

Asma y ejercicio físico. Caso clínico

Autoras

Ana Gómez-Bastero Fernández, Virginia Almadana Pacheco

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España

Correspondencia

Ana Gómez-Bastero Fernández

C. López de Azme, 4. 41009 Sevilla, España

Tel.: 630 729 226 E-mail: ana.gomezbastero@gmail.com

Resumen

La realización de actividad física regular es recomendable en enfermedades respiratorias crónicas, incluida el asma. Por otro lado, no obstante, el ejercicio físico vigoroso puede desencadenar síntomas en las vías respiratorias, al imponer altas exigencias al sistema respiratorio y exponer a los sujetos a mayores cantidades de alérgenos inhalados, contaminantes, irritantes y condiciones ambientales adversas.

Es muy importante la detección de síntomas en relación con la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE), así como el estudio de la misma mediante pruebas objetivas, ya que su control mediante tratamiento farmacológico y medidas de prevención puede mejorar la calidad de vida y los síntomas de los pacientes asmáticos y no asmáticos con BIE.

Introducción

La actividad física regular está ampliamente recomendada como uno de los medios más eficaces para prevenir las enfermedades crónicas y mantener un buen estado de salud¹. De hecho, existe una amplia evidencia sobre el efecto beneficioso de los programas de entrenamiento y rehabilitación en enfermedades, incluida el asma². La actividad física ha demostrado mejorar los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la función pulmonar, así como reducir la inflamación y la capacidad de respuesta de las vías respiratorias en sujetos asmáticos³⁻⁵.

Por otro lado, sin embargo, el entrenamiento físico vigoroso puede desencadenar síntomas en las vías respiratorias al imponer altas exigencias al sistema respiratorio y exponer a los sujetos a mayores cantidades de alérgenos inhalados, contaminantes, irritantes y condiciones ambientales adversas⁶. Además, el entrenamiento físico intenso puede inducir un estado transitorio de regulación negativa con un cambio hacia una respuesta prevalente de linfocitos Th2, algo asociado clínicamente con una mayor prevalencia de atopia e infecciones virales del tracto respiratorio

superior; ambos son factores de riesgo relevantes para el inicio y el empeoramiento del asma^{7,8}.

El estrechamiento transitorio de la vía aérea que ocurre como resultado del ejercicio se define como *broncoconstricción inducida por el ejercicio* (BIE)⁶, que se produce durante el ejercicio vigoroso o, más comúnmente, después del mismo⁹. La BIE puede aparecer tanto en pacientes con síntomas clínicos de asma (en el pasado denominada “asma inducida por el ejercicio”) como en aquellos que experimentan BIE en ausencia de asma clínica¹⁰.

Para aclarar este tema, todavía controvertido, se desarrolló un consenso entre varias sociedades: Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI), Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI) y Consejo Conjunto de Alergia, Asma e Inmunología (JCAAI)¹¹. Más recientemente, se elaboró una guía de práctica clínica de la Sociedad Torácica Americana⁶, que determinó usar el término *BIE con asma* para la broncoconstricción después del ejercicio en pacientes asmáticos y el de *BIE sin asma* para una obstrucción aguda del flujo aéreo en sujetos sin otros síntomas ni signos de asma clínica.

A través del siguiente caso clínico podemos ir analizando la valoración de la BIE en nuestros pacientes.

Caso clínico

Se trata de un varón de 46 años sin antecedentes de interés, sin reacciones medicamentosas conocidas o hábitos tóxicos. No presentaba antecedentes familiares de patología respiratoria ni atopia. Trabaja como administrativo. Había sido derivado a nuestras consultas por su médico de atención primaria por disnea en relación con el ejercicio físico. Era un deportista que realizaba maratones desde hacía años sin clínica bronquial previamente. En el último año, en los meses de junio y julio principalmente, presentaba clínica de rinitis (rinorrea acuosa) y síntomas sugestivos de hiperreactividad bronquial exclusivamente cuando salía a correr. No indicaba otra sintomatología.

A la exploración presentaba buen estado general, estando eupneico, con una auscultación cardiopulmonar con tonos cardiacos rítmicos a buena frecuencia, sin soplos y con ruidos respiratorios normales, sin sibilantes ni crepitantes. La pulsioximetría basal era del 98%.

