

Revisión Narrativa

# Asma y broncoconstricción inducida por ejercicio en el deportista de resistencia: actualización en diagnóstico y tratamiento.

Juan M. Guzmán H. MD <sup>a,\*</sup>; Ignacio Solar A., MD <sup>b</sup>; Patricia Fernández V., MD <sup>c</sup>; Gino Fuentes L. MD <sup>d</sup>; Sandra Mahecha M., MD <sup>a, e</sup>

a Especialidad en Medicina del Deporte y la Actividad Física. Facultad de Ciencias. Universidad Mayor, Santiago, Chile.

b Servicio medicina deportiva, Unidad de ciencias aplicadas al deporte, IND/MINDEP, Chile.

c Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.

d Clínica BUPA, Centro Respiratorio Adulto, Santiago, Chile.

e Centro de Investigación en Medicina, Ejercicio, Deporte y Salud, Clínica MEDS. Santiago, Chile.

\* Correspondencia del Autor: Juan M. Guzmán H., Universidad Mayor, Camino La Pirámide 5750, Huechuraba, Santiago, Chile. Email: [juan.guzmanh@mayor.cl](mailto:juan.guzmanh@mayor.cl) Teléfono: +569 78000934

**Resumen:** Introducción: Los atletas de resistencia tienen mayor prevalencia de asma y broncoconstricción inducida por ejercicio sin asma (BIEsa) que la población general. De hecho, representan los trastornos crónicos más comunes en este grupo.

**Objetivo:** El objetivo de esta revisión narrativa es describir el estado actual del diagnóstico y tratamiento de asma y BIEsa en deportistas de resistencia.

**Metodología:** La búsqueda de artículos fue realizada en las bases PubMed, LILACs y Cochrane desde septiembre 2015 hasta septiembre de 2020.

**Resultados:** La presentación clínica de estas entidades es muy variable, desde disminución del rendimiento hasta un cuadro clásico de obstrucción bronquial. Para el diagnóstico es fundamental, primero confirmar o descartar asma, y luego realizar pruebas de función pulmonar dirigidas a confirmar o descartar BIEsa. Para la terapia farmacológica se recomienda el uso regular de corticoesteroides inhalados y evitar los agonistas  $\beta_2$  de acción corta como monoterapia. En deportistas sujetos a control de dopaje, el terapeuta y el equipo técnico deben considerar las regulaciones de la Agencia Mundial Antidopaje.

**Conclusión:** Es fundamental buscar activamente estas enfermedades ya que suelen ser subdiagnosticadas y subtratadas, lo que impacta negativamente en el rendimiento y salud de los atletas de resistencia.

**Palabras clave:** Asma, atleta, broncoconstricción inducida por ejercicio, deporte de resistencia, diagnóstico, tratamiento.

## 1. Introducción

Los deportistas, sobre todo los atletas de alto rendimiento, tienen mayor prevalencia de diversas afecciones respiratorias en comparación al resto de la población. Tienen una mayor prevalencia de asma, broncoconstricción inducida por ejercicio (BIE), rinitis alérgica o no alérgica, tos crónica, disfunción laríngea inducida por ejercicio e infecciones respiratorias recurrentes (1).

El asma se define como una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, que se caracteriza por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio. La característica central del

asma es la hiperreactividad bronquial (HRB) que se define como una mayor disposición de los bronquios para contraerse en respuesta a una variedad de factores externos (1).

La BIE es el estrechamiento agudo y reversible de las vías respiratorias que ocurre como resultado del ejercicio. De hecho, el ejercicio es uno de los desencadenantes más comunes de la broncoconstricción en pacientes con asma: 70-90% de los pacientes con asma presentan BIE (2). Sin embargo, se ha demostrado que la BIE ocurre en sujetos sin un diagnóstico conocido de asma, con prevalencia estimada del 5-20% (3). En este contexto, se propone clasificar a pacientes con BIE según la presencia o ausencia de asma de base en: BIE con asma (BIEa) o BIE sin asma (BIEsa) (2,4). Ambas condiciones representan no solo un riesgo para la salud de los atletas, sino que también pueden interferir drásticamente con el rendimiento deportivo (5,6).

En los últimos años se han publicado numerosos artículos que han llevado a modificar la comprensión de estas enfermedades y su tratamiento. Por este motivo es fundamental contar con una revisión que sintetice los avances en el estudio y manejo de estas enfermedades y que sirva de guía para profesionales de la salud y el deporte chilenos. El objetivo de esta revisión es describir el estado actual del diagnóstico y tratamiento de asma y BIEsa en deportistas de resistencia.

## **2. Metodología**

La búsqueda de artículos fue realizada en las bases PubMed, LILACs y Cochrane desde septiembre 2015 hasta septiembre de 2020. Se realizaron búsquedas en inglés y español. Los términos incluidos en la búsqueda fueron: ("asthma" OR "exercise induced asthma" OR "exercise induced bronchospasms") AND ("Endurance Training" OR "athletes") AND ("pathogenesis" OR "physiopathology" OR "diagnosis" OR "treatment"). La prioridad de selección fue dada a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, así como artículos de grupos de trabajo de sociedades profesionales basados en evidencia. Cuando estos recursos no estaban disponibles, se utilizaron estudios epidemiológicos, ensayos clínicos aleatorizados y otro tipo de revisiones. Se adicionaron artículos identificadas por investigación manual en las listas de referencias de los artículos seleccionados en esta búsqueda. Los criterios de exclusión fueron estudios en animales, artículos sobre asma o BIEsa en población diferente (Ej: pacientes con asma grave) y otros recursos bibliográficos diferentes a los mencionados.

## **Epidemiología**

La prevalencia de BIE en EE.UU. es entre 5-20% (2,7). Si bien no se conoce la prevalencia exacta de asma y BIEsa en atletas de elite, existen varios estudios que sugieren que estas enfermedades son más frecuentes en los atletas de elite que en la población general (8–10). La prevalencia del asma y BIE puede variar ampliamente según la disciplina deportiva, siendo los atletas de resistencia (endurance, en inglés), deportes acuáticos y deportes de invierno, los que tiene mayor riesgo (10–15). Asma y BIEsa son las enfermedades crónicas más comunes en los atletas olímpicos (16), siendo los de mayor prevalencia: natación, waterpolo, triatlón, ciclismo, carreras de larga distancia (5.000 metros a maratón), marcha atlética (20 y 50 Km), carrera de obstáculos, pentatlón, esquí de fondo, combinada nórdica, biatlón, remo y patinaje de velocidad. En los cuales la prevalencia varía del 30 al 70%, según la población estudiada, el diseño del estudio y el método utilizado para la detección (3,8,15–18).

