



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

---

## GRADO EN FISIOTERAPIA

**“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”**

Analysis of the effectiveness of pharmacological treatment vs warm-up in patients with exercise-induced bronchoconstriction

Análise da eficacia do tratamento farmacolóxico fronte ao quecemento en pacientes con broncoconstricción inducida polo exercicio



Facultad de Fisioterapia

**Alumna:** D. Pablo Alonso Monterrubio

**DNI:** 39.460.338C

**Tutor:** Dña. Sonia Souto Camba

**Convocatoria:** Junio 2020

## ÍNDICE

1. Resumen.....	5
1. Abstract.....	6
1. Resumen.....	7
2. Introducción.....	8
2.1 Tipo de trabajo.....	8
2.2 Motivación personal.....	8
3. Contextualización.....	9
3.1 Antecedentes.....	9
3.1.1 Definición.....	9
3.1.2 Prevalencia.....	9
3.1.3 Fisiopatología.....	10
3.1.4 Sintomatología.....	13
3.1.5 Diagnóstico.....	13
3.1.6 Periodo refractario.....	14
3.1.7 Tratamiento.....	15
3.2 Justificación del trabajo.....	18
4. Objetivos.....	19
4.1 Pregunta de investigación.....	19
4.2 Objetivos.....	19
4.2.1 General.....	19
4.2.2 Específicos.....	19
5. Metodología.....	20
5.1 Fecha y bases de datos.....	20
5.2 Criterios de selección.....	20
5.2.1 Criterios de inclusión.....	20
5.2.2 Criterios de exclusión.....	20
5.3 Estrategia de búsqueda.....	21
5.3.1 Pubmed.....	21

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

5.3.2 Cochrane Library .....	22
5.3.3 PEDro.....	23
5.3.4 Scopus .....	24
5.3.5 SPORTDiscus .....	25
5.3.6 Cinahl.....	27
5.3.7 Web of Science (WoS) .....	27
5.4 Gestión de la bibliografía localizada.....	28
5.5 Selección de artículos.....	29
5.6 Evaluación de la calidad metodológica .....	30
5.7 Variables de estudio .....	30
6. Resultados .....	33
6.1 Evaluación de la calidad metodológica .....	33
6.2 Resumen de los resultados.....	33
6.2.1 Efecto de la farmacología sobre la función pulmonar postejercicio.....	34
6.2.2 Efecto del calentamiento sobre la función pulmonar postejercicio .....	36
6.2.3 Efecto de la farmacología frente al calentamiento sobre la función pulmonar postejercicio .....	38
7. Discusión.....	42
7.1 Limitaciones del trabajo .....	46
7.2 Líneas de investigaciones futuras .....	46
8. Conclusiones.....	47
9. Bibliografía .....	48
10. Anexos .....	50
ANEXO I: contenido de la Escala PEDro-Español.....	50

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Fármacos para el manejo del BIE y su periodo de actuación.....	16
Tabla 2: Términos de caja de búsqueda en Pubmed .....	22
Tabla 3: Términos de caja de búsqueda en Cochrane Library .....	23
Tabla 4: Términos de caja de búsqueda en PEDro .....	24
Tabla 5: Términos de caja de búsqueda en Scopus.....	25
Tabla 6: Términos de caja de búsqueda en SPORTDiscus.....	26
Tabla 7: Términos de caja de búsqueda en Cinahl .....	27
Tabla 8: Términos de caja de búsqueda en WoS.....	28
Tabla 9: Evaluación de la calidad metodológica de los artículos.....	33
Tabla 10: Resumen de los ensayos clínicos.....	40
Tabla 11: Mejora en el porcentaje de descenso del VEF <sub>1</sub> .....	41

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos del BIE (elaboración propia).....	12
Figura 2: Diagrama de selección de artículos del calentamiento.....	29
Figura 3: Diagrama de selección de artículos de la terapia farmacológica.....	30

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS

AIE	Asma Inducida por el Ejercicio
AC	Anticolinérgicos
ARLT	Antagonista del Receptor del Leucotrieno
BAC	β <sub>2</sub> -agonistas de Acción Corta
BAL	β <sub>2</sub> -agonistas de Acción Larga
BIE	Broncoconstricción Inducida por el Ejercicio
CSI	Corticosteroides Inhalados
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EM	Estabilizadores de los Mastocitos