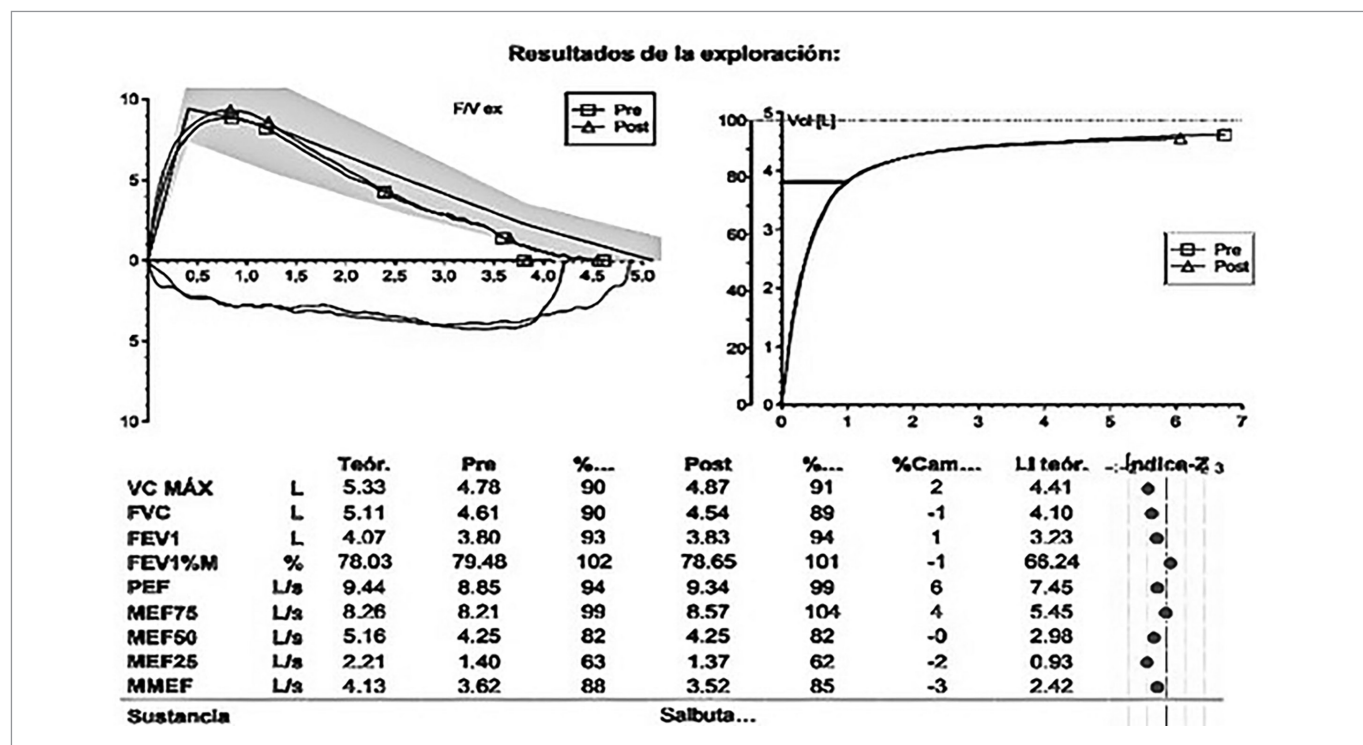
Aportaba analítica con hemograma y bioquímica general dentro de la normalidad, incluida IgE total, así como radiografía de tórax posteroanterior y lateral (Figura 1) que no mostraba alteraciones.

Figura 1. Radiografía de tórax, proyección posteroanterior y lateral



Se realizó inicialmente una espirometría basal y después una prueba broncodilatadora (Figura 2) con los siguientes valores: FEV₁ 3.400 cc - 78%, FVC 4.120 cc - 73%, FEV₁/FVC 0,75.

Figura 2. Espirometría forzada basal y tras prueba broncodilatadora



Posteriormente se realizó un estudio funcional respiratorio completo, incluyendo test de provocación bronquial con metacolina, que fue negativo. El estudio de difusión de monóxido de carbono presentó valores dentro de la normalidad (DLCO 91%, KCO 109%), igual que la medición de volúmenes pulmonares mediante pletismografía. La medición de óxido nítrico exhalado (FeNO) fue de 63 ppb y el estudio alergológico mediante *prick test* resultó negativo.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (Figura 3) se realizó en cicloergómetro mediante un protocolo de esfuerzo incremental a razón de 20 vatios/min, con una duración total de 16'15". El paciente finalizó la prueba por cansancio de piernas 7/10 de la escala de Borg, refiriendo una grado de disnea 3/10 de la escala de Borg, sin presentar dolor torácico ni alteraciones electrocardiográficas. El cociente respiratorio al esfuerzo máximo fue de