## **Fisiopatología**

En general se ha observado un inicio relativamente tardío de la hiperreactividad de las vías respiratorias en muchos atletas olímpicos (> 25 años) y que puede existir una resolución después de la interrupción del entrenamiento intenso (2,3). Si bien, el mayor porcentaje de los atletas de

élite desarrolla BIEsa después de algunos años de entrenamiento de resistencia intenso, también existen deportistas, que en la juventud fueron alentados a participar en deportes como parte del tratamiento para su asma y, con el tiempo, alcanzaron la excelencia en la disciplina (3). Es importante considerar que los atletas de élite tienen una función pulmonar en reposo que suele estar entre un 114% y un 121% por encima de los valores previstos (19). Teniendo en cuenta que generalmente se buscan ganancias marginales para mejorar el rendimiento a este nivel, pequeñas disminuciones en la función pulmonar pueden impedir la capacidad de desempeñarse al más alto nivel (19).

La patogénesis de la BIE involucra factores ambientales y estrés fisiológicos propios del ejercicio de resistencia, incluidos los efectos osmóticos del aire seco inhalado, variaciones de temperatura en la vía aérea, desregulación del sistema nervioso autónomo, reactividad nerviosa sensorial y lesión epitelial de las vías respiratorias (2,20). Estos se detallan a continuación:

- 1) Hipótesis osmótica: el aumento de la evaporación del agua de la mucosa durante el ejercicio conduce al aumento de la osmolaridad y reducción del volumen de las células epiteliales respiratorias (21). Esto produce la generación de ácido araquidónico, que desencadena la liberación de mediadores por parte de mastocitos y eosinófilos, como la histamina y los leucotrienos, que tienen fuertes propiedades broncoconstrictoras y la capacidad de aumentar la permeabilidad vascular (2,20). Recientemente se describió que existe influencia de los niveles de humedad relativa en la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en la vía respiratoria, lo que tendría influencia sobre la broncoconstricción posterior al ejercicio (22).
- 2) Hipótesis térmica: el enfriamiento de las vías respiratorias durante el ejercicio provoca una vasoconstricción de la microvasculatura dentro de la vía aérea, con una hiperemia de rebote después del ejercicio a medida que la vía aérea se calienta. Esto da como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y edema que causa el estrechamiento de las vías respiratorias. Además, la inspiración del aire frío aumenta la capacidad de respuesta bronquial a la histamina, así como aumenta el número de granulocitos y macrófagos en las vías respiratorias inferiores. El aire frío incrementa la estimulación parasimpática, activando los receptores colinérgicos, lo que contribuye al aumento de la tensión del músculo liso bronquial y mayor secreción en la vía aérea (2,21,23).
- 3) Daño epitelial respiratorio e inflamación de la vía aérea: actualmente se acepta que la BIE tiene una base inflamatoria, con mayor liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas por mastocitos, eosinófilos y neutrófilos (24,25). El depósito de alérgenos, partículas y contaminantes gaseosos en las vías respiratorias también contribuye (2). Los contaminantes en el aire, incluyendo el material particulado y el ozono, así como las cloraminas y otros productos de la purificación de las piscinas, pueden dañar aún más las vías respiratorias cuando se inspiran grandes volúmenes por minuto de forma regular (26). El tricloruro de nitrógeno (NCL3) es un gas irritante liberado en el aire de piscinas desinfectadas con productos a base de cloro. En nadadores de elite se ha visto un aumento agudo en la permeabilidad de las vías respiratorias luego de nadar en piscinas con NCL3 (20,27). Se ha observado que en atletas con BIE, el material particulado está involucrado en la producción de especies reactivas de oxígeno y disminución de los antioxidantes, lo que provoca inflamación de las vías respiratorias (2,24). Además de la atracción de células inflamatorias, la pérdida de integridad del epitelio de las vías respiratorias puede alterar el aclaramiento mucociliar y provocar exudación vascular y edema (2,21). Recientemente se demostró que ya existiría daño epitelial respiratorio sin inflamación celular en atletas de alto nivel de 12-13 años, sugiriendo que el daño epitelial podría corresponder a la injuria inicial, progresando posteriormente a inflamación celular en la vía aérea (28).
- 4) Activación neural: el predominio vagal aumenta el tono del músculo liso en el árbol bronquial, disminuyendo el umbral para la contracción (2,29). Los atletas de resistencia tienen

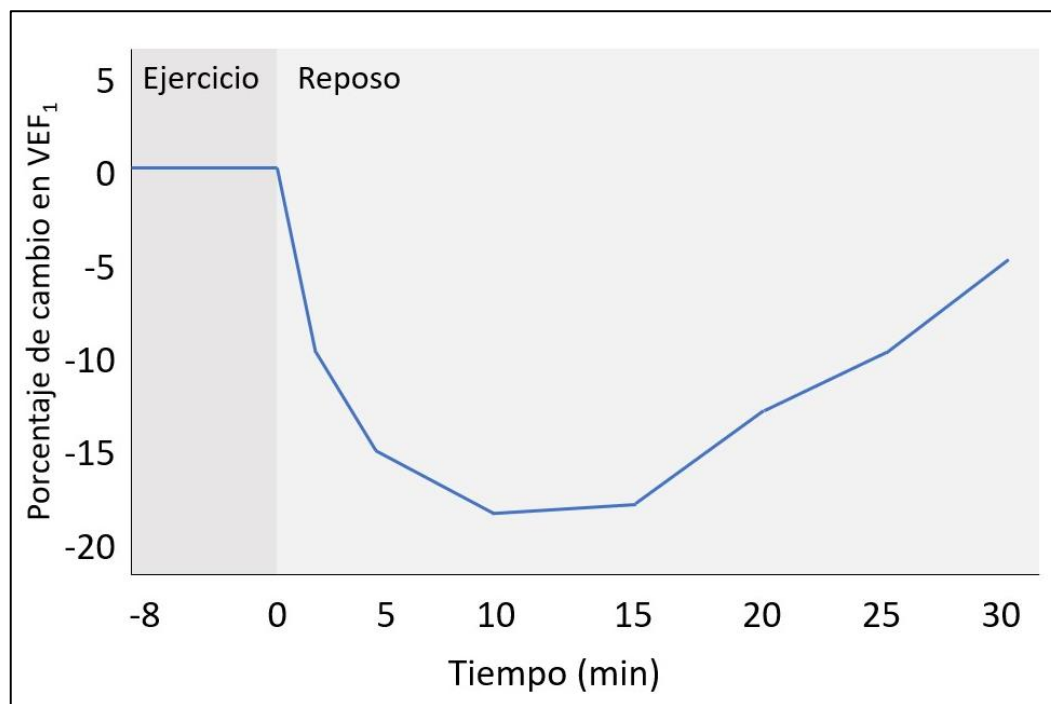
característicamente un predominio vagal, de hecho, un mayor consumo máximo de oxígeno se ha asociado con una mayor modulación vagal (2,20). En este contexto, se ha descrito asociación entre actividad cardíaca vagal con HRB (29).

En general todos o la mayoría de estos factores están presentes en deportes en los que el atleta realiza un esfuerzo  $\geq 5 - 8$  minutos en ambientes de aire seco, frío o nocivo (exposición a cloro, partículas ultrafinas o contaminación del aire por tráfico) (18).