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

FC	Frecuencia Cardíaca
GINA	Global INitiative Asthma
GSER	Guía de la Sociedad Europea de Respiración
HVE	Hiperpnea Voluntaria Eucápnica
LPM	Latidos Por Minuto
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado (Outcome)
PPB	Pruebas de Provocación Bronquial
STA	Sociedad Torácica Americana
VEF <sub>1</sub>	Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
VO <sub>2</sub> máx	Volumen de Oxígeno máximo en un minuto

## 1. RESUMEN

### Introducción

La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) se define como un estrechamiento transitorio de la vía aérea inferior que ocurre durante y/o después de una actividad física en individuos con vías respiratorias hiperreactivas dando como resultado una disminución en la función pulmonar, objetivado a través del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>)

### Objetivo

El principal objetivo de esta revisión es analizar la efectividad de las diferentes modalidades del calentamiento frente a los tratamientos farmacológicos utilizados en el manejo del BIE, comparando ambas terapias y registrando los efectos secundarios y un posible efecto broncoprotector a largo plazo.

### Material y métodos

Se realizó una búsqueda durante los meses de marzo y abril del 2020 en las bases de datos de Pubmed, PEDro, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Cinahl y SPORTDiscus de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años en español, inglés, francés y portugués.

### Resultados

Se encontraron un total de 8 artículos que cumplieran los criterios de exclusión e inclusión (5 revisiones sistemáticas y 3 ensayos clínicos). En 4 de ellos se analizó la eficacia de la terapia farmacológica, en 3 el efecto de las distintas modalidades de calentamiento y en 1 de ellos el efecto de ambas intervenciones aplicadas individualmente.

### Conclusiones

Ambas intervenciones resultaron ser beneficiosas en el manejo del BIE. Las intervenciones farmacológicas evidenciaron mejores resultados en su efecto sobre el VEF<sub>1</sub>.

### Palabras clave

Broncoconstricción inducida por el ejercicio, calentamiento, terapia farmacológica.

## 1. ABSTRACT

### Background

Exercise-induced bronchoconstriction is defined as a transient narrowing of the lower airway that occurs during and / or after physical activity in subjects with hyperreactive airways, resulting in decreased lung function, objectified by forced expiratory volume in the first second.

### Objective

The main objective of this review is to analyze the effectiveness of the different warm-up exercises compared to the pharmacological treatments used in the management of the Exercise-induced bronchoconstriction, comparing both therapies and recording the side effects and the long-term bronchoprotective effect.

### Material and methods

A search has been made during the months of March and April 2020 in the databases of Pubmed, PEDro, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Cinahl and SPORTDiscus of systematic reviews and clinical trials published in the last 10 years in Spanish, English, French and Portuguese.

### Outcomes

Eight articles were found that met the exclusion and inclusion criteria (5 systematic reviews and 3 clinical trials). Four of them analyzed the efficacy of pharmacological therapy, three analyzed the effect of the different warm-up exercises and one of them analyzed the effect of both interventions applied individually.

### Conclusions

Both interventions were beneficial in the management of the EIB. Pharmacological interventions showed better results in their effect on FEV<sub>1</sub>.

### Keywords

Exercise-induced bronchospasm, warm-up exercises, drug therapy.

## 1. RESUMO

### Introdución

A broncoconstricción inducida polo exercicio (BIE) defínese como un estreitamento transitorio da vía aérea inferior que se produce durante e / ou despois da actividade física en individuos con vías respiratorias hiperrreactivas, obtendo unha diminución da función pulmonar, obxectivada a través do volume expiratorio forzado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>)

### Obxectivo

O principal obxectivo desta revisión é analizar a eficacia das distintas modalidades do quecemento fronte aos tratamentos farmacolóxicos empregados no manexo do BIE, comparando as terapias e rexistrando os efectos secundarios e un posible efecto broncoprotector a longo prazo.

### Material e métodos

Realizouse unha busca durante os meses de marzo e abril de 2020 nas bases de datos de Pubmed, PEDro, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Cinahl e SPORTDiscus de revisións sistemáticas e ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos en castelán, inglés, francés e portugués

### Resultados

Atopáronse un total de 8 artigos que cumpriron os criterios de exclusión e inclusión (5 revisións sistemáticas e 3 ensaios clínicos). En 4 artigos analizouse a eficacia da terapia farmacolóxica, en 3 o efecto das distintas modalidades de quecemento e nun deles o efecto de ambas intervencións aplicadas individualmente.

