

Caída del flujo espiratorio máximo inducida por el ejercicio en niños asmáticos asintomáticos: Estudio comparativo entre carrera libre y carrera en tapiz rodante.

Luis Barrueto, MD*, Rolando Estrella, MD*, Carlos Rodríguez Martínez, MD**, Javier Malloí, MD***

RESUMEN

Introducción. La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) es reconocida como una medida indirecta de hiperreactividad bronquial; ha sido utilizada como una herramienta epidemiológica útil para el diagnóstico de asma, como indicador de su severidad, y como una forma de evaluar su respuesta al tratamiento. La carrera en tapiz rodante (CTR) es método fácil, viable y objetivo para detectar la BIE, pero tiene la desventaja que para su realización se requiere de un equipo que no se encuentra disponible en todos los centros.

Objetivo. El objetivo del presente estudio fue determinar posibles diferencias del flujo espiratorio máximo (PEF) en pacientes asmáticos al realizar los test de provocación mediante carrera en tapiz rodante (CTR) y carrera libre (CL).

Diseño. Ensayo clínico aleatorizado y cruzado.

Materiales y métodos. Treinta y dos escolares asmáticos de edades entre 5 a 16 años, estables y controlados en nuestro Departamento, realizaron las dos formas de ejercicio en 2 días distintos, en orden aleatorio, manteniendo las mismas condiciones, excepto la temperatura, la cual fue significativamente menor cuando se realizó la carrera libre ($p < 0.001$).

Resultados. Tanto la máxima caída del PEF como su recuperación al valor basal fueron más precoces cuando se realizó CTR que cuando se realizó CL. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los valores del PEF medidos en condiciones basales, después de finalizado el test, o en los medidos después de administrar 200mg de salbutamol. El porcentaje medio de aumento de frecuencia cardíaca fue significativamente mayor cuando se realizó CTR que cuando se realizó CL ($p < 0.05$).

Conclusiones. Concluimos que la CTR y la CL pueden ser usadas indistintamente para el seguimiento de pacientes asmáticos.

SUMMARY

Background. The exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is recognized as an indirect measure of non-specific bronchial responsiveness; it has been used as an epidemiological tool for diagnosing asthma, as a measure of the severity of the disease, and as a tool to monitor the effect of asthma therapy. Treadmill running (TRT) is an objective, viable and easy method to assess EIB, but the equipment necessary for its fulfillment isn't available in all centers.

Objective. The aim of this study was to assess possible differences in post-exercise peak expiratory flow rate (PEFR) between treadmill (TRT) and free running provocation test (FRT) in asthmatic patients.

Design. A randomized crossover clinical trial.

Patients and methods. Both tests were performed separately in a random order by 32 asthmatic patients, keeping similar environmental conditions, except ambient temperature, which was significantly lower in free running provocation test ($p < 0.001$).

Results. Maximum reduction in PEFR and its return to baseline values occurred earlier when TRT was done. However, for the PEFR values recorded before, after the exercise challenge, and after the administration of 200mg of salbutamol, there were no significant differences between either of the provocation tests. The mean per cent increase in heart rate was significantly greater when TRT was done ($p < 0.05$).

Conclusions. We conclude that treadmill and free running provocation tests can be used interchangeably in order to follow asthmatic patients.

Key words: Peak expiratory flow rate; Exercise; Treadmill; Free running; Asthmatic children.

* Neumólogo Pediatra Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino Universidad de Santiago de Chile (USACH)

** Neumólogo Pediatra Hospital Santa Clara. Residente de Investigación Clínica en Neumología Pediátrica Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino. Universidad de Santiago de Chile (USACH)

*** Director Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Facultad de Ciencias Médicas, Hospital CRS El Pino Universidad de Santiago de Chile (USACH)

Palabras clave: Flujo espiratorio máximo; Ejercicio; Tapiz rodante; Carrera libre; Niños asmáticos.