### Presentación clínica

Si bien la mayoría de las personas con asma se diagnostica a temprana edad (30), esta puede presentarse a cualquier edad (1). Por otra parte, muchos niños experimentan remisión del asma durante la pubertad, pero la sintomatología puede recurrir años más tarde (1).

La sintomatología en los deportistas es variable, e incluye: tos durante o después del ejercicio, sibilancias, sensación de “pecho apretado”, disnea, secreción mucosa excesiva o menor tolerancia al ejercicio. A veces, el único síntoma puede ser la tos, la que se ha descrito como “tos de camarín” por su presentación posterior al entrenamiento. También puede manifestarse por una incapacidad de mantener el ritmo de los compañeros o una conducta evitativa hacia el entrenamiento (31). La recuperación de la BIE es espontánea, generalmente se resuelve dentro de los 30-90 minutos posteriores a la interrupción del ejercicio (Figura 1) (2,32).



**Figura 1.** Cambio típico en VEF 1 en una prueba de ejercicio de 8 minutos en un sujeto con BIE. Adaptado de Rundell y Col. (48).

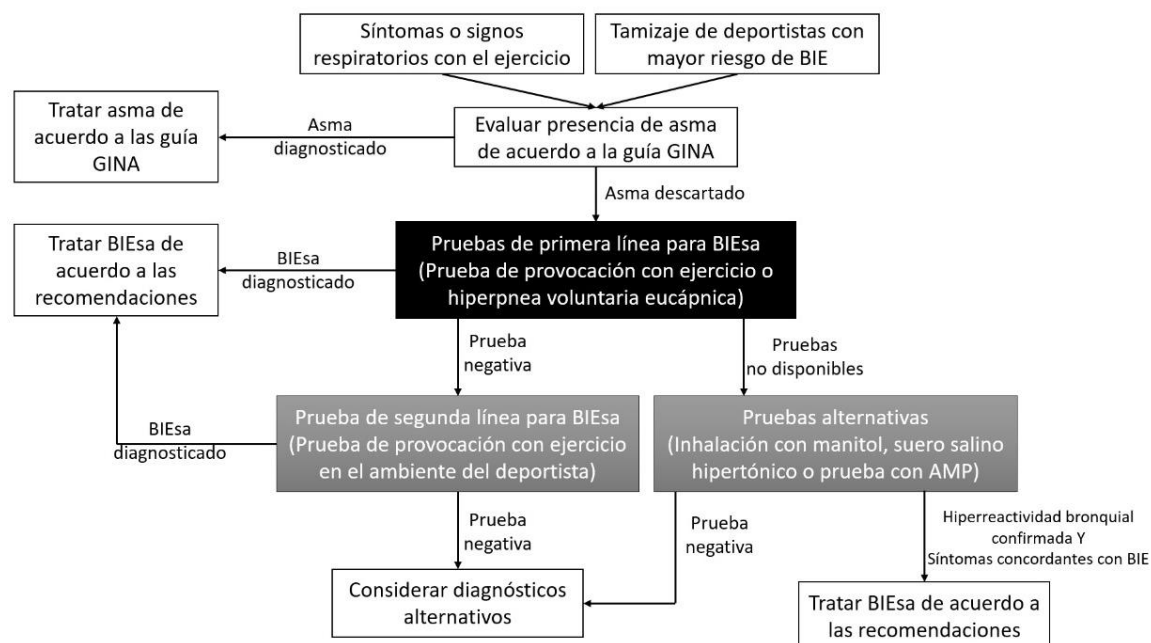
Los factores clínicos que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de asma incluyen el empeoramiento de los síntomas durante la noche y la madrugada, la variación de los síntomas y su intensidad con el tiempo, y desencadenarse frente a infecciones virales, irritantes y alérgenos (1,33). Si los síntomas están completamente relacionados con el ejercicio, y no se identifican factores de riesgo de asma, es más probable que se trate de BIEsa (1,2).

## Diagnóstico

La utilización del cuestionario auto aplicado “Allergy Questionnaire for Athletes” (AQUA) se ha sugerido como una forma inicial de detección que podría guiar la derivación desde los equipos deportivos a un especialista (34,35). Por otra parte, se ha descrito que no existe correlación entre los síntomas respiratorios y los cambios en el calibre de las vías respiratorias por broncoconstricción en atletas (36). Por esto es importante confirmar el diagnóstico de BIE con exámenes clínicos, ya que los síntomas de forma aislada tienen baja sensibilidad y especificidad (5,37). Considerando estos motivos se postula evaluar activamente a los atletas para detectar BIE, utilizando pruebas de provocación bronquial, independientemente de la presencia de síntomas respiratorios en ejercicio (38). Debería realizarse un programa de tamizaje en esta población debido a que: hay una carga de enfermedad importante, existen buenas pruebas de diagnóstico y finalmente hay intervenciones y tratamientos que resultan eficaces, seguros y económicamente viables (39).

Distinguir BIEa de BIEsa es importante ya que el manejo es distinto (1,2). El primer paso en la evaluación diagnóstica es buscar la presencia de asma. De hecho, la evaluación para BIEa es sinónimo de evaluación para asma, y esto debe realizarse de acuerdo a las guías de la Iniciativa Global para el Asma (GINA) (1). El diagnóstico clínico de asma debe confirmarse con pruebas comúnmente disponibles, como espirometría, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y pruebas de provocación bronquial (1,2).

Las pruebas de broncoprovocación se pueden clasificar como directas o indirectas. Las directas incluyen la provocación con metacolina o histamina inhalados que son más precisos para documentar HRB en asma y BIEa. Las indirectas incluyen pruebas de provocación con ejercicio, la hiperpnea voluntaria eucápnica (HVE), prueba de provocación con solución salina hipertónica, monofosfato de adenosina inhalado (AMP) o polvo de manitol inhalado. Estas pruebas reproducen mejor los efectos del ejercicio y pueden ser más precisas para ayudar en el diagnóstico de BIEsa (40). En la Figura 2 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de estas condiciones.