### Conclusións

Ambas intervencións foron beneficiosas na xestión do BIE. As intervencións farmacolóxicas mostraron mellores resultados no seu efecto sobre VEF<sub>1</sub>

### Palabras chave

Broncoconstricción inducida polo exercicio, quecemento, terapia farmacolóxica.



“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 TIPO DE TRABAJO**

Este trabajo es una revisión bibliográfica de la literatura que pretende comparar los efectos del tratamiento farmacológico y del calentamiento en el manejo del BIE, evidenciado a partir del descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio.

### **2.2 MOTIVACIÓN PERSONAL**

La principal motivación que influyó en la elección de este trabajo ha sido la existencia de BIE tanto a título personal como en el ámbito familiar.

En el ámbito académico, mi primera toma de contacto con este tipo de patologías tuvo lugar en la asignatura de “Fisioterapia respiratoria” y posteriormente en la materia de “Fisioterapia cardiorespiratoria”.

Durante las Estancias Clínicas I he estado en contacto con personas con problemas respiratorios agudos y crónicos, alentando mi interés hacia la prevención e intervención de este grupo de pacientes.

## **3. CONTEXTUALIZACIÓN**

### **3.1 ANTECEDENTES**

#### **3.1.1 Definición**

La broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) se define como un estrechamiento transitorio de la vía aérea inferior en presencia o ausencia de asma clínicamente reconocida(1) que ocurre durante y/o después de una actividad física vigorosa en individuos con vías respiratorias hiperreactivas dando como resultado una disminución en la función pulmonar(2). Se reconoció por primera vez como una entidad patológica en la década de 1960, cuando se observó que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) disminuyó en algunos pacientes con asma por debajo del nivel de reposo durante y después del ejercicio en comparación con otros sujetos asmáticos cuyo VEF<sub>1</sub> volvió a la normalidad minutos después del ejercicio. A este fenómeno inicialmente se le denominó asma inducida por el ejercicio (AIE), posteriormente broncoespasmo inducido por el ejercicio y finalmente se adoptó el término BIE (3).

#### **3.1.2 Prevalencia**

La prevalencia del BIE varía del 5% al 20% en la población general(4), pudiendo alcanzar el 90% en personas con asma, presentando mayores tasas aquellos individuos con la enfermedad grave o mal controlada(5). Asimismo se registran tasas mayores en atletas de alto rendimiento como consecuencia de una inhalación prolongada de contaminantes en el aire (partículas de ozono, dióxido de azufre y óxido de nitrógeno) que conllevan una lesión epitelial mayor(6) y la exposición de las vías respiratorias al aire seco y frío que puede provocar daños en las células epiteliales, fugas microvasculares y remodelación de las vías respiratorias; empeorando así la gravedad de la broncoconstricción(6). Como consecuencia de estos factores ambientales, deportes que se desarrollan en climas fríos (hockey sobre hielo, esquí nórdico...) demuestran tener tasas más altas de BIE(3). También se registra un aumento de la prevalencia en función de la edad (de un 3% a un 35% en niños menores de 17 años), el ámbito de residencia (1'6 veces mayor en entornos urbanos en comparación con áreas rurales), condición socioeconómica (superior en niveles bajos y medios de ingresos)(3), sexo (más frecuente en mujeres) y raza (mayor en afroamericanos)(7). Por otra parte, existen factores que contribuyen a la prevalencia del BIE, entre los que se encuentran la rinitis alérgica, antecedentes personales de alergias y antecedentes familiares de asma y/o de sibilancias(3).

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

### **3.1.3 Fisiopatología**

La realización de una actividad física requiere un incremento de las necesidades metabólicas mediante un aumento del VO<sub>2</sub> máx y un aumento adaptativo de la ventilación por minuto con una mayor respiración bucal(4,8).

Las teorías más empleadas en la actualidad para explicar el origen del BIE y su fisiopatología son la osmótica y térmica(9), ambas están superpuestas y coexisten durante la realización del ejercicio.

