se situa en el 81.5%, cifras similares a las obtenidas por Marti<sup>59</sup> en un estudio realizado en edad pediátrica (6-14 años) mediante la utilización de cámara de inhalación.

El FEV<sub>1</sub> y los FM<sub>25-75%</sub> son las variables que se modifican más significativamente al realizar las comparaciones entre los descensos máximos alcanzados en las diferentes pruebas (1ª, 2ª y 1ª y 3ª), no existiendo diferencias significativas entre la 2ª y 3ª prueba.

Si comparamos las diferentes variables en los diferentes momentos de cada prueba se detecta una mayor protección en la prueba que se realiza con tratamiento mantenido y administración de ND pre-ejercicio, lo que sugiere una disminución de la hiperreactividad bronquial tras la administración prolongada de ND durante 4 semanas, hecho éste constatado por Cua-Lim<sup>72</sup> y Nevot,<sup>65</sup> que demuestran la eficacia del ND en el tratamiento del asma bronquial y el AIE a las 4 semanas de tratamiento mantenido. En otro estudio realizado a largo plazo durante 12 meses, desaparece el AIE en 65% de los casos.<sup>73</sup>

La caída máxima de los valores espirométricos tras el ejercicio al igual que otros autores, se han verificado entre los 3 y 10 minutos post-ejercicio, con una curva de recuperación valorable a los 30 minutos.<sup>1, 53, 55, 58</sup>

Al igual que la mayoría de estudios realizados de prevención de AIE mediante la inhalación de ND, no hemos detectado en ningún caso AIE de tipo tardío, hecho explicable por el mismo efecto protector del ND sobre este tipo de reacciones.<sup>43, 44, 64, 66, 74</sup>

En estudios de AIE, la mayor frecuencia se da en pacientes con asma extrínseco perenne por sensibilización a ácaros del polvo doméstico, hecho constatado por diversos autores,<sup>38, 51, 58, 63</sup> en nuestro caso se demostró una sensibilización a Dermatophagoides Pteronyssinus en el 77% de casos.

El AIE aparece en el 40% de los individuos que presentan rinitis extrínseca en ausencia de asma, la mayoría de ellos con sensibilización a ácaros.<sup>20, 75</sup> En una prueba de esfuerzo realizada en niños con patologia rinosinusal en ausencia de asma, el 75% de los casos presentan un incremento de las resistencias (Rva) tras el ejercicio.<sup>76</sup> El ejercicio restaura la permeabilidad nasal en la mayoría de los individuos con rinitis, en algunos de ellos vuelven a experimentar obstrucción nasal, en este último grupo la obstrucción nasal se correlaciona directamente con el inicio del AIE.

obstrucció nasal severa, l'afectació nasal podria tenir un paper important en el seu control.<sup>77</sup>

En molts pacients que pateixen rinitis al·lèrgica, la utilització preventiva de cromoglicat sòdic per via nasal manté la permeabilitat nasal i, per tant, l'aclimatació i la humidificació de l'aire que penetra en la via aèria.<sup>20</sup> S'han realitzat estudis en els quals se suggereix l'efecte beneficiós de l'administració tòpica de ND via nasal,<sup>78, 79</sup> cosa per la qual es podria obtenir un efecte beneficiós després de l'administració de ND tòpic nasal de forma concomitant a l'administració bronquial en pacients amb rinitis i AIE.

Els estudis a llarg termini<sup>80, 81</sup> i el control després de la comercialització, no han revelat efectes adversos greus després de l'administració de ND via inhalatòria. El succés més sovint descrit és la percepció d'un gust amarg i irritació faríngia, i en casos aïllats han estat descrites cefalees, nàusees i vòmits.<sup>82</sup> En el nostre cas, hem detectat en dos casos (15%) irritació faríngia lleu que no es presentava en utilitzar la cambra espaciadora, en els quals no ha calgut retirar el tractament. Aquesta reacció adversa ha estat descrita en altres estudis semblants<sup>55, 56, 60</sup> i no ha estat descrita la detecció de cap efecte advers en altres publicacions.<sup>50, 52, 57, 58, 65</sup>

En la exploración nasal realizada se detecta de forma concomitante al AIE un alto grado de edema y obstrucción nasal en los casos estudiados, a pesar de no encontrar datos estadísticamente significativos que sugieran la mayor gravedad del AIE en pacientes con obstrucción nasal severa, y podría tener la afectación nasal un papel importante en su control.<sup>77</sup>

En muchos pacientes que padecen rinitis alérgica, la utilización preventiva de cromoglicato sódico por vía nasal mantiene la permeabilidad nasal y por tanto la aclimatación y humidificación del aire que penetra en la vía aérea.<sup>20</sup> Se han realizado estudios en los que se sugiere el efecto beneficioso de la administración tópica del ND vía nasal,<sup>78, 79</sup> por lo que se podría obtener un efecto beneficioso tras la administración de ND tópico nasal de forma concomitante a la administración bronquial en pacientes con rinitis y AIE.