Barrueto L, Estrella R, Rodríguez C, Mallol J. Caida del flujo espiratorio máximo inducida por el ejercicio en niños asmáticos asintomáticos: Estudio comparativo entre carrera libre y carrera en tapiz rodante. *Rev Colomb Neumol* 2002;14:96-102.

Barrueto L, Estrella R, Rodríguez C, Mallol J. Induced by exercise maximum expiratory flow fall in asymptomatic asthmatic children. *Rev Colomb Neumol* 2002;14:96-102.

INTRODUCCIÓN

Aunque el fenómeno de exacerbación del asma inducida por el ejercicio ha sido conocido por casi 300 años¹ el test de provocación bronquial por ejercicio (TE) se consideró de utilidad para el manejo de pacientes asmáticos desde los trabajos de Jones, Godfrey^{1,2} y cols, publicados en 1962 y 1973 respectivamente. El TE ha demostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico, evaluación del tratamiento y en estudios epidemiológicos relacionados con asma, pero presenta limitaciones tales como la relativa baja sensibilidad para su diagnóstico³, la dependencia de la respuesta a las condiciones de temperatura y humedad del aire ambiente inspirado, la ausencia de una relación dosis de ejercicio-respuesta broncoconstrictora⁴ y el hecho de que esta respuesta sea dependiente de la intensidad con que se realiza la actividad física^{5,6}. La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) ocurre en el 70 a 80% de los pacientes asmáticos no tratados⁷ y ha sido descrita como más frecuente en niños y adultos jóvenes, debido probablemente a la mayor actividad física que realiza este grupo etéreo respecto a los adultos. La BIE es reconocida como una medida indirecta de hiperreactividad bronquial⁸, puede ser marcador de asma bronquial antes de que se realice el diagnóstico clínico de la enfermedad, puede utilizarse como indicador de la severidad del asma, como herramienta epidemiológica útil para su diagnóstico y seguimiento^{9,10} y como una forma de evaluar la respuesta al tratamiento y al control de las medidas ambientales⁵.

Distintos test de ejercicio han sido usados para el diagnóstico y para monitorizar el efecto del tratamiento. Los principales son la carrera libre (CL), la carrera en tapiz rodante (CTR), el ejercicio en bicicleta, la caminata, y la natación, nombradas en orden descendente de acuerdo al potencial broncoconstrictor de cada uno de ellos¹.

La CL ha mostrado ser útil como test de tamizaje para diagnóstico de asma inducida por el ejerci-

cio¹¹, ya que puede ser aplicado a gran cantidad de sujetos, es económica, viable, confiable y se requieren pocos instrumentos para su realización¹².

La CTR es un método fácil, viable y objetivo para detectar la BIE, teniendo la ventaja de emplear condiciones estandarizadas (velocidad, carga, etc), y poder monitorizar la frecuencia cardíaca durante la realización del test; una desventaja es que requiere de un equipo que no siempre se encuentra disponible en todos los centros.

El objetivo del presente estudio fue comparar el comportamiento del flujo espiratorio máximo (PEF) en un grupo de escolares asmáticos estables, en tratamiento y con control periódico, mediante CL y CTR.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Treinta y dos escolares en control en nuestro Departamento, con diagnóstico de asma moderada según consenso internacional¹³, con edades comprendidas entre 5 a 16 años, que no presentaban signos de exacerbación respiratoria y que tenían entrenamiento previo acerca de la maniobra de realización del PEF, ingresaron al estudio.

Al inicio se registró el peso, talla, edad, número de crisis y de consultas al servicio de urgencias el año anterior, de cada uno de los pacientes, y además se midió la temperatura ambiente al momento de realizar el test.