Según la hipótesis osmótica el aumento de la ventilación que se produce durante la actividad física se traduce en una deshidratación de la superficie de la vía aérea desencadenando una serie de procesos que generan:

- Un efecto proinflamatorio provocado por la salida del agua de las células epiteliales y una consecuente reducción del volumen celular y aclaramiento mucociliar; y por un aumento en la concentración de iones [Ca<sup>2+</sup>], [Na<sup>+</sup>], [K<sup>+</sup>], [Cl<sup>-</sup>] (8,10).
- Un aumento de la osmolaridad al evaporarse el agua rápidamente. Esta hiperosmolaridad estimula la degranulación de los mastocitos y una liberación de los mediadores preformados (como la histamina), recién formados (eicosanoides como el receptor 1 de cisteinil leucotrienos y la prostaglandina D2)(8), linfocitos T y triptasa; que aumentan la producción de moco, la permeabilidad microvascular(3) y la activación de nervios sensoriales(11).

Paralelo a esta teoría, según la hipótesis térmica, el incremento de la hiperventilación y por lo tanto de la osmolaridad genera un enfriamiento y como consecuencia una pérdida de agua por evaporación, que se ve incrementado con el aumento de la respiración bucal y la reducción del calentamiento del aire inspirado. Este estímulo mecánico podría conducir a una hiperemia reactiva de la vasculatura bronquial, provocando una vasoconstricción y una disminución transitoria del flujo sanguíneo bronquial(12). Una vez finalizado el ejercicio se produce un estrechamiento como resultado de la congestión vascular inducida y del edema producidos por esa hiperemia reactiva que tiene lugar con el descenso de la ventilación y el calentamiento de las vías respiratorias postejercicio(8,12). No obstante, un estudio demostró que la vasculatura bronquial no es el mecanismo primario que induce la broncoconstricción (hipótesis térmica), mientras que los pacientes asmáticos presentaron sensibilidad ante la inhalación de sustancias osmóticamente activas (hipótesis osmótica). Por lo tanto a pesar de que ambas teorías están superpuestas, la osmótica presenta un papel fundamental en el desarrollo del BIE(12).

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

Son muchos los estudios que enfatizan en la importancia de la degranulación de los mastocitos en la patogénesis del BIE, con la liberación de mediadores, predominantemente cisteinil, leucotrienos y la activación de la transglutaminasa PLA-2. Esta ruta mediadora provoca broncoconstricción e inflamación, particularmente en el epitelio en oposición al miorrelajante PGE2. También se observó que la expresión de transglutaminasa 2 está aumentada en asmáticos y regula la secreción de PLA2 impactando en células como eosinófilos para estimular la síntesis de eicosanoides celulares e iniciando la síntesis de mediadores inflamatorios que lleven al proceso de BIE(13).