1,09, indicando maximalidad del esfuerzo y alcanzando un total de 179 vatios (87% de sus teóricos). El paciente consiguió un consumo de oxígeno máximo (VO_2) de 2.322 ml/min (83%), con VO_2/kg de 25. Se determinó el umbral anaeróbico por el método de los equivalentes ventilatorios a los 74 vatios y al 36% de VO_2 máximo teórico, que fue considerado normal. La respuesta hemodinámica al ejercicio fue normal, con hipertensión al finalizar la prueba (inicial 149/90 mmHg, final 211/101 mmHg). El pulso de oxígeno fue de 15,8 ml (95%), considerado normal, y con una pendiente de subida también normal. Se estimó una máxima ventilación voluntaria (MVV) de 117 L/min. El paciente realizó un total de 84 L/min, por lo que alcanzó el 71,8% de su MVV, quedando escasa reserva respiratoria, lo que puede ser normal en estos niveles de ejercicio.

Figura 3. Resultados de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Resumen (20 = s)		Reposo (R)	Carga máx.	VT1 [Man.]	VT1 [%TeórMax]	Pico (R) [Teór.]	Carga máxima
Tiempo	[min]	01:07	14:13	07:39	-	-	-
Cargar	[W]	0	179	74	36	205	87
V'O2	[mL/min]	369	2322	1248	45	2799	83
V'O2/Kg	[(mL/min)/kg]	4.0	25,0	13,4	45	30,1	83
V'CO2	[mL/min]	294	2531	999	-	-	-
PendVO2	[(mL/min)/W]	47,67	9,85	9,29	-	-	-
HR	[1/min]	58	147	100	59	169	87
HRR (L)	[1/min]	111	22	69	-	-	-
O2pulso	[mL]	6,4	15,8	12,5	75	16,6	95
BF	[1/min]	17,0	36,1	23,2	56	41,6	87
VE	[L/min]	12	84	31	27	117	72
BR(%)	[%]	91	37	77	274	28	133
EqCO2	[%]	34,0	31,3	27,9	-	-	-
EqCO		27,1	34,1	22,4	-	-	-
SpO2		100	100	99	-	-	-
RER		0,80	1,09	0,80	-	-	-
VSc/VT	[%]	16	13	13	70	19	67
VDf/VT	[%]	-	-	-	-	19	-
VDc/VT	[%]	14	19	16	82	19	103

Para valorar la respuesta al ejercicio se realizó un protocolo de monitorización con espirometría forzada antes y a los 5, 10, 15 y 20-30 minutos después del ejercicio¹². La respuesta se evaluó como el porcentaje de caída que se produce en el FEV_1 post-

ejercicio. Valores de un descenso del 10% en el FEV_1 después del ejercicio se consideran anormales y su reproducibilidad es más consistente en caídas del FEV_1 superior al 20%¹³. Los datos obtenidos de nuestro paciente se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Monitorización con espirometría forzada

	FEV ₁ (cc)	FVC (cc)	FEV ₁ /FVC
Basal	3.800 (93%)	4.610 (90%)	0,79
5 minutos	3.310 (82%)	4.100 (81%)	0,76
10 minutos	3.230 (79%)	4.060 (80%)	0,75
20 minutos	3.780 (93%)	4.570 (90%)	0,78