A cada uno de los pacientes se les realizaron los test CL y CTR con un intervalo de 24 horas, a la misma hora de la mañana. El orden de realización de los test se asignó de manera aleatoria. El CTR se realizó según protocolo validado¹⁴. Brevemente, los pacientes recibieron indicaciones de suspender broncodilatadores de acción corta al menos 8 horas y de acción prolongada al menos 24 horas antes del inicio del test al igual que de la suspensión de ejercicio el mismo día del test. Se utilizó un tapiz rodante impulsado por motor (Quinton Q4500) con una inclinación de 10 grados,

una velocidad de 5 a 9 Km/h (3 a 5 mph), durante un tiempo de 6 minutos, con el uso de pinza nasal, y con condiciones ambientales de temperatura entre 20 a 25 grados. La velocidad se aumentó progresivamente hasta lograr obtener a los dos minutos de iniciado el test una frecuencia cardíaca constante de al menos el 80% de la máxima esperada para la edad, considerada para efectos prácticos entre 160 a 170 latidos por minuto, manteniendo posteriormente esta misma intensidad del ejercicio durante los 4 minutos finales de duración del test. Como criterios para la suspensión precoz del test se consideraron la aparición de disnea, sibilancias audibles, tos, cianosis y/o agotamiento. La frecuencia cardíaca se midió durante todo el tiempo que duró la realización del test mediante un electrocardiograma conectado a tres electrodos, registrándose la medición basal, a los dos minutos de iniciado el ejercicio, y al momento de la finalización del mismo. El PEF se midió mediante un Flujoímetro mini-Wright y se registró el mejor de tres intentos de la medición basal, a los dos minutos de iniciado el ejercicio, y a los 2, 3, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos de finalizado el mismo. Después de medir el PEF a los 30 minutos de finalizado el ejercicio, se administraron 200mg de salbutamol con cámara espaciadora (Volumatic) y se registró el valor del PEF a los 2 minutos de administrado.

El CL se realizó con las mismas indicaciones previas mencionadas para la CTR. Antes de iniciar el test se midió la temperatura ambiental. Se indicó a los pacientes que realizaran un trote regular y vigoroso durante dos minutos, posterior a los cuales se determinó la frecuencia cardíaca durante 15 segundos mediante auscultación cardíaca con estetoscopio. Si esta frecuencia cardíaca era al menos el 80% de la máxima esperada para su edad, o para efectos prácticos sobre 160 latidos por minuto, se indicaba al paciente continuar los 4 minutos finales de trote con la misma intensidad previa, o aumentar la intensidad del mismo en caso de que la frecuencia cardíaca fuera menor. Se consideraron los mismos criterios para suspensión precoz del test que los utilizados en CTR; las mediciones de PEF, FC y la administración de salbutamol post ejercicio se hicieron de la misma forma descrita para CTR.

El porcentaje máximo de caída del PEF después del ejercicio se calculó como: $(\text{PEF basal} - \text{menor PEF post ejercicio}) / \text{PEF basal} * 100\%$.

A los pacientes se les realizaron test cutáneos por el método prick con los siguientes alérgenos:

Dermatophagoides pteronyssimus, polvo de habitación, mezcla de malezas, mezcla de árboles, mezcla de pastos (timothy), pelo de gato, alternaria, mezcla de aspergillus, mezcla de plumas y caspa de perro. Se consideraron positivas las reacciones mayores de 3mm, una vez descontado el tamaño de la pápula (de haberlo) con el control negativo. El examen se consideró positivo si hubo una o más pápulas positivas a cualquiera de los alérgenos mencionados anteriormente. Todos los pacientes y sus padres firmaron el consentimiento informado para el estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

Considerando una prevalencia de positividad del test de ejercicio del 70% con CTR y del 30% con CL, el tamaño de muestra calculado fue de 28 pacientes, con $\alpha = 0.05$ y un poder del 80%. Los resultados se reportan como promedio con intervalos de confianza del 95%. Los datos demográficos se reportan como promedio \pm desviación standard (SD). Los análisis de correlación se realizaron usando el coeficiente de correlación de Pearson. Las relaciones entre el resultado positivo o negativo del test de ejercicio (caída del PEF mayor o igual a 13%, o caída menor de 13%) con los resultados de los test cutáneos, número de crisis, y número de consultas a urgencias el último año fueron determinadas mediante el test de chi-cuadrado. Se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA) para determinar la presencia de diferencia entre la caída del PEF al realizar las dos formas de ejercicio, controlando el efecto del aumento de la frecuencia cardíaca y la temperatura. Para las dos formas de ejercicio se ajustó un modelo de regresión múltiple para determinar las variables que presentaban mayor asociación con la caída del PEF, realizando una transformación logarítmica cuando la variable dependiente no presentaba distribución normal. Para todos los test se utilizaron pruebas de dos colas con un nivel de significación de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