Los estudios a largo plazo<sup>80, 81</sup> y el control tras la comercialización no han revelado efectos adversos graves tras la administración de ND vía inhalatoria. El suceso más frecuentemente descrito es la percepción de un sabor amargo e irritación faríngea, habiéndose descrito en casos aislados cefaleas, náuseas y vómitos.<sup>82</sup> En nuestro caso hemos detectado en dos casos (15%) irritación faríngea leve que no se presentaba al utilizar la cámara espaciadora, en los que no ha sido preciso la retirada del tratamiento. Esta reacción adversa se ha descrito en otros estudios similares,<sup>55, 56, 60</sup> no describiéndose la detección de efecto adverso alguno en otras publicaciones.<sup>50, 52, 57, 58, 65</sup>

## Bibliografia

1. BIERMAN, C.W.: Asma inducido por ejercicio. *Allergy Proceedings*, 5: 11-15, 1988.
2. BIERMAN, C.W.; SPIRO, S.G.; PETHERAM, I.: Characterization of the late response in exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 74: 701-706, 1984.
3. SILVERMAN, M.; ANDERSON, S.D.: Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch. Dis. Child.*, 882-889, 1972.
4. GODFREY, S.; SILVERMAN, M.; ANDERSON, S.D.: The use of the tread-mill for assessing exercise-induced asthma of the effect of varying the severity and duration of exercise. *Pediatrics*, 56: 893-898, 1975.
5. EGGLESTON, P.A.: A comparison of the asthmatic response to metacholine and exercise. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 63: 104-110, 1979.
6. BOULET, L.P.; CARTIER, A.; THOMPSON, N.C.; ROBERTS, R.S.; DOLOVICH, J.; HARGREAVE, F.E.: Asthma and increases in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 71: 399-406, 1983.
7. VALENCIA, A.; CASAN, P.; DÍAZ, M.; PERPIÑÁ, M.; SEBASTIÁN, M.D.: Normativa para los test de provocación bronquial inespecífica. Ediciones Doyma (eds.). Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio. SEPAR. 1987.
8. KONING, P.: Provocación con ejercicio: indicaciones y técnicas. *Allergy Proceedings*, 2: 67-70, 1990.
9. ANDERSON, S.D.; CONNOLLY, N.M.; GODFREY, S.: Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax*, 26: 396, 1971.