**Figura 2.** Algoritmo para el diagnóstico de broncoconstricción inducida en el deportista (adaptado de Atchley y Col) (2)  
BIEsa: broncoconstricción inducida por ejercicio sin asma

Una vez descartado el diagnóstico de asma, se debe proseguir con el estudio de BIEsa. Como pruebas de primera línea están la prueba de provocación con ejercicio y la prueba de hiperapnea voluntaria eucápnica (HVE). En la primera es fundamental considerar el tipo, intensidad y duración del ejercicio. Donde las dos determinantes más importantes para detectar BIEsa son la ventilación elevada y sostenida y el contenido de agua del aire inspirado. Habitualmente el examen se realiza en un laboratorio, en una cinta rodante o en un cicloergómetro. Un protocolo adecuado consiste en obtener una espirometría basal, luego comenzar el ejercicio con elevación de la carga durante 2 a 4 minutos hasta lograr el 80-90% de la frecuencia cardíaca máxima o elevación entre 17,5 a 21 veces el VEF1 inicial. Una vez lograda dicha intensidad, ésta debe mantenerse por 6 a 8 minutos. Una vez finalizado el ejercicio se deben obtener al menos dos mediciones de VEF1 a los 5, 10, 15 y 30 minutos. Se considera el valor de VEF1 más alto logrado en cada medición válida para luego calcular el porcentaje de caída respecto al valor previo al ejercicio. Una caída mayor o igual al 10% en el VEF1 confirma el diagnóstico de BIE (21,41). Sin embargo, se ha propuesto que en atletas de élite se podría considerar una caída mayor o igual a 7% como una prueba positiva (7). Se debe tener en cuenta que en atletas de elite, una prueba realizada al 95% de la frecuencia cardíaca máxima tiene mayor sensibilidad que uno realizado al 85% (42,43). Dado que la temperatura y humedad ambiental son críticas para desencadenar BIE se deben revisar las condiciones ambientales donde se realiza el examen, se recomienda una temperatura de 20-25°C y humedad de 50% (44). Existen factores del ambiente que pueden determinar la aparición de BIE, por lo que no es raro que una prueba en condiciones de laboratorio sea negativa. En caso de persistir la sospecha diagnóstica, se debe realizar una prueba de provocación en el ambiente de entrenamiento o competición del deportista con un espirómetro portátil (42,45). Hasta la fecha no existen protocolos estandarizados para realizar estas mediciones de campo, aunque existen reportes de casos (46). Por último, se debe tener en cuenta que existe variabilidad natural en la respuesta de la vía aérea, por lo que es posible que un mismo atleta tenga una prueba con resultados diferentes en días distintos (47). Por este motivo se recomienda tener dos pruebas negativas para excluir el diagnóstico de BIE (2,40).

Por su parte, la HVE busca emular el estrés de la vía aérea y la broncoconstricción subsecuente debido al aumento de la ventilación durante el ejercicio, controlando el factor broncoconstrictor propio de la hipocapnia presente incluso en personas sanas (48,49). La prueba consiste en respirar durante 6 minutos aire seco hipercápnico (4,5-5% de CO<sub>2</sub>, 21% de O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> balanceado) a una ventilación estimada dada. La intensidad ventilatoria se calcula a partir de la espirometría previa a la prueba multiplicando el VEF1 por 30. En deportistas de elite, la ventilación minuto estimada debiese representar al menos el 85% de la ventilación voluntaria máxima. En atletas menores de edad se ha sugerido utilizar el 70% de la ventilación voluntaria máxima (50). Durante su realización, se debe medir y vigilar la ventilación por minuto para asegurar la intensidad y consistencia ventilatoria. Para finalizar, se deben hacer espirometrías comparativas a los 3, 5, 10 y 15 minutos luego del cese del esfuerzo ventilatorio (48). Dado que la HVE ha demostrado una alta sensibilidad para la detección de BIE es actualmente la prueba de elección para su estudio en atletas elite según recomendación de la Comisión Médica del Comité Olímpico Internacional (49,51). El resultado positivo en la prueba de ejercicio o en la prueba de HVE puede caracterizarse como BIE leve, moderada o grave si la caída del VEF1 es  $\geq 10\%$ , 25% o 50%, respectivamente (52,53). Cabe destacar que se discute la reproducibilidad y la validez de una caída leve de VEF1 (10-15%) en esta prueba (14,54). Una técnica adicional para detectar cambios en la vía aérea es la oscilometría de impulso, cuyo uso se ha descrito junto con la espirometría en la prueba de HVE para mejorar el rendimiento en detectar BIE en deportistas (55). Otras pruebas diagnósticas se describen con detalle en otras publicaciones (40,56).

Teniendo en cuenta la gran variabilidad en la presentación clínica de asma y BIEsa cuando se evalúa a un atleta de resistencia se debe tener presente una amplia gama de diagnósticos diferenciales (Tabla 1) (57-63).

| Diagnóstico Diferencial                                             | Clínica                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores                | Tos, estornudos, rinorrea (anterior o posterior), congestión nasal y picazón nasal                                                                                                                                                                         |
| Disfunción laríngea inducida por ejercicio                          | Disnea inspiratoria, estridor inspiratorio, tos seca, sensación de obstrucción a nivel cervical y no a nivel torácico. Síntomas ocurren durante el ejercicio pico, no después de este. Confirmar con laringoscopia continua durante la prueba de esfuerzo. |
| Anafilaxia inducida por ejercicio                                   | Angioedema, urticaria, rubor, prurito y/o colapso. Puede asociarse con ejercicio dentro de las 4 horas luego de una comida o administración de un fármaco (Ej. antiinflamatorios no esteroideos o ácido acetilsalicílico)                                  |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERG) o ERG por esfuerzo     | Síntomas clásicos (pirosis o regurgitación), dolor de pecho o síntomas extraesofágicos (Ej: tos crónica, disfonía, sibilancias)                                                                                                                            |
| Bronquiectasias                                                     | Tos y esputo mucopurulento de meses a años.<br>Historia de infecciones respiratorias recurrentes. A veces disnea y sibilancias. Confirmar el diagnóstico con tomografía computada (TC) de tórax.                                                           |
| Enfermedad pulmonar restrictiva                                     | Espirometría basal compatible, estudiar con capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DLCO) y TC de tórax.                                                                                                                                        |
| Hiperventilación inducida por ejercicio o “Síndrome de pseudo-asma” | Historia atípica, mala respuesta a tratamiento.                                                                                                                                                                                                            |
| Anemia                                                              | Palidez, somnolencia, astenia, palpitaciones, mareos, disnea de esfuerzo.                                                                                                                                                                                  |
| Trastorno de pánico                                                 | Angustia, disnea, palpitaciones, opresión torácica o mareos.                                                                                                                                                                                               |
| Patología cardíaca (Ej. miocardiopatía hipertrófica)                | Palpitaciones, síncope, dolor torácico y/o muerte súbita.                                                                                                                                                                                                  |
| Síndrome mononucleósico                                             | Adinamia, astenia, dolor musculoesquelético inusual, disminución del rendimiento.                                                                                                                                                                          |

**Tabla 1:** Diagnóstico diferencial de Asma y broncoconstricción inducida por ejercicio en el deportista.

### Tratamiento

El tratamiento del asma en atletas debe estar de acuerdo con las directrices actuales a las necesidades específicas de los pacientes asmáticos. Las pautas han sido desarrolladas por GINA (1) y describen los objetivos del tratamiento exitoso de la siguiente manera:

1. Logro y mantención del control de los síntomas;
2. Prevención de la exacerbación;
3. Mantención de la función respiratoria cerca de parámetros normales;
4. Mantención de la actividad diaria, incluido el ejercicio físico.

Es importante educar a los deportistas y a los equipos técnicos sobre la importancia del tratamiento para aumentar la adherencia a la terapia crónica ya que hasta el 43% de los atletas de resistencia con asma no tienen la enfermedad controlada o está parcialmente controlada (64).