De los 32 pacientes que participaron en el estudio, 17 fueron de sexo masculino (53.1%) y 15 de sexo femenino (46.9%), con una edad promedio de 10.29 ± 3.29 años y una talla promedio de 140 ± 15.72 cm. No presentaron crisis asmáticas el año anterior 10 de ellos (31.3%), presentando los otros 22 (68.7%) hasta 6 crisis en el mismo período de

tiempo. No consultaron al servicio de urgencias debido a estas crisis 16 pacientes (50%), consultando los otros 16 (50%) hasta en 5 ocasiones por esta misma causa. Presentaron test cutáneo positivo 22 pacientes (68.8%).

La máxima caída del PEF, fue más precoz cuando los pacientes realizaron CTR (5 minutos post-ejercicio) que cuando realizaron CL (10 minutos post-ejercicio). Sin embargo, los valores del PEF medidos antes del inicio del test de ejercicio, a los 2 minutos de iniciado, y a los 2,3,5,10,15,20 y 30 minutos después de finalizado, no demostraron diferencias significativas entre las dos formas de ejercicio. La recuperación del PEF a su valor basal ocurrió a los 30 minutos de finalizado el test con las dos formas de ejercicio. (Gráfico 1).

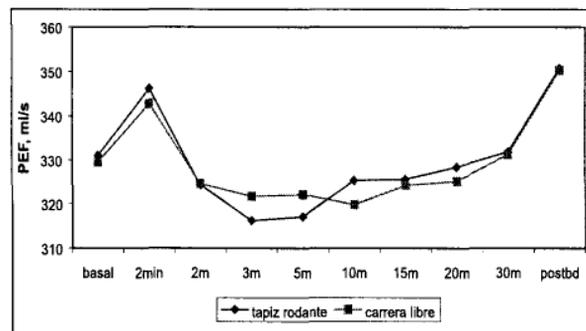


Gráfico No 1. Comportamiento del PEF en pacientes asmáticos durante el test de ejercicio en carrera libre y tapiz rodante.

El eje-x muestra el momento de cada una de las mediciones del PEF, mientras que el eje-y muestra el valor medido del PEF. El PEF no presentó diferencia significativa en ninguna de las mediciones entre los dos grupos ($p > 0.05$).

No se evidenció diferencia significativa en el porcentaje de caída máxima del PEF post ejercicio entre CL y CTR (6.71 ± 7.31 versus 6.94 ± 6.17 , $p > 0.05$), ni aún después de controlar el efecto del aumento de la frecuencia cardíaca y la temperatura, variables que se consideraron podrían influir en la caída del PEF además del tipo de ejercicio realizado ($p > 0.05$). De la misma manera, no hubo diferencia significativa en el PEF medido a los dos minutos de administración de 200mcg de salbutamol entre las dos formas de ejercicio (350.3 ± 88.99 versus 350.7 ± 87.49 , $p > 0.05$).

El porcentaje medio de aumento máximo de frecuencia cardíaca fue significativamente mayor cuando los pacientes realizaron CTR que cuando realizaron CL (113.5 ± 22.54 versus $98.3 \pm 15.41\%$, $p < 0.05$). La temperatura ambiente medida fue

significativamente menor cuando los pacientes realizaron CL que cuando realizaron CTR (10.03 ± 0.69 versus 21.4 ± 1.08 , $p < 0.05$).

El aumento de la frecuencia cardíaca mostró una correlación positiva con la disminución del PEF cuando los pacientes realizaron CL ($r = 0.26$, $p > 0.05$) y cuando realizaron CTR ($r = 0.39$, $p > 0.05$). Sin embargo con ninguna de las dos formas de ejercicio esta correlación fue estadísticamente significativa (Gráficos 2 y 3).