10. SPRENKLE, A.C.; VAN ARSDEL P.P. Jr.; BIERMAN, C.W.: New drug evaluation using exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics*, 56: 937-939, 1974.
11. CHEN, W.Y.; HORTON, D.J.: Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration*, 34: 305-313, 1977.
12. STRAUSS, R.H.; McFADDEN, E.R.; INGRAM, R.H.; DEAL E.C., JAEGER, J.J.: Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise asthma. *J. Clin. Invest.* 61: 443-440.
13. MCFADDEN, E. R; INGRAM, R.H.: Exercise-induced asthma. Observations on the initiating stimulus. *N. Engl. J. Med.*, 301: 763-769, 1979.
14. DEAL E.C. Jr.; McFadden, E.R.; INGRAM, H.R. Jr.; JAEGER, J.J.: Esophageal temperature during exercise in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J. Appl. Physiol*, 46: 484, 1979.
15. HAHN, A.; ANDERSON, S.D.; MORTON, R.A.; BLACK, J.L.; FITCH, K.D.: A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 575-579, 1984.
16. SHEPPARD, D.; ESCHEMBACHER, W.L.: Respiratory water loss as a stimulus to exercise-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73: 640-642, 1984.
17. ANDERSON, S.D.: Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 73: 660-665, 1984.
18. ANDERSON, S.D.; DAVISKAS, E.; SMSITH, C.M.: Asma inducida por ejercicio: diferencias de opinión con respecto al estímulo. *Allergy Proceedings*, 6: 35-47, 1989.
129. VOY, R.O.: The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm 1984. *Med. & Sci. in Sports and Exerc.*, 18: 328-330, 1986.
20. KATZ, R.M.: Asma inducida por ejercicio: otras reacciones alérgicas en el atleta, 6: 21-26, 1989.
21. WEILLER, J.M.; METZGER, W.J.; DONNELLY, A.L.; CROWLEY, E.T.; SHARATH, M.D.: Prevalence and bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes. *Chest*, 90: 23-28, 1986.
22. FITCH, K.D.; MORTON, A.R.; BLANKSBY, B.A.: The effects of swimming training on children with asthma. *Arch. Dis. Child.*, 51: 190-194, 1976.
23. NICKERSON, B.G.; BAUTISTA, D.B.; NAMEY, M.A. et al.: Distance running improves fitness in asthmatic children without pulmonary complications or changes in exercise-induced bronchospasm. *Pediatrics*, 71: 147-152, 1983.
24. FITCH, K.D.; BLITVICH, J.D.; MORTON, A.R.: The effect of running training on exercise-induced asthma. *Ann. Allergy*, 57: 90-94, 1986.
25. VALENCIA, A.; VILLEGAS, G.; ROMERO, J.A.: Asma y ejercicio. *Arch. Bronconeumol.*, 26: 204-213, 1990.
26. ANDERSON, S.D.; SEALE, J.P.; ROZEA, P.; BANDLER, L.; THEOBALD, G.; LINDSAY, D.A.: Inhaled an oral salbutamol in exercise-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 114: 493-500, 1976.
27. RASMUSEN, F.V.; MADSEN, L.; BUNDGAARD, A.: A combined of anticholinergic drug ipratropium bromide and disodium cromoglycate in exercise-induced asthma. *Scand. J. Respir. Dis.* 103 (suppl): 69, 1979.
28. BOULET, L.P.; TURCOTTE, H.; TENNINA, S.: Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. *J. Allergy clin. Immunol.* 83: 882-887.
29. VATHENEN, A.S.; KNOX, A.J.; WISNIEWSKI, A.; TATTERFIELD, A.E.: Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Thorax*, 46: 811-816, 1991.
30. MAGNUSSEN, H; RABE, K.F.: The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. *J. Allergy clin. Immunol.*, 90: 846-851, 1992.
31. FREEMAN, W.; JAVAID, A.; CAYTON, R.M.: The effect of ipratropium bromide on maximal exercise capacity in asthmatic and non-asthmatic men. *Respiratory Medicine*, 86: 151-155, 1992.
32. EVAANS, T.W.; ROGERS, D.F.; AURSUDKIJ, B.; CHUNG, K.F.; BARNES, P.J.: Role of mediators in airway vascular permeability induced by antigen. *Abstract. Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: A-315, 1987.
33. MOQBEL, R.; WALSH, G.M.; KAY, A.B.: Inhibition of human granulocyte activation by nedocromil sodium. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 227-229, 1986.
34. SPRY, C,J.F.; KUMARASWAMI, V.; TAI, P.C.: The effect of nedocromil sodium or secretion from human eosinophils. *Eur. J. Respir. Dis. (suppl)*: 241-243, 1986.
35. GODARD, P.; CHAVIS, C.; DAURES, J.P. et al.: Leucotrine B<sub>4</sub> and 5-HETE release by alveolar macrophages in asthmatic patients: inhibition by nedocromil sodium. *Abstract. Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: A-318, 1987.
36. LEUNG, K.B.P.; FLINT, K.C., BROSTOFF, J. et al.: A comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate on human lung mast cells obtained by bronchoalveolar lavage and by dispersion of lung fragments. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69: 223-226, 1986.
37. FAIRFAX, A.J.; ALLBESON, M.A.: A double blind group comparative trial of nedocromil sodium and placebo in the management of bronchial asthma: a preliminary report. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69: 320-322, 1986.
38. GRECO, D.B.; NEGREIROS, D.B.; CHAREB, J.A.; FERREIRA-LIMA, P.; CROCE, J.: A multicentre double blind group comparative trial of two dose levels of nedocromil sodium and placebo in the management of perennial extrinsic asthma. *Eur. J. Respir. Dis.* 69 (suppl): 323-326.
39. JOOS, G.F.; PAUWELS, R.A.; VAN DER STRAETEN, M.E.: Pharmacological studies on the localisation of the tachykinin receptor in the rat bronchus. *Abstract. Am. Rev. Respir. Dis.* 135: A-87, 1987.
40. FYANS, P.G.; CHATTERJEE, P.C.; CHATTERJEE, S.S.: Effects of adding nedocromil sodium (TiladeR) to the routine therapy of patients with bronchial asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 19: 521-528, 1989.
41. REBUCK, A.S.; KESTEN, S.; BOULET, L.P., et al.: A 3 month evaluation of the efficacy of nedocromil sodium in asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nedocromil sodium conducted by a Canadian multicenter study group. *J. Allergy Clin, Immunol.* 85: 612-617, 1990.