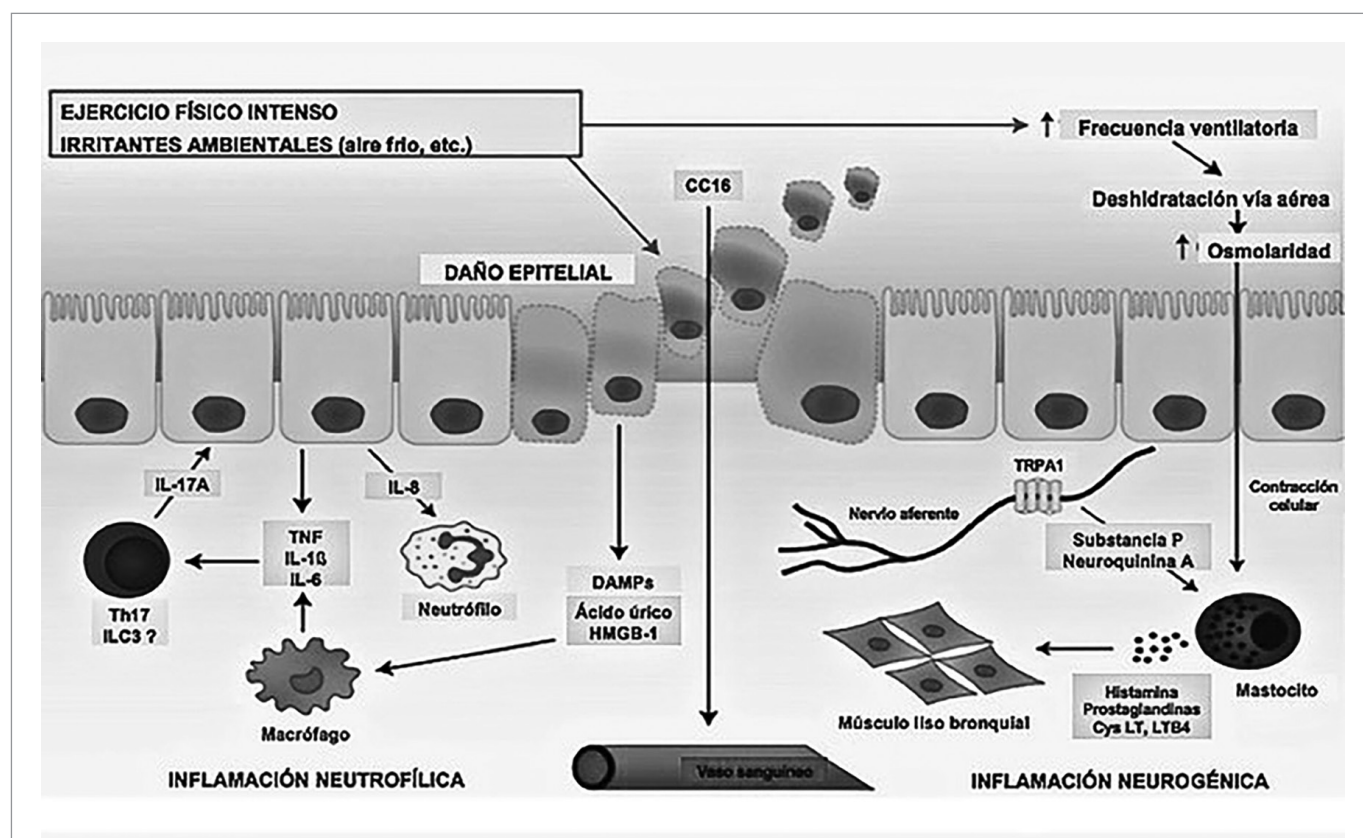
Nuestro paciente presentó una caída del FEV₁ > 10% (concretamente 14%), siendo diagnosticado de BIE. Mejoró la tolerancia al ejercicio y la clínica durante el mismo, teniendo en cuenta una serie de recomendaciones así como el uso de β_2 adrenérgicos de acción corta y antileucotrieno antes de la realización de la actividad física.

DISCUSIÓN

Los factores que intervienen en la BIE son múltiples, pudiendo ser desencadenada por el ejercicio intenso realizado en aire seco, frío y contaminado o por la pérdida de calor y humedad en el árbol traqueobronquial. Una intensidad del ejercicio de entre un 60-85% o más del VO₂ máximo y de duración superior a 5 u 8 minutos va a predisponer al broncoespasmo. La duración del esfuerzo también varía notablemente, y parece que el estímulo lo constituyen 5 minutos de ejercicio continuado; periodos más largos (> 30 minutos) y más cortos (< 3 minutos) tienen un efecto más atenuado, así como los ejercicios de pocos segundos con periodos de descanso¹⁴.

Los mecanismos fisiopatológicos de la BIE se resumen en la Figura 4, pudiendo esta enfermedad aparecer a cualquier edad, siendo tan frecuente en los adultos como en los niños. Puede aparecer aislada o asociarse a cualquier forma clínica de asma bronquial. En la mayoría de los asmáticos el ejercicio provoca broncoespasmo con hiperinsuflación transitoria. Los pacientes con función pulmonar normal en reposo pueden presentar una BIE importante, ya que su severidad no es predecible a partir de la función basal.