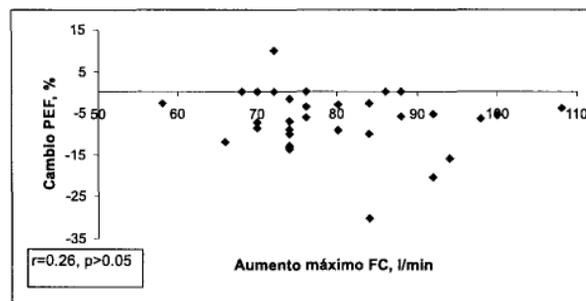


Gráfico No 2. Relación entre el aumento máximo de frecuencia cardíaca y el mayor cambio del PEF en pacientes asmáticos posterior a la realización del test de ejercicio con carrera libre.

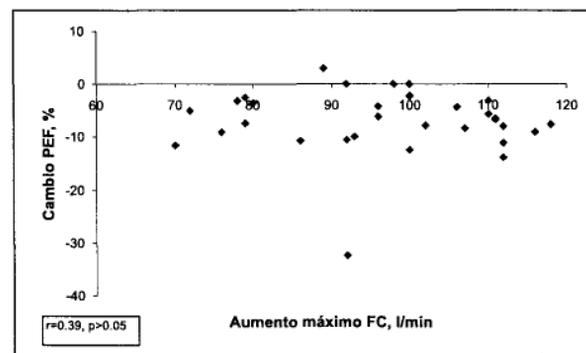


Gráfico No 3. Relación entre el aumento máximo de frecuencia cardíaca y el mayor cambio del PEF en pacientes asmáticos posterior a la realización del test de ejercicio con tapiz rodante.

Al comparar la mayor caída del PEF con el valor posterior a la administración de salbutamol se encontró que aumentó $15.3 \pm 8.9\%$ cuando los pacientes realizaron CL y $15.0 \pm 8.1\%$ cuando realizaron CTR, no siendo este porcentaje significativamente diferente entre los dos grupos ($p > 0.05$).

El test de ejercicio mostró una disminución del PEF $\geq 13\%$ en 2 pacientes cuando realizaron CTR y en 5 pacientes cuando realizaron CL, coincidiendo en un sólo paciente una respuesta positiva con las

dos formas de ejercicio. Este paciente no había presentado consultas al servicio de urgencias ni crisis asmáticas el año anterior al estudio, su test cutáneo fue positivo, y sus datos demográficos no presentaron diferencias significativas respecto de los demás pacientes.

La positividad de los test cutáneos, el número de crisis asmáticas y el número de consultas al servicio de urgencias el año anterior al inicio del estudio no difirieron significativamente entre los pacientes que presentaron test de ejercicio positivo o negativo ($p > 0.05$).

El análisis de regresión múltiple mostró que la única variable que se asoció de manera significativa con la caída del PEF cuando los pacientes realizaron CL fue la temperatura ambiental ($b = -4.33$, $p = 0.02$). Cuando realizaron CTR ninguna variable se asoció significativamente a la caída del PEF. El aumento de la frecuencia cardíaca no se asoció de manera significativa con la caída del PEF con ninguna de las dos formas de ejercicio.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio realizado en escolares con asma estable, en tratamiento, y asintomáticos en el momento del estudio, la BIE determinada mediante CL y CTR reveló en la mayoría de pacientes (89.06%) valores de caída del PEF de menos del 13% respecto al valor basal, hecho que además de sugerir un buen control de los pacientes, podría indicar que no existe diferencia significativa entre estos métodos para desencadenar BIE.