42. RICHARDS, R.; PHILLIPS, G.D.; HOLGATE, S.T.: Nedocromil sodium is more potent than sodium cromoglycate against AMP-induced bronchoconstriction in atopic asthmatic subjects. *Clin. Exp. Allergy*, 19: 285-291, 1988.
43. DAHL, R.; PEDERSEN, B.: Influence of nedocromil sodium on the dual asthmatic reaction after allergen challenge: a double-blind, placebo controlled study. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 263-265, 1986.
44. CRIMI, E.; BRUSASCO, V.; CRIMI, P.: Effect of nedocromil sodium on the late asthmatic reaction to bronchial antigen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 83: 985-990, 1989.
45. NAIR, N.; HOPP, R.J.; TOWNLEY, R.: Effect of nedocromil on antigen-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Ann. Allergy*, 62: 329-331, 1989.
46. ALTOUNYAN, R.E.C.; LEE, T.B.; ROCCHICCIOLI, K.M.S.; SHAE, C.L.: A comparison of the inhibitory effects of nedocromil sodium and sodium cromoglycate on adenosine monophosphate-induced bronchoconstriction in atopic subjects, *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 277-279, 1986.
47. FULLER, R.W.; DIXON, C.M.S.; BARNES, P.J.: Nedocromil sodium inhibits sulfur dioxide-induced bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 133: 55.
48. ROCCHICCIOLI, K.; PICKERING, C.A.C.: A double-blind crossover study to compare the effects of nedocromil sodium (4 mg) and placebo given by pressurized aerosol in cold air bronchial challenge in asthmatic patients: a preliminary report. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 292-293, 1986.
49. ROBUSCHI, M.; VAGHI, A.; SIMONE, P.; BIANCO, S.: Prevention of fog induced bronchospasm by nedocromil sodium. *Clin. Allergy*, 17: 69-74, 1987.
50. BLEECKER, E.R.; WALDEN, S.M.; BRITT, E.J.: Effect of nedocromil on exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75: 173, 1985.
51. SHAW, R.J.; KAY, A.B.: Nedocromil, a mucosal and connective tissue mast cell stabilizer, inhibits exercise-induced asthma. *Br. J. Dis. Chest*, 79: 385-389, 1985.
52. DEBELIC, M.: Nedocromil sodium and exercise-induced asthma in adolescents. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 266-267, 1986.
53. BAUER, C.P.: The protective effect of nedocromil sodium in exercise induced asthma. *Eur. J. Despir. Dis.*, 69 (suppl): 252-254, 1986.
54. THOMSON, N.C.; ROBERTS, J.A.: Nedocromil sodium attenuates exercise-induced asthma. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 297-298, 1986.
55. BUNDGAARD, A.; ENEHJELM, S.D.; SCHMIDT, A.: A comparative study of the effects of two different doses of nedocromil sodium and placebo given by pressurized aerosol in exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy*, 43: 493-496, 1988.
56. VILSVIK, J.; SCHAANNING, J.: A comparative study of the effect of three doses of nedocromil sodium and placebo given by pressurized aerosol to asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Ann. Allergy*, 61: 367-370, 1988.
57. HENRIKSEN, J.M.: Effect of nedocromil sodium on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Allergy*, 43: 449-453, 1988.
58. BONER, A.L.; VALLONES, G.; BENNATI, D.: Nedocromil sodium in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann. Allergy*, 62: 38-41, 1989.
59. MARTÍ, R.; FERRES, J.M.P.; GARCÍA, M.P.; JULIÁ, A.: Nedocromil sódico en el asma inducido por esfuerzo en niños. Libro de ponencias de la XIII Reunión de la sección de Neumología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Girona (España), Mayor 1991: 115.
60. MORTON, A.R.; OGLE, S.L.; FITCH, K. D.: Effects of nedocromil sodium, cromolyn sodium, and a placebo in exercise-induced asthma. *Ann. Allergy*, 68: 144-148, 1992.
61. RABAMEDA, A.; HERNANDO, J.; GONZÁLEZ, B. et al.: Estudio comparativo del efecto protector de cromoglicato y el nedocromil en niños con asma de esfuerzo. Libro de ponencias de la Reunión de la sección de Neumología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Salamanca (España) 35: 1992.
62. (???) (falta texto)
63. ROBERTS, J.A.; THOMSON, N.C.: Attenuation of exercise-induced asthma by pretreatment with nedocromil sodium and minocromil. *Clin. Allergy*, 15: 377-381, 1985.
64. SPEELBERG, B.; VERHOEF, N.P.L.; VAN DER BERG, N.J.: Does nedocromil sodium protect Against the late asthmatic reaction after exercise. *Eur. Respir. J.* 5: 430-437, 1992.
65. NEVOT, S.; CASAS, R.: Efecto del nedocromil sódico en el asma inducido por ejercicio. Libro de ponencias de la Reunión de la sección de Neumología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Salamanca (España), 14: 1992.
66. CHUDRY, N.; CORREA, F.; SILVERMAN, M.: Nedocromil sodium and exercise induced asthma. *Arch. Dis. Chil.*, 62: 412-414, 1987.
67. SANCHIS, J.; CASAN, P.; CASTILLO, J.; GONZÁLEZ, N.; PALENCIANO, L.; ROCA, J.: Normativa para la espirometría forzada. Ediciones DOYMA (eds.). Sociedad Española de Patología del aparato Respiratorio. SEPAR, 1987.
68. GARDNER, R.M.; BAKER, C.D.; BROENNLE, A.M., et al. ATS Statement-Snowbird Workshop on Standardization of Spirometry. *ARRD*, 119: 831-838, 1979.
69. PIERSON, V.E.; VOY, R.O.: Broncoespasmo inducido por ejercicio en los XXIII Juegos Olímpicos de Verano. *Allergy Proceedings*, 5: 24-28, 1988.
70. KARJALAINEN, J.; LINDQUIST, A.; LAITINEN, L.A.: Seasonal variability of exercise-induced asthma especially outdoors. Effect of birch pollen allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 19: 273-278, 1989.
71. MUSSAFI, H.; SPRINGER, C.; GODFREY, S.: Increased Bronchial responsiveness to exercise and histamine after allergic challenge in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 77: 48-52, 1986.
72. CUA-LIM, F.; AGBAYANI, B.F.; LACHICA, D.A.: A double-blind comparative trial of nedocromil sodium and placebo in the management of bronchial asthma in patients routinely using oral bronchodilators. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 306-310, 1986.
73. CASAS, C.; MADRAZO, J.L.; MILLAN, L.; FAILE, T.: Tratamiento con nedocromil sódico en niños con asma crónico grave. Seguimiento durante un año. *Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clin.*, 7 (suppl): 55, 1991.
74. ALBAZZAZ, M.K.; NEALE, M.G.; PAEL, K.R.: Duración de la dosis de nedocromil sódico nebulizada en el asma inducido por ejercicio. *Eur. Respir. J.*, 5: 967-969, 1992.