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

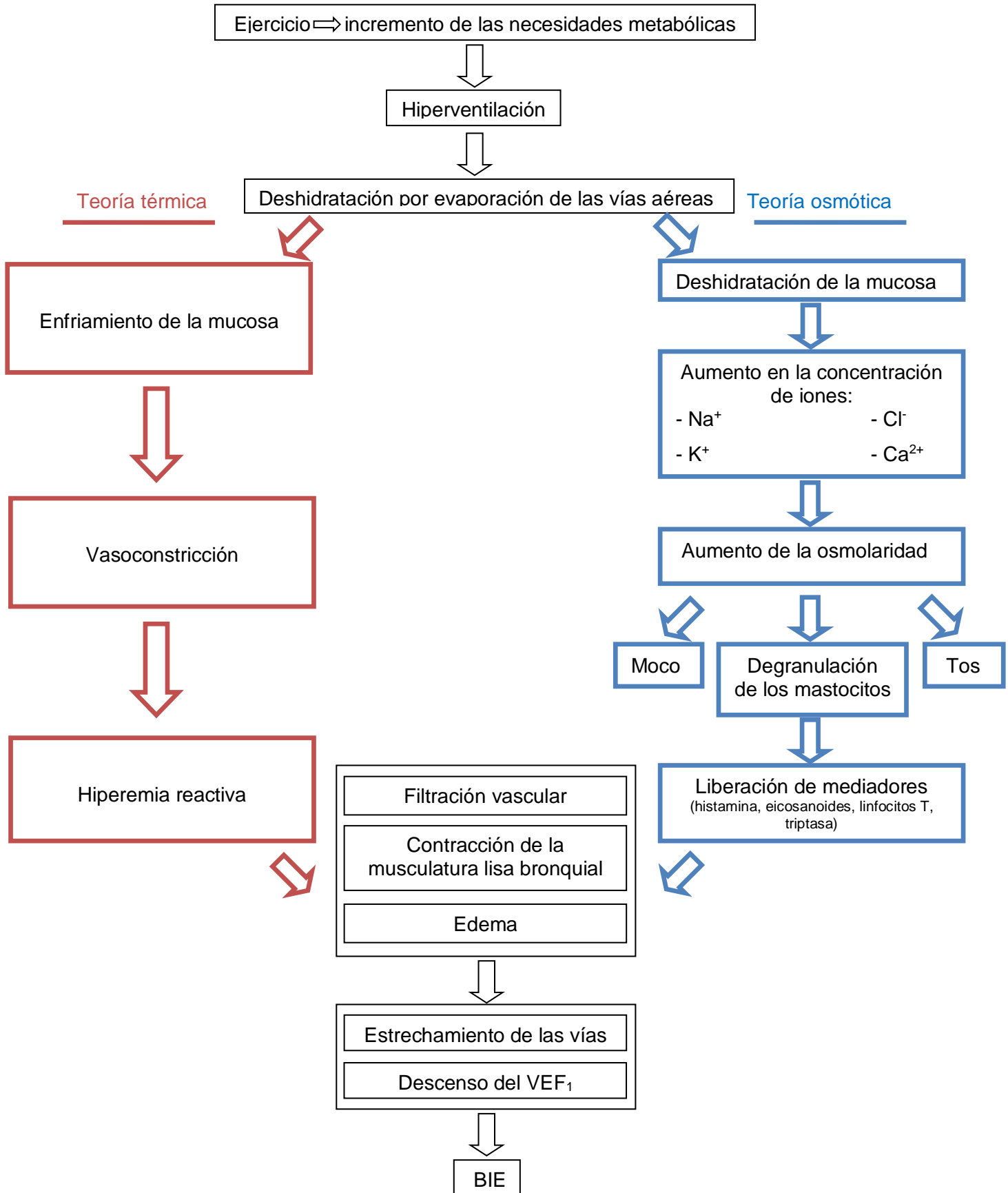


Figura 1: Mecanismos fisiopatológicos del BIE (elaboración propia)

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

### **3.1.4 Sintomatología**

Los signos y síntomas más característicos del BIE pueden evidenciarse como consecuencia del ejercicio o de la exposición a factores ambientales específicos e incluyen tos, sibilancias, producción excesiva de moco, disnea, opresión en el pecho y dolor(2). Son variables e inespecíficas, por lo que presentan un valor predictivo muy pobre para confirmar objetivamente la enfermedad. A menudo son de gravedad leve a moderada y pueden causar un deterioro del rendimiento deportivo sin inducir una grave dificultad respiratoria; sin embargo los casos más severos pueden desencadenar insuficiencia respiratoria e incluso, en los casos más raros, la muerte(14).

### **3.1.5 Diagnóstico**

A pesar de que las estimaciones actuales revelan que aproximadamente el 70% de los pacientes con asma y BIE son diagnosticados en base a la sintomatología y a su historia clínica, no se considera una herramienta fiable para establecer un diagnóstico(7,14). Este se obtendrá a partir de cambios en la función pulmonar valorados objetivamente a través de pruebas de provocación bronquial (PPB) directas o indirectas. El objetivo de cualquier PPB es proporcionar un estímulo que reproduzca los síntomas del paciente acorde a sus actividades y de manera segura y controlada. Las pruebas directas más utilizadas son la de la histamina y la metacolina que causan estrechamiento de las vías aéreas al actuar sobre receptores específicos del músculo liso bronquial provocando su contracción. Sin embargo no son estímulos broncoconstrictores potentes (en comparación con las prostaglandinas y los leucotrienos, implicados en el BIE) por lo que no está claro su valor predictivo. Por este motivo, un diagnóstico fiable de BIE se determinará a través de PPB indirectas como son la hiperpnea de aire seco (a través de la hiperpnea voluntaria eucápnica (HVE)) y los aerosoles osmóticos (como el manitol inhalado en polvo seco o la solución salina hipertónica). Ambos test comparten un estímulo primario común para inducir el estrechamiento de las vías aéreas a través del incremento de la osmolaridad y la activación de mediadores de la broncoconstricción que actúan sobre receptores del músculo liso bronquial.