Nuestros hallazgos, aunque están de acuerdo con lo hallazgos previos respecto a el hecho de que CL y CTR pueden ser usados indistintamente para el diagnóstico de asma inducido por el ejercicio⁽¹⁶⁾, presentan dos hechos que hay que tener en cuenta. En primer lugar, con CTR se observó un aumento de la frecuencia cardíaca significativamente mayor que con CL, lo que podría indicar que la intensidad del ejercicio fue mayor cuando se realizó CTR^{5,6}, y segundo, la temperatura ambiental fue significativamente menor cuando se realizó CL que cuando se realizó CTR. El enfriamiento del aire inspirado ha mostrado que aumenta la magnitud del BIE cuando se adiciona al ejercicio, aumentando la sensibilidad de este test para el diagnóstico de asma, manteniendo su especificidad¹⁷, y se usa especialmente en el estudio de pacientes asmáticos tratados con esteroides inhalados, ya que

incrementa la baja sensibilidad que se observa con el test de ejercicio en estos pacientes¹⁷. En nuestro estudio esta situación podría haber condicionado una BIE de mayor magnitud en el grupo que realizó CL, efecto que podría haber sido contrarrestado por la menor intensidad del ejercicio deducida para este grupo de pacientes, obteniendo de esta manera resultados similares en los dos grupos.

A pesar de que se ha considerado que el aumento de la frecuencia cardíaca es una buena manera de determinar la intensidad del ejercicio realizado, y que esta intensidad del ejercicio es uno de los principales determinantes de la BIE^{5,6}, en nuestro estudio encontramos que este aumento de la frecuencia cardíaca se correlacionó de manera positiva, pero no significativa con la caída del PEF, tanto en el grupo CL como en el CTR. Adicionalmente, al ajustar el modelo de regresión múltiple, el aumento de frecuencia cardíaca no mostró asociación con la caída del PEF con ninguna de las dos formas de ejercicio. Este hallazgo podría sugerir, que el aumento de frecuencia cardíaca no es una buena manera de determinar la intensidad del ejercicio, o lo que es más probable, que habría otros factores adicionales que podrían relacionarse con la caída del PEF. De estos factores, en el modelo de regresión, la temperatura mostró asociarse de manera significativa con la caída del PEF cuando se realizó CL, lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura acerca del aumento de sensibilidad del test de ejercicio cuando se adiciona el enfriamiento del aire al ejercicio¹⁷.

Una hipótesis acerca de la patogenia de la BIE postula que la hiperventilación inducida por el ejercicio conlleva a enfriamiento de la vía aérea con vasoconstricción secundaria, y que posterior al ejercicio, cuando la ventilación se normaliza, aumenta la temperatura en la vía aérea, llevando a ingurgitación vascular y edema de mucosa, con obstrucción bronquial secundaria¹⁸. Nuestros hallazgos podrían sugerir que este fenómeno vascular sería uno de los principales factores determinantes de la BIE de nuestros pacientes debido a que la intensidad del ejercicio realizado, factor que se ha mencionado como determinante de la magnitud de la BIE^{5,6} no se asoció de manera significativa con la caída del PEF con ninguna de las dos formas de ejercicio, mientras que la temperatura ambiente si se asoció en el grupo CL. Esta temperatura podría favorecer el enfriamiento inicial de la vía aérea y la vasoconstricción secundaria propuestos en esta hipótesis.

Respecto al momento en que se presentó la mayor caída del PEF con el ejercicio, cuando se realizó CTR fue más precoz que cuando se realizó CL, lo que estaría de acuerdo con la mayor intensidad del ejercicio deducida para el primer grupo. Este momento de mayor caída del PEF está de acuerdo con lo mencionado en la literatura, ya que se ha descrito que la mayor caída de la función pulmonar ocurre entre los 2 y los 10 minutos posterior a la finalización del ejercicio^{1,12,19}, con recuperación completa usualmente entre 1 a 3 horas¹⁹. Un hallazgo importante es que en ninguno de nuestros pacientes observamos una disminución del PEF después de 15 minutos de finalizado el ejercicio, por lo que creemos que no es necesario hacer mediciones del PEF después de este tiempo para demostrar la BIE.