75. BRONSTEIN, R.: Incidence of exercise-induced bronchospasm in childhood allergic rhinitis. *Allergol. et Immunopathol.*, 10: 449-452, 1982.
76. FERNÁNDEZ, M.; OEHLING: A study of exercise-induced bronchial hyperreactivity in patients with rhinosinusal pathology. *Allergol. et Immunopathol.* 17: 141-144, 1989.
77. SHTURMAN-ELLSTEIN, R.; ZEBALLOS, R.J.; BUCKLEY, J.M.; SOUHRADA, J.F.: The beneficial effect of nasal brathing on exercise-induced bronchospasm. *Am. Rev. Respir Dis.*, 118: 65-73, 1978.
78. KAULBACH, H.C.; IGARASHI, Y.; MULLOL, J.; WHITE, M.V.; KALINER, M.A.: Effects of nedocromil sodium on allergen-induced rhinitis in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 89: 599-610, 1992.
79. SCHULLER, D.E.; SELCOW, J.E.; JOOS, TH, et al.: A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86: 554-561, 1990.
80. CARRASCO, E.; SEPÚLVEDA, R.: The acceptability, tolerability and safety of nedocromil sodium in long term clinical use. *Eur. J. Respir. Dis.* 69 (suppl): 311-313, 1986.
81. LAL, S.; MALHOTRA, G.; GRIBBEN, D.; ODDER, D.: An open assesment study of the acceptability, tolerability and safety of nedocromil sodium in long term clinical use in patients with perennial asthma. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69 (suppl): 136-142, 1986.
82. GONZÁLEZ, J.; BROGDEN, R.N.: Nedocromil sodium: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of reversible obstructive airways disease. *Drugs*, 34: 560-577, 1987.