Medidas generales: El calentamiento, por ejemplo: 10-15 minutos al 50-60% de la frecuencia cardíaca máxima produce un “periodo refractario” donde se atenúa la respuesta de

broncoconstricción al ejercicio posterior (65). También se recomienda reducir la intensidad del ejercicio hacia el final de la sesión de entrenamiento lo que puede ayudar a disminuir los síntomas (3). Evitar la deshidratación podría ayudar de acuerdo a la teoría osmótica, de hecho se ha descrito disminución de la función pulmonar con deshidratación >2% en atletas con asma o BIEsa (66). Si el atleta va a entrenar a temperaturas bajas se puede utilizar una máscara protectora o de calentamiento de aire (67). Considerar entrenar en lugares cerrados los días muy fríos, con mucha contaminación o con una elevada concentración de alérgenos ambientales y evitar entrenar junto a calles con mucho tráfico vehicular (3). El atleta debe portar siempre el inhalador de rescate y aerocámara, sobre todo en los entrenamientos y competencias. Existen también algunos beneficios de realizar entrenamiento de la musculatura respiratoria (1), como los descritos por Dickinson y col (65). Por último, no se debe realizar ejercicio si el asma está mal controlada ya que existe el riesgo de exacerbación, que puede tener graves consecuencias (1).

Uso de antiinflamatorios: dado el componente inflamatorio de la vía aérea en la patogenia del asma y de BIEsa, es importante utilizar antiinflamatorios de forma precoz, mediante corticoesteroides inhalados (ICS) (1,20) que son medicamentos básicos en la terapia de mantención, pero los atletas los aplican con poca frecuencia (68). El tratamiento regular con ICS reduce significativamente la BIE. Además de la actividad antiinflamatoria sobre la vía aérea, los corticoesteroides reducen las dosis necesarias de  $\beta$  miméticos y disminuyen la reactividad bronquial (Con el ejercicio, frío y alérgenos). El tratamiento con ICS en atletas es efectivo para mejorar el control de los síntomas de asma y aumentar la función pulmonar (19,20). De forma controversial, Koya y col (18) han sugerido que existiría una pobre respuesta terapéutica en atletas con BIEsa al uso de ICS, argumentando que los atletas con BIEsa tendrían un fenotipo inflamatorio no alérgico de BIE (69).

Uso de broncodilatadores: los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta (SABA) o agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga (LABA), no deben usarse como único fármaco para el manejo de asma o BIEsa. Esto se debe a que si se aplican de forma sistemática como monoterapia, aumentan la respuesta broncoconstrictora de la vía aérea a alérgenos y al ejercicio y además se obtendrá una menor respuesta al usarlo como medicación de rescate (1,20). Los agonistas  $\beta$  tienen propiedades broncodilatadoras y previenen la aparición de disnea en el ejercicio si se aplican 5 a 15 minutos antes de este. Pero nunca deben usarse como monoterapia para tratar la BIE. Cabe destacar que el uso de SABA en dosis terapéuticas, por vía inhalatoria, en sujetos sin asma o BIEsa no mejora el rendimiento (9,20,70). Actualmente se recomienda el uso de formoterol con budesonida como la terapia de primera línea previa al ejercicio en la prevención de BIEa o BIEsa, así como para su uso como terapia de rescate en caso de necesidad (1).

Antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL): los síntomas leves pueden ser manejados con fármacos de este tipo, como “montelukast”. Estos disminuyen la intensidad de la BIE y protegen contra contaminantes ambientales. En atletas con BIE grave se ha sugerido utilizar una combinación de ICS y ARL, lo que produce una tasa de respuesta mayor y una recuperación más rápida que ICS o ARL por sí solos (20,71).

Antihistamínicos y corticoides intranasales: en caso de existir rinitis o conjuntivitis alérgica se recomienda adicionar antihistamínicos a la terapia, pudiendo utilizarse también corticoides intranasales como mometasona o fluticasona (72).

Vitamina D: los estudios epidemiológicos han establecido una relación entre niveles bajos de vitamina D en plasma y una reducción de la función pulmonar en adultos sanos, y el inicio y gravedad del asma en niños. Además, se observó que los niveles de 25-hidroxi-vitamina D fueron más bajos en asmáticos con BIE en comparación con aquellos sin BIE (73). Se ha propuesto que niveles adecuados de vitamina D pueden disminuir varios factores relacionados con asma como: menor riesgo de infecciones virales, mejor respuesta a corticoesteroides, disminución del grado de

atopia y mejor desarrollo pulmonar a temprana edad (74). Sin embargo, no se han realizado estudios de intervención en BIEa o BIEsa con vitamina D de forma aislada (75).

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3: se ha demostrado que el ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) atenúan la inflamación de las vías respiratorias y la respuesta broncoconstrictora a la hiperpnea del ejercicio (76). El mecanismo propuesto de protección contra la BIE consiste en que EPA y DHA inhiben competitivamente el metabolismo del ácido araquidónico y, por lo tanto, reducen la generación de leucotrienos proinflamatorios, prostaglandinas y producción de citocinas a partir de células inflamatorias (77,78). En un estudio piloto aleatorio, doble ciego, cruzado y controlado con placebo, en hombres físicamente activos con BIEa, la suplementación con 3,2 g de EPA y 2,2 g de DHA durante 3 semanas resultó en mejora significativa en la función pulmonar post-ejercicio (79). Otro estudio controlado con placebo, cruzado y doble ciego por 21 días, mostró reducción en la inflamación de la vía aérea y menor caída del VEF1. En este caso los resultados fueron similares para las dosis de 6,2 gr/día (EPA: 3,7 gr DHA:2,5 gr) como la de 3,1 gr/día (EPA: 1,8 gr DHA: 1,3 gr) (80). Otros estudios han tenido resultados negativos (81,82), pero una posible explicación a esto es que para alcanzar dosis elevadas de EPA/DHA se deben consumir hasta 8 cápsulas al día, lo que podría disminuir la adherencia al tratamiento (80). Con la evidencia disponible a la fecha, nos parece razonable utilizar suplementación de EPA/DHA en deportistas con BIEa como tratamiento complementario.

Prebióticos y probióticos: existe evidencia de que la microbiota intestinal puede influir en la vía aérea. Un estudio piloto utilizó un suplemento de Bimuno-galactooligosacárido (B-GOS) encontrando mejoría significativa de los marcadores inflamatorios y menor caída del VEF1 en una prueba de HVE (83,84). En una revisión sistemática, los cuatro ensayos clínicos aleatorizados incluidos, no mostraron ningún beneficio de la suplementación con probióticos en calidad de vida, número de episodios asmáticos o el uso de medicamentos (85,86). A la fecha no existe ningún beneficio demostrado de forma consistente que avale el uso de probióticos para el tratamiento del asma o BIEsa en deportistas.