Debido a que la actividad física es una parte substancial del juego normal y la vida diaria de los niños, el ejercicio físico en aire frío representa un estímulo presente frecuentemente durante la vida diaria de muchos pacientes pediátricos asmáticos, especialmente durante el invierno. El hecho de tener resultados negativos del test de ejercicio bajo estas condiciones nos demuestra que se cumple de manera satisfactoria uno de los objetivos del tratamiento del asma, que es permitir la participación de los pacientes en actividades y ejercicio sin limitaciones. Además, el adecuado tratamiento de la BIE es uno de los tres mayores objetivos del tratamiento del asma en niños según el Reporte del Consenso Internacional de Tratamiento del Asma Pediátrica¹³. Además de considerar que la alta prevalencia de test negativos en nuestro estudio se deba a un tratamiento y control adecuado del asma, también podría indicar que los pacientes hayan realizado un esfuerzo submáximo, lo que se ha descrito disminuye la sensibilidad del test⁵, pero esta posibilidad es improbable debido a que todos los pacientes alcanzaron una frecuencia cardíaca mayor del 80% de la máxima predicha para su edad.

Una variable adicional que no se midió, pero que podría haber afectado los resultados del test de ejercicio, es el entrenamiento físico de cada uno de los pacientes, el cual se considera que puede disminuir la BIE que se produce al realizar el test²⁰. Sin embargo, en general a los pacientes asmáticos se les ha marginado por muchos años de la actividad física, y no tienen entrenamiento físico previo.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la carrera libre y la carrera en tapiz rodante pueden ser usadas indistintamente para el seguimiento de pacientes asmáticos moderados, y aunque el primer método tiene la ventaja de una mejor estandarización, el segundo puede ser aplicado a una gran cantidad de pacientes; es una alternativa accesible, viable, confiable, fácil de realizar, de bajo costo, y puede ser realizado por personal adecuadamente entrenado en un medio donde no se tenga la posibilidad de realizar el test con carrera en tapiz rodante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Godfrey S, Silverman M, Anderson S. Problems of interpreting exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 199-209.
2. Jones R, Buston M, Wharton M. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* 1962; 56:78.
3. Mallol J, Auger F, Simmonds S, et al. Reactividad bronquial al ejercicio y metacolina en niños asmáticos chilenos. *Rev Chil Enf Respir* 1996; 12: 95- 102.
4. Haby M, Anderson S, Peat J, et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994; 7:43-49.
5. Carlsen K, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000; 94:750-755.
6. Noviski N, Bar-Yishay E, Gur I, Godfrey S. Exercise intensity determines and climatic conditions modify the severity of exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:592-594.
7. Lee T, Anderston S. Heterogeneity of mechanisms in exercise-induced asthma. *Thorax* 1985; 40:481-487.
8. Pauwels R, Joos G, Van der Straten M. Bronchial responsiveness is not asthma. *Clin Allergy* 1988; 18:317-321.
9. Burr M, Butland B, King S et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1452-1456.
10. Austin J, Rusell G, Adam M, et al. Prevalence of asthma and wheeze in the Highlands of Scotland. *Arch Dis Child* 1994; 71:211-216.
11. Randolph C, Fraser B, Matasavage C. The free running athletic screening test as a screening test for exercise-induced asthma in high school. *Allergy. Asthma Proc* 1997; 18: 93-98.
12. Tsanakas J, Milner R, Bannister O, et al. Free running asthma screening test. *Arch Dis Child* 1988; 63: 261-265.
13. International Paediatric Consensus Group on Asthma: A follow-up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child* 1992; 67: 240-248.
14. Silverman M, Anderson S. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972; 47: 882-889.
15. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to

exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999; 14: 659-668.

16. García de la Rubia S, Pajarón M, Sanchez M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 232-236.
17. Carlsen K, Engh G, Mork M, et al. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness: different patterns

in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998; 92: 308-315.

18. McFadden E Jr. Exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335: 880-883.
19. Bierman CW. A comparison of late reactions to antigen and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 653-659.
20. Henriksen J, Nielsen T. Effect of physical training on exercise-induced bronchoconstriction. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 31-36.



¡SE PUEDE LOGRAR!