Figura 4. Mecanismos de la broncoconstricción inducida por el ejercicio¹⁵



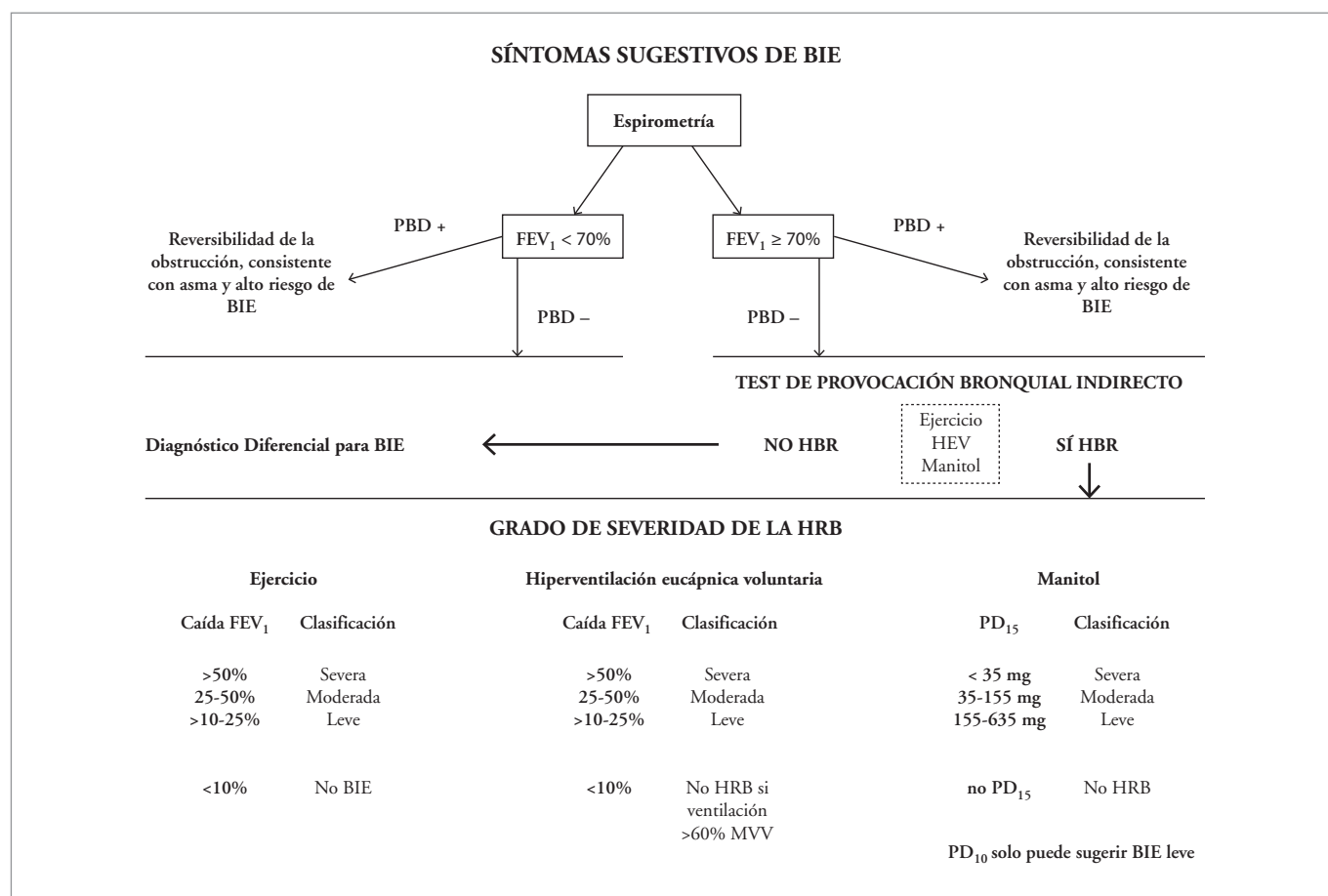
La BIE presenta cuatro fases características¹⁴:

- *Broncodilatación inicial*. Al igual que en las personas no asmáticas, en los pacientes con BIE se produce una broncodilatación inicial, sin síntomas.
- *Broncoespasmo clínico*. Pasados 5-10 minutos desde que se empezó el esfuerzo, cuando la frecuencia cardíaca alcanza aproximadamente los 160 latidos por minuto, aparece el broncoespasmo.
- *Fase de recuperación*. Entre 30 y 60 minutos después de haber comenzado el ejercicio comienza una vuelta a la normalidad en el calibre bronquial y desaparece la disnea.
- *Periodo refractario*. En más de la mitad de los casos de BIE existe un periodo, de 2 a 4 horas de duración, durante el cual no aparece de nuevo el broncoespasmo, por más que se continúe haciendo ejercicio. El periodo refractario se debe a la depleción de mediadores de broncoconstricción o a la generación de prostaglandinas broncodilatadoras (PGE_2) durante el ejercicio. El periodo refractario puede inducirse mediante precalentamiento y utilizarse para que el asmático no disminuya su rendimiento deportivo.