Antioxidantes y otras vitaminas: la suplementación con algunas vitaminas y antioxidantes pueden tener un rol en contrarrestar la BIE debido a su capacidad para suprimir la señalización proinflamatoria, disminuir niveles de histamina, prostaglandina F2a y eliminar especies reactivas de oxígeno (65,87–90). Un pequeño estudio clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, en pacientes con asma mostró que la suplementación con vitamina C (1.500 mg/día) por 2 semanas fue efectiva en disminuir marcadores inflamatorios de la vía aérea, síntomas relacionados al asma y aminorar la caída del VEF1 (88). Otros estudios han mostrado efectos positivos dependiendo del sujeto, encontrando pacientes con muy buena respuesta y otros con ninguna diferencia al comparar con placebo (89). Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, con 38 pacientes con BIE, mostró que la suplementación de 1 semana con  $\beta$ -caroteno (64 mg) reduce la disminución en el VEF1 posterior al ejercicio (91). Dado el escaso número de estudios, y que estos en general, no corresponden a deportistas de resistencia, no podemos asegurar que estas sustancias tengan un efecto terapéutico en los atletas con BIEa o BIEsa.

## Doping

Se debe tener presente el código mundial antidopaje de la Agencia Mundial Antidopaje (AMA o WADA en inglés) (92) en las indicaciones para el tratamiento de BIEa y BIEsa en la que se permite el uso de solo algunos agonistas  $\beta$ -2 y por vía inhalatoria dentro de dosis terapéuticas, como salbutamol (máximo 800  $\mu$ g c/12 hrs), formoterol (máximo 54  $\mu$ g c/24 hrs) y salmeterol (máximo 200  $\mu$ g c/24 hrs). El resto de los agonistas  $\beta$ -2 están prohibidos. Su restricción responde al reporte de su abuso sin indicación médica real y no debido a un eventual efecto ergogénico (93). Excepcionalmente, el uso de agonistas  $\beta$ -2 mejora el rendimiento anaeróbico (fuerza y sprint) en

sujetos no asmáticos, pero este efecto era significativo solo al administrarse por sobre las dosis permitidas (94). Respecto al uso de corticoesteroides, se prohíbe su uso por vía sistémica (oral, intravenosa, intramuscular o rectal), estando permitido el uso inhalatorio.

De enmarcarse en las recomendaciones de la AMA, el tratamiento de la BIEa y BIEsa no requiere de la tramitación de una “Exenciones de Uso Terapéutico (EUT)”. Solo sería necesaria en caso de presentación de una exacerbación que requiera corticoesteroides por vía sistémica, correspondiendo levantar una EUT retroactiva. Es importante educar a los deportistas y al equipo técnico sobre las dosis máximas y horarios de uso de estos fármacos. La presencia urinaria de salbutamol en una concentración mayor de 1000 ng/mL o de formoterol en concentración mayor de 40 ng/mL no es consistente con el uso terapéutico de la sustancia y por tanto se considerará un “Resultado Analítico Adverso”. Anecdóticamente, un jugador de rugby de la liga británica usó 1.600 µg de salbutamol durante un solo partido (dosis máxima para un día completo), arrojando positivo en la muestra urinaria luego del partido (95). Lamentablemente, el estigma negativo que existe en torno a los medicamentos para el asma en el deporte, puede hacer a un atleta abstenerse de usar medicamentos recetados por temor a ser etiquetado como “tramposo” (96).

### **3. Fortalezas y debilidades:**

Dentro de las fortalezas de esta revisión destacamos el análisis y síntesis de los últimos avances en esta área. Además, se postula un algoritmo diagnóstico aplicable a deportistas de resistencia lo que permite guiar el estudio diagnóstico por parte del clínico y la presentación de información valiosa y estructurada para el diagnóstico diferencial, lo que puede ayudar al profesional de salud frente a este complejo panorama clínico. Se consideran las particularidades propias del deportista de alto rendimiento, dando consejos de como adaptar algunas pruebas diagnósticas (Ej: intensidad de la prueba de esfuerzo), así como aspectos de dopaje en el tratamiento. Es importante mencionar que se entrega una mirada multidisciplinaria, tanto desde el área broncopulmonar como de la medicina del deporte. Por otra parte, dado que es una revisión narrativa no hay producción de evidencia y respuestas cuantitativas, la selección de los estudios, así como la interpretación de la información, puede estar sujeta a la subjetividad de los autores (97,98).

### **4. Conclusión**

Tanto asma como BIEsa son condiciones clínicas frecuentes en deportistas y atletas de resistencia y tienen un impacto negativo en la salud y el rendimiento, por lo que deben ser pesquisadas de forma sistemática. Se recomienda utilizar exámenes de función pulmonar para confirmar el diagnóstico, idealmente en condiciones que se asimilen lo máximo posible a la disciplina del deportista. El tratamiento adecuado mejora la función pulmonar, lo que tiene efectos positivos tanto en la salud como en el rendimiento. A pesar de ser condiciones clínicas frecuentes, aún faltan estudios para determinar la prevalencia de estas enfermedades en deportistas de resistencia en nuestro país. De la misma manera, aún hay muchas terapias prometedoras que no tienen el sustento científico suficiente para aplicarlas en la práctica clínica. Faltan ensayos controlados aleatorizados para determinar la efectividad de varias terapias complementarias prometedoras. Es fundamental que todos los profesionales que trabajan con deportistas de resistencia busquen activamente estas enfermedades, ya que, en nuestra experiencia, suelen ser enfermedades subdiagnosticadas y subtratadas.

## 5. Referencias

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020;36(6):685–704. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf)
2. Atchley TJ, Smith DM. Exercise-induced bronchoconstriction in elite or endurance athletes:: Pathogenesis and diagnostic considerations. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.023>
3. Greiwe J, Cooke A, Nanda A, Epstein SZ, Wasan AN, Shepard K V., et al. Workgroup Report: Perspectives in Diagnosis and Management of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;1–14.
4. 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 Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(1):8–16.
5. Boulet LP, Turmel J, Côté A. Asthma and exercise-induced respiratory symptoms in the athlete: New insights. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):71–7.
6. Melo J De, Lacerda L, Antonio L, Junior L, Foster R, Paula A, et al. The Relationship of IL-8 and IL-10 Myokines and Performance in Male Marathon Runners Presenting. 2020;4:1–15.
7. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1349–58.
8. Burns J, Mason C, Mueller N, Ohlander J, Zock JP, Drobic F, et al. Asthma prevalence in Olympic summer athletes and the general population: An analysis of three European countries. *Respir Med*. 2015;109(7):813–20.
9. Wolfarth B, Wuestenfeld JC, Kindermann W. Ergogenic Effects of Inhaled  $\beta$ 2-Agonists in Non-Asthmatic Athletes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(1):75–87.
10. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial challenges and respiratory symptoms in elite swimmers and winter sport athletes: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 SUPPL.):31S-37S.
11. Sacha JJ, Quinn JM. The environment, the airway, and the athlete. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2011;106(2):81–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.06.004>
12. Bussotti M, Marchese G, Di Marco S. Respiratory disorders in endurance athletes &ndash; how much do they really have to endure? *Open Access J Sport Med*. 2014;47.
13. Sue-Chu M. Winter sports athletes: Long-term effects of cold air exposure. *Br J Sports Med*. 2012;46(6):397–401.
14. Price OJ, Ansley L, Levai IK, Molphy J, Cullinan P, Dickinson JW, et al. Eucapnic Voluntary Hyperpnea Testing in Asymptomatic Athletes. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 May 15;193(10):1178–80. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201510-1967LE>