En el caso del HVE, se realiza la medición del VEF<sub>1</sub> los minutos 1, 3, 5, 10, 15 y 20 posteriores a la finalización de la prueba y se compara con el VEF<sub>1</sub> previo. Una caída  $\geq 10\%$  se considera positiva(15) y la gravedad del BIE se determinará en función del porcentaje de caída de la misma (leve entre el 10-25%, moderada entre 25-50% y grave si supera el 50%)(3).

## “Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

En cuanto al manitol, es una prueba osmótica que utiliza partículas pulverizadas presentes en una cápsula uniforme y estable. Inicialmente la prueba consta de una dosis de 0 mg (cápsula vacía) y se registra la medición del VEF<sub>1</sub>. Posteriormente se administran dosis separadas de 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg y 3 dosis de 160 mg (un total de 635mg de dosis acumulada) y se analiza el descenso del VEF<sub>1</sub> tras cada dosis. Se considera positivo un descenso  $\geq 15\%$  desde el inicio de la prueba o una caída entre 2 dosis consecutivas  $\geq 10\%$  (15). Tras la ingesta de cada dosis se realiza una apnea de 5 segundos y se realiza una medición pasados los 60 segundos. Se define la gravedad en función del momento en el que tiene lugar el descenso del VEF<sub>1</sub>:  $\geq 15\%$  antes de los 35mg acumulados (BIE severo), entre los 35 y 155mg (moderado) y entre 155 y 635mg (leve)(16).

Otra prueba utilizada es la espirometría tras una prueba de ejercicio físico en cinta de correr o ciclómetro donde se aumenta progresivamente la carga de trabajo durante los primeros 3 minutos hasta alcanzar una intensidad máxima y se mantiene durante los siguientes 5 minutos. Una vez finalizada la prueba, se mide la caída del VEF<sub>1</sub> en intervalos de 5 minutos durante 20-30 minutos. Una caída  $\geq 10\%$  en adultos y  $\geq 15\%$  en niños se considera positiva(15,16).

### **3.1.6 Periodo refractario**

La sintomatología del BIE suele presentarse durante o una vez finalizado el ejercicio con un periodo refractario de 2 a 3 horas tras su aparición(7), es decir, si el sujeto repite la actividad física dentro de este periodo, el BIE resultante será considerablemente menos severo (2) debido a la reducción en la capacidad de respuesta al ejercicio posterior por parte de las vías aéreas.

Sin embargo este periodo ocurre únicamente en la mitad de los sujetos. La causa de esta refractariedad se explicaba inicialmente por el agotamiento de las catecolaminas o por la degranulación de los mediadores de mastocitos(1); pero estudios posteriores lo atribuyen a la liberación de la prostaglandina broncoprotectora E<sub>2</sub>, puesto que el periodo refractario se previene con un inhibidor de la ciclooxigenasa, la indometacina. No obstante, la PPB indirecta de manitol sugiere la existencia de una taquifilaxia transitoria del músculo liso de las vías respiratorias hacia los mediadores de la broncoconstricción, en lugar del agotamiento del propio mediador(11); es decir, una disminución gradual de la tolerancia al efecto de la liberación del mediador(12).

La existencia de este periodo refractario tiene relevancia en el sentido de que es posible considerar que la realización de un calentamiento previo a la actividad física podría inducir

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

este periodo refractario post-calentamiento previniendo la aparición del BIE y disminuyendo el porcentaje de caída del VEF<sub>1</sub> tras la realización del ejercicio.(1,11)

### **3.1.7 Tratamiento**

El manejo terapéutico del BIE debe incluir tanto la prevención como el tratamiento dirigido hacia la hiperreactividad bronquial y un posible asma subyacente mediante la terapia farmacológica y la terapia no farmacológica(17).