Los síntomas típicos de la BIE incluyen disnea, opresión en el pecho, tos, sibilancias y aumento de la producción de moco. Sin embargo, los síntomas por sí solos son insuficientes para identificar a pacientes con BIE⁶. Su diagnóstico nos lleva a la demostración de una caída del $FEV_1 > 10\%$ con relación al valor basal mediante la monitorización con espirometría forzada.

Dado que no está disponible en todos los centros la realización de pruebas de esfuerzo, así como la heterogeneidad en los protocolos, el desarrollo de pruebas sustitutivas ha hecho que los métodos de detección de BIE sean más accesibles clínicamente y estandarizables. El desarrollo de pruebas de provocación bronquial como la hiperventilación eucápnica voluntaria (HEV) y las pruebas de provocación con sustancias osmóticas como el manitol han encontrado un lugar para identificar tanto la presencia como la gravedad de la BIE (Figura 5)^{9,16,17}.

Figura 5. Algoritmo de decisión de la broncoconstricción inducida por el ejercicio y grado de severidad⁹



BIE: broncoconstricción inducida por el ejercicio; PBD: prueba broncodilatadora (demostración de reversibilidad del 12% y 200 mL en FEV_1); HRB: hiperreactividad bronquial (una HRB leve puede causar respuestas variables en todos los test, y si la sospecha de BIE es alta puede ser necesario repetir test para confirmación); HEV: hiperventilación eucápnica voluntaria (si $FEV_1 \geq 75\%$).

El objetivo de cualquier prueba de provocación bronquial es proporcionar un estímulo acorde con los estímulos de la vida real que han producido los síntomas de los pacientes. Además, el estímulo se debe administrar de una manera segura y controlada para documentar un cambio anormal en el calibre de la vía aérea. La medición se realiza mediante un cambio en el FEV₁ medido con espirometría. Los valores de corte para demostrar una respuesta anormal (% de caída en FEV₁) han sido determinados por la media y dos desviaciones estándares observadas en sujetos no asmáticos sin BIE.

No existe una prueba única que pueda identificar a todas las personas que tienen BIE. No es recomendable el uso de pruebas de provocación bronquial directa, como la metacolina, ya que estudios recientes observaron que hasta un 50% de personas con sospecha de asma bronquial con diagnóstico de BIE por pruebas de esfuerzo presentaron una prueba de metacolina negativa¹⁸. Entre las pruebas de provocación bronquial indirecta puede haber variaciones en la respuesta de la vía aérea con

la prueba de esfuerzo en comparación con HEV y manitol, así como evidencia de variación con la misma prueba en un mismo individuo^{13,18}. La respuesta con la prueba de esfuerzo en un test inicial tiene solo una sensibilidad del 62% de predecir BIE en un test repetido¹⁸. Esta falta de reproducibilidad en general se ha observado predominantemente en personas con hiperreactividad bronquial (HRB) leve, aunque no en todos los casos¹³. Si hay alta sospecha de BIE, se puede repetir o realizar una prueba usando un estímulo más potente (p. ej., HEV), pudiendo ser necesario para la confirmación de BIE (Figura 5). La HEV se considera más potente en comparación con el ejercicio y puede identificar la HRB con mayor frecuencia¹⁹⁻²¹. El manitol también ha demostrado identificar la HRB 1,4 veces más frente a una caída del 10% en el FEV₁ en una prueba de esfuerzo¹⁸.

En la Tabla 2 se muestran las principales similitudes y diferencias entre la prueba de esfuerzo, la HEV y el manitol.