15. Mountjoy M, Fitch K, Boulet LP, Bougault V, Van Mechelen W, Verhagen E. Prevalence and characteristics of asthma in the aquatic disciplines. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;136(3):588–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.041>
16. Carlsen KH, Lødrup Carlsen KC. Asthma and the Olympics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016;138(2):409–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.025>
17. Bonini M, Silvers W. Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2018;38(2):205–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.01.007>
18. Koya T, Ueno H, Hasegawa T, Arakawa M, Kikuchi T. Management of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(7):2183–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.011>
19. Zeiger JS, Weiler JM. Special Considerations and Perspectives for Exercise-Induced Bronchoconstriction (EIB) in Olympic and Other Elite Athletes. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(7):2194–201. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.041>  
Gawlik R, Kurowski M, Kowalski M, Ziętkowski Z, Pokrywka A, Kryzstofiak H, et al. Asthma and exercise-induced respiratory disorders in athletes. The position paper of the Polish Society of Allergology and Polish Society of Sports Medicine. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2019;36(1):1–10.
20. Kippelen P, Anderson SD, Hallstrand TS. Mechanisms and Biomarkers of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(2):165–82.
21. Contreras-Briceño F, Espinosa-Ramirez M, Viscor G, Araneda OF. Humidity prevents the exercise-induced formation of hydrogen peroxide and nitrite in exhaled breath condensate in recreational cyclists. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04456-9>
22. Rundell KW, Anderson SD, Sue-Chu M, Bougault V, Boulet LP. Air quality and temperature effects on exercise-induced bronchoconstriction. *Compr Physiol.* 2015;5(2):579–610.
23. Rundell KW, Smoliga JM, Bougault V. Exercise-Induced Bronchoconstriction and the Air We Breathe. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2018;38(2):183–204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.01.009>
24. Stang J, Sikkeland LIB, Tufvesson E, Holm AM, Stensrud T, Carlsen KH. The Role of Airway Inflammation and Bronchial Hyperresponsiveness in Athlete's Asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):659–66.
25. Fitch K, Anderson S. Intense exercise and airway hyper-responsiveness/asthma - Importance of environmental factors. *Br J Sports Med.* 2012;46(6):379–80.
26. Carbonnelle S, Francaux M, Doyle I, Dumont X, De Burbure C, Morel G, et al. Changes in serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated swimming pools. *Biomarkers.* 2002;7(6):464–78.
27. Jonckheere AC, Seys S, Dilissen E, Schelpe AS, Van der Eycken S, Corthout S, et al. Early-onset airway damage in early-career elite athletes: A risk factor for exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1423-1425.e9.

28. Stang J, Stensrud T, Mowinckel P, Carlsen KH. Parasympathetic activity and bronchial hyperresponsiveness in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(11):2100–7.
29. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):888–94.
30. Bonini M, Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: New evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma Res Pract [Internet].* 2015;1(1):4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40733-015-0004-4>
31. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American thoracic society clinical practice guideline: Exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016–27.
32. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *npj Prim Care Respir Med [Internet].* 2018;28(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41533-018-0098-2>
33. Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del Giacco S, Gramiccioni C, Manara M, et al. Aqua©: Allergy questionnaire for athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(5):1034–41.
34. Allen H, Hull JH, Backhouse SH, De Carné T, Dimitriou L, Price OJ. The Allergy Questionnaire for Athletes provides value in ruling-out exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(9):1794–6.
35. Simpson AJ, Romer LM, Kippelen P. Self-reported Symptoms after Induced and Inhibited Bronchoconstriction in Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(10):2005–13.
36. Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced bronchoconstriction in adults: Evidence based diagnosis and management. *BMJ.* 2016;352(January):1–8.
37. Vakali S, Vogiatzis I, Florou A, Giavi S, Zakynthinos S, Papadopoulos NG, et al. Exercise-induced bronchoconstriction among athletes: Assessment of bronchial provocation tests. *Respir Physiol Neurobiol [Internet].* 2017;235:34–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.res.2016.09.010>
38. Kippelen P. Is there a need to improve asthma diagnosis in young athletes? *Expert Rev Respir Med [Internet].* 2016;10(9):939–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2016.1219657>
39. Anderson SD. 'Indirect' challenges from science to clinical practice. *Eur Clin Respir J [Internet].* 2016 Jan 22;3(1):31096. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/ecrj.v3.31096>
40. 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;11:1–12.
41. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Rundell Field vs lab Exercise testing 2000. (26):309–16.

42. Carlsen KH, Engh G, Mørk M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med.* 2000;94(8):750–5.
43. Caussade DS, Linares DM, Hortensia D, Coordinadora B, Puppo KH. Actualización de la prueba de provocación bronquial con ejercicio (ppbe). 2019;14(4):216–21.
44. Kennedy MD, Steele AR, Parent EC, Steinback CD. Cold air exercise screening for exercise induced bronchoconstriction in cold weather athletes. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2019;269(July):103262. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.103262>
45. Robinson K, Kremen T, Olin JT, Wilber R. Pulmonary Function Evaluation in Elite Swimmers: A Case Series of Environmental Considerations. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(4):109–11.
46. Anderson SD. Exercise-induced bronchoconstriction in the 21st century. *J Am Osteopath Assoc.* 2011;111(11):S3–10.
47. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):238–46.
48. Suman OE, Beck KC, Babcock MA, Pegelow DF, Reddan WG. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J Appl Physiol.* 1999;87(3):1107–13.
49. Van Der Eycken S, Schelpe A, Marijsse G, Dilissen E, Troosters T, Vanbelle V, et al. Feasibility to apply eucapnic voluntary hyperventilation in young elite athletes. *Respir Med* [Internet]. 2016;111:91–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.12.012>
50. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH, Phillips YY. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest.* 1995;108(5):1240–5.
51. Brennan FH, Alent J, Ross MJ. Evaluating the Athlete with Suspected Exercise-Induced Asthma or Bronchospasm. *Curr Sports Med Rep.* 2018;17(3):85–9.
52. Brannan JD, Porsbjerg C. Testing for Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2018;38(2):215–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.01.010>
53. Hull JH, Ansley L, Price OJ, Dickinson JW, Bonini M. Eucapnic Voluntary Hyperpnea: Gold Standard for Diagnosing Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes? *Sport Med.* 2016;46(8):1083–93.
54. Price OJ, Ansley L, Bikov A, Hull JH. The role of impulse oscillometry in detecting airway dysfunction in athletes. *J Asthma.* 2016;53(1):62–8.
55. Cogo A, Bonini M, Onorati P. Exercise and sports pulmonology: Pathophysiological adaptations and rehabilitation. *Exerc Sport Pulmonol Pathophysiol Adapt Rehabil.* 2019;1–345.
56. Hammo AH, Weinberger MM. Exercise-induced hyperventilation: A pseudoasthma syndrome. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 1999;82(6):574–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63169-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63169-9)