#### **3.1.7.1 Terapia farmacológica**

El tratamiento farmacológico utilizado actualmente incluye  $\beta_2$ -agonistas, tanto de acción corta (BAC) cuya acción está limitada a las primeras 4-8 horas, como de acción larga (BAL) que pueden actuar de 12 a 24 horas; antagonistas del receptor de leucotrieno (ARLT), corticosteroides inhalados (CSI); agentes estabilizadores de los mastocitos (EM) y agentes anticolinérgicos(AC)(14).

- El tratamiento de elección más utilizado es el BAC (suministrado 10-30 minutos antes del ejercicio) puesto que estimula los receptores  $\beta_2$  en la superficie del músculo liso de las vías respiratorias causando relajación, broncodilatación y evitando la degranulación de los mastocitos. Son considerados los agentes más efectivos para la profilaxis aguda y para revertir el BIE (17). No obstante, a pesar de ser efectivos para prevenir una caída en el VEF<sub>1</sub>, si se utilizan de manera regular presentan una progresiva pérdida de efectividad en cuanto a la disminución del grado de protección del BIE y una prolongación en los tiempos para su posterior recuperación.
- Los CSI combinados con otras terapias preventivas (como los  $\beta_2$  agonistas) se consideran una buena elección de tratamiento debido a su capacidad para disminuir la frecuencia y la gravedad de los episodios del BIE, aunque no son útiles para la profilaxis aguda (es decir, no son útiles para la prevención del BIE en la fase aguda de la enfermedad) y no necesariamente lo eliminan en pacientes con asma(3).
- Los ARLT pueden utilizarse de manera ocasional o continua, no inducen tolerancia aunque son menos efectivos para la prevención y no se usan para revertir una obstrucción ya establecida(7). Presentan una actividad broncodilatadora e inflamatoria y varios estudios han demostrado una protección significativa ante el BIE y en la prevención de la enfermedad(17).
- Los EM actúan sobre la granulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios presentes en la fisiopatología del BIE según la teoría osmótica, generando un efecto protector rápido y de corta duración. Se considera el fármaco



“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

más seguro a pesar de no estar disponible en países como los Estados Unidos por la presencia de clorofluorocarbonos.

- Los AC no arrojan resultados concluyentes que justifiquen su recomendación de uso en el BIE pero sí se han considerado como una opción alternativa a los BAC por su efectividad en ciertos pacientes.

<b>Tipos de medicación (fármacos)</b>	<b>Periodo de actuación de la medicación</b>
BAC (albuterol, terbutaline, levalbuterol, salbutamol, pirbuterol, reproterol)	8 horas
BAL (formoterol, salmeterol)	24 horas
Ultra BAL (indicaterol, oldaterol, vilanterol)	≥ 72 horas
CSI (fluticasone, budesonide, ciclesonide, beclometasona)	24 horas
ARLT (Montelukast, zafirlukast)	4 días
EM (nedocromil, cromoglicato sódico)	4 horas
AC (bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio)	4-6 horas

Tabla 1: Fármacos para el manejo del BIE y su periodo de actuación

### **3.1.7.2 Terapia no farmacológica**

Las estrategias no farmacológicas para controlar el BIE incluyen el calentamiento previo a la práctica del ejercicio, las maniobras para precalentar y humedecer el aire durante el ejercicio (a través de una máscara facial), estrategias dietéticas y mejorar el acondicionamiento físico de la persona (14). Todas ellas tienen como objetivo reducir la sintomatología, disminuir el uso de medicamentos y mejorar el rendimiento durante el ejercicio(1).

La primera estrategia, el calentamiento, se desarrollará posteriormente en un epígrafe individual dada su importancia en este trabajo.

Las maniobras para precalentar y humedecer el aire surgen de la observación del empeoramiento del BIE en ambientes secos y fríos. Por este motivo se desarrollan máscaras faciales que incorporan un intercambiador de calor y de humedad para contrarrestar la enfermedad en este tipo de ambientes a través de un efecto protector evidenciado por la mejora del VEF<sub>1</sub> posterior al ejercicio.

Otra estrategia efectiva no farmacológica es la dieta; que ha demostrado tener beneficios frente al control del BIE a través de suplementos de ácidos grasos omega-3 (precursores de poderosos agentes involucrados en la resolución de la inflamación, reduciendo la intensidad

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

de la crisis), la ingesta de cafeína (