Tabla 2. Protocolo de las distintas pruebas de provocación bronquial en la BIE²²

FEV ₁ basal > 70% del predicho		
Ejercicio	HEV	Manitol
- Calcular los valores de FC y MVV previstos. - Alentar al paciente a realizar 2-3 minutos para alcanzar la intensidad máxima y mantener este nivel de intensidad, por lo que el tiempo total de ejercicio no es de más de 6-8 minutos. - Al finalizar, medir los valores de FEV₁ a intervalos de 5 minutos durante 20-30 minutos (FEV₁ al 1r o 3r minuto postejercicio es opcional). Prueba positiva si existe una caída ≥ 10% en el FEV₁ en adultos y ≥ 15% en los niños.	- Recomendado FEV₁ basal ≥ 75%. La MVV se calcula a partir del FEV₁ basal; MVV = 35 x FEV₁. - Alentar al paciente a hiperventilar voluntariamente para lograr al menos el 60% de la MVV durante 6 minutos. - Al finalizar, medir valores de FEV₁ a los 1, 3, 5, 10, 15 y 20 minutos. Prueba positiva si se logra una caída ≥ 10% en dos puntos de tiempo después de la prueba.	- Calcular un 15% de caída desde la prueba basal. - El sujeto inhala una cápsula de manitol en polvo seco desde 0 mg, realizándose espirometría 60 segundos después de cada inhalación. - Se administran dosis separadas de 0, 5, 10, 20, 40, 80 (2 x 40), 160 (4 x 40), 160 y 160 mg, y se realiza medición del FEV₁ a los 60 segundos después de cada inhalación. Prueba positiva si se logra una caída ≥ 15% en el FEV₁ desde el inicio o una caída incremental (entre dosis) del 10% en una dosis acumulada ≤ 645 mg.
Administración de agonista β ₂ de acción corta y realización de FEV ₁ postbroncodilatación		

BIE: broncoconstricción inducida por el ejercicio; FC: frecuencia cardíaca; MVV: máxima ventilación voluntaria; HEV: hiperventilación eucápnica voluntaria.

En el tratamiento podemos utilizar medidas farmacológicas y no farmacológicas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Para todos los pacientes con BIE se recomienda el uso de un agonista β_2 de acción corta inhalado (SABA) antes del ejercicio (recomendación fuerte, evidencia alta²³). El SABA generalmente se administra 15 minutos antes del ejercicio. Para pacientes que continúan teniendo síntomas a pesar de usar un SABA inhalado antes del ejercicio, o que requieren un SABA inhalado diariamente o con una mayor frecuencia, se recomienda el uso de un corticosteroide inhalado (CI) (recomendación fuerte, evidencia moderada) o un antagonista del receptor de leucotrienos (recomendación fuerte, evidencia moderada²³). La elección entre un CI y un antagonista de los receptores de leucotrienos depende de la función basal y la preferencia del paciente. En los casos en que la función pulmonar basal es inferior a la normal, un CI sería más recomendable. Valorar tras de 2 a 4 semanas de tratamiento para ver una mejoría funcional²³.

Otros tratamientos adicionales se podrán valorar, como el uso de antihistamínicos en pacientes con síntomas alérgicos asociados (recomendación débil, evidencia moderada²³). Sin embargo, se recomienda que los antihistamínicos no se usen para tratar a

pacientes con BIE que no tengan alergias (recomendación fuerte, evidencia moderada²³).

Finalmente, se recomienda no utilizar, para tratar una BIE, un agonista β_2 de acción prolongada inhalado en monoterapia (recomendación fuerte, evidencia moderada) o un CI administrado únicamente antes del ejercicio (recomendación fuerte, evidencia moderada²³).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Para todos los pacientes con BIE se recomienda un *ejercicio de calentamiento* antes de la actividad física (recomendación fuerte, evidencia moderada²⁴). Para aquellos que hacen ejercicio en climas fríos, se sugiere utilizar un dispositivo (por ejemplo, mascarilla o bufanda) que caliente y humidifique el aire durante el ejercicio (recomendación débil, evidencia baja²⁴). Mejorar el acondicionamiento físico general y perder peso si se es obeso también puede ser beneficioso, así como cambios en la dieta: baja en sal (recomendación débil, evidencia moderada) y suplementación con aceites de pescado (recomendación débil, evidencia baja) y ácido ascórbico (recomendación débil, evidencia moderada²⁴).

En la Tabla 3 se resumen algunas de las estrategias no farmacológicas para el manejo de la BIE.