57. Gonzalez A, Mares A V., Espinoza DR. Common Pulmonary Conditions in Sport. *Clin Sports Med* [Internet]. 2019;38(4):563–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csm.2019.06.005>
58. Boulet LP, Turmel J. Cough in exercise and athletes. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;55(January):67–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.02.003>
59. Griffin SA, Walsted ES, Hull JH. Breathless athlete: Exercise-induced laryngeal obstruction. *Br J Sports Med*. 2018;52(18):1211–2.
60. Couto M, Moreira A. The athlete “out of breath”. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(2):36–45.
61. Price OJ, Hull JH, Ansley L, Thomas M, Eyles C. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes – A qualitative assessment of symptom perception. *Respir Med* [Internet]. 2016;120:36–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.017>
62. Smoliga JM, Mohseni ZS, Berwager JD, Hegedus EJ. Common causes of dyspnoea in athletes: A practical approach for diagnosis and management. *Breathe*. 2016;12(2):22–37.
63. Persson H, Lindberg A, Stenfors N. Asthma Control and Asthma Medication Use among Swedish Elite Endurance Athletes. *Can Respir J*. 2018;2018:4646852.
64. Dickinson J, Amirav I, Hostrup M. Nonpharmacologic Strategies to Manage Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(2):245–58.
65. Simpson AJ, Romer LM, Kippelen P. Exercise-induced dehydration alters pulmonary function but does not modify airway responsiveness to dry air in athletes with mild asthma. *J Appl Physiol*. 2017;122(5):1329–35.
66. Jackson AR, Hull JH, Hopker JG, Fletcher H, Gowers W, Birring SS, et al. The impact of a heat and moisture exchange mask on respiratory symptoms and airway response to exercise in asthma. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020;6(2):00271–2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00271-2019>
67. Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med*. 2012;46(6):413–6.
68. Tsukioka K, Koya T, Ueno H, Hayashi M, Sakagami T, Hasegawa T, et al. Phenotypic analysis of asthma in Japanese athletes. *Allergol Int* [Internet]. 2017;66(4):550–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.02.009>
69. Eckerström F, Rex CE, Maagaard M, Rubak S, Hjortdal VE, Heiberg J. Exercise performance after salbutamol inhalation in non-asthmatic, non-athlete individuals: A randomised, controlled, cross-over trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2018;4(1):1–8.
70. Duong M, Amin R, Baatjes AJ, Kritzinger F, Qi Y, Meghji Z, et al. The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2).
71. Hull JH, Dickinson JW, Jackson AR. Cough in exercise and athletes. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;47:49–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2017.04.005>
72. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni DG, Cardinale F, Piacentini GL, et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1366–70.

73. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):124–32.
74. Backer V, Sverrild A, Porsbjerg C. Treatment of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2013;33(3):347–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2013.02.005>
75. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* [Internet]. 2006;129(1):39–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1.39>
76. Price OJ, Hull JH, Howatson G, Robson-Ansley P, Ansley L. Vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in athletes with exercise-induced bronchoconstriction: A pilot study. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(3):369–78.
77. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(12):1335–46.
78. Kumar A, Mastana SS, Lindley MR. EPA/DHA dietary supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in physically active asthmatic males. *Cogent Med* [Internet]. 2016;3(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2331205X.2016.1172696>
79. Williams NC, Hunter KA, Shaw DE, Jackson KG, Sharpe GR, Johnson MA. Comparable reductions in hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation after supplementation with 6·2 and 3·1 g/d of long-chain n-3 PUFA in adults with asthma. *Br J Nutr*. 2017;117(10):1379–89.
80. Brannan JD, Bood J, Alkhabaz A, Balgoma D, Otis J, Delin I, et al. The effect of omega-3 fatty acids on bronchial hyperresponsiveness, sputum eosinophilia, and mast cell mediators in asthma. *Chest*. 2015;147(2):397–405.
81. Arm JP, Horton CE, Mencia-Heurta JM, House F, Eiser NM, Clark TJH, et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax*. 1988;43(2):84–92.
82. Reid G, Abrahamsson T, Bailey M, Bindels LB, Bubnov R, Ganguli K, et al. How do probiotics and prebiotics function at distant sites? *Benef Microbes*. 2017;8(4):521–33.
83. Williams NC, Johnson MA, Shaw DE, Spendlove I, Vulevic J, Sharpe GR, et al. A prebiotic galactooligosaccharide mixture reduces severity of hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation. *Br J Nutr*. 2016;116(5):798–804.
84. Stoodley I, Williams L, Thompson C, Scott H, Wood L. Evidence for lifestyle interventions in asthma. *Breathe*. 2019;15(2):e50–61.
85. West CE, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Prescott SL. Probiotics for treatment and primary prevention of allergic diseases and asthma: looking back and moving forward. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(6):625–39.
86. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: Metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2014;72:76–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>
87. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med*. 2007;101(8):1770–8.

88. Hemilä H. The effect of vitamin C on bronchoconstriction and respiratory symptoms caused by exercise: A review and statistical analysis. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):1–11.
89. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, Sugumar K. Vitamin C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9).
90. Neuman I, Nahum H, Ben-Amotz A. Prevention of exercise-induced asthma by a natural isomer mixture of  $\beta$ - carotene. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 1999;82(6):549–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63165-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63165-1)
91. Agencia Mundial Antidopaje. La lista de prohibiciones. 2020;1–9. Available from: [www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)
92. Fitch K. The world anti-doping code: Can you have asthma and still be an elite athlete? *Breathe*. 2016;12(2):148–58.
93. Riiser A, Stensrud T, Stang J, Andersen LB. Can  $\beta$ 2-agonists have an ergogenic effect on strength, sprint or power performance? Systematic review and meta-analysis of RCTs. *Br J Sports Med*. 2020;bjsports-2019-100708.
94. Whyte G. Asthma, EIB and the athlete - Diagnosis, Prevalence, Treatment and Anti-Doping. *Aspetar Sport Med J*. 2015;334–8.
95. Allen H, Backhouse SH, Hull JH, Price OJ. Anti-doping Policy, Therapeutic Use Exemption and Medication Use in Athletes with Asthma: A Narrative Review and Critical Appraisal of Current Regulations. *Sport Med* [Internet]. 2019;49(5):659–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01075-z>
96. Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Med Writ*. 2015;24(4):230–5.
97. Zillmer JGV, Díaz-Medina BA. Revisión Narrativa: elementos que la constituyen y sus potencialidades. *J Nurs Heal*. 2018;8(1):2–3.