Tabla 3. Estrategias no farmacológicas²⁴

Estrategia	Potencial efecto	Evidencia	Limitaciones
Calentamiento antes del ejercicio	Reduce caída FEV ₁ postejercicio	Alta	Puede acumular fatiga periférica antes del esfuerzo
Máscaras faciales	Reduce caída FEV ₁ postejercicio	Baja	Puede afectar a la ventilación y estar asociado con discomfort
Suplementación ácido omega-3	Reduce la inflamación sistémica Reduce la inflamación de las vías respiratorias Reduce la caída del FEV ₁ postejercicio	Moderada Baja Baja	Efectos secundarios: reflujo ácido, hinchazón, diarrea y náuseas
Cafeína	Induce broncodilatación Reduce la caída del FEV ₁ postejercicio Mejora la resistencia a la fatiga de los músculos respiratorios Contrarresta la hipoxemia inducida por el ejercicio	Alta Moderada Moderada Baja	Absorción lenta Efectos secundarios: temblores musculares, taquicardia
Vitaminas y antioxidantes	Reducen la inflamación de las vías respiratorias Reducen la caída del FEV ₁ postejercicio	Moderada Baja	Efectos secundarios: diarrea, vómitos, cefalea, insomnio, náuseas, litiasis renal
Control de la respiración	Reduce la percepción de síntomas	Baja	
Entrenamiento de los músculos respiratorios	Mejora la resistencia a la fatiga de los músculos respiratorios Reduce la severidad del asma	Alta Baja	Consumo de tiempo

Concluimos que, aunque es muy recomendable la realización de actividad física regular para la prevención y el tratamiento adecuados de las enfermedades respiratorias crónicas, incluida el asma, se ha objetivado que el ejercicio intenso y repetido se asocia con una mayor prevalencia de BIE con y sin asma clínica subyacente. Se ha informado de que la BIE es particularmente frecuente en natación, resistencia y deportes de invierno. Además, en los atletas la BIE parece ser solo parcialmente reversible, representando el ejercicio en sí mismo un factor causal de la inflamación y los síntomas de las vías respiratorias. Sin embargo, cuando se diagnostica adecuadamente y se trata de manera óptima se pueden realizar ejercicios al más alto nivel.

Agradecimientos y financiación

Agradecimientos al coordinador y a los compañeros del Área de Asma. Y a la Dra. Virginia Almadana, porque compartir y enseñar la mecánica respiratoria puede ser algo muy divertido.

Bibliografía

- Latimer-Cheung AE, Toll BA, Salovey P. Promoting increased physical activity and reduced inactivity. *Lancet*. 2013;381:114.
- Moreira A, Bonini M, Pawankar R, Anderson SD, Carlsen KH, Randolph C, et al. A World Allergy Organization international survey on physical activity as a treatment option for asthma and allergies. *World Allergy Organ J*. 2014;7:34.
- Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2008;32:1570–5.
- Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2013;43:1157–70.
- Del Giacco SR, Garcia-Larsen V. Aerobic exercise training reduces bronchial hyper-responsiveness and serum pro-inflammatory cytokines in patients with asthma. *Evid Based Med*. 2016;21:70.
- Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al.; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1016–27.
- Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011;17:6–63.
- Lakier Smith L. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Med*. 2003;33:347–64.
- Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1292–5.
- Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al.; Ad Hoc Committee of Sports Medicine Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1349–58.
- Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:S1–47.
- Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, Wood RJ, Koskela H, Morton AR, et al. Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:893–900.
- Anderson SD, Pearlman DS, Rundell KW, Perry CP, Boushey H, Sorkness CA, et al. Reproducibility of the airway response to an exercise protocol standardized for intensity, duration, and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma. *Respir Res*. 2010;11:120.
- Martín Escudero P, Galindo Canales M. Ejercicio físico y asma. Madrid: YOU & US, S.A.; 2008.
- Couto M, Kurowski M, Moreira A, Bullens DMA, Carlsen KH, Delgado L, et al. Mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Current perspectives and future challenges. *Allergy*. 2018;73:8–16.
- Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique. Development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest*. 1996;109:1520–4.
- Anderson SD, Brannan JD. Methods for “indirect” challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24:27–54.
- Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al.; A305 Study Group. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res*. 2009;10:4.

19. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest*. 1999;115:649–53.
20. Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest*. 2004;125:909–15.
21. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med*. 2006;40:179–82.
22. Porsbjerg C, Brannan JD. Alternatives to exercise challenge for the objective assessment of exercise-induced bronchospasm: eucapnic voluntary hyperpnoea and the osmotic challenge tests. *Breathe*. 2010;7:52–6.
23. Backer V, Mastrorade J. Pharmacologic Strategies for Exercise-Induced Bronchospasm with a Focus on Athletes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:231–43.
24. Dickinson J, Amirav I, Hostrup M. Nonpharmacologic Strategies to Manage Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:245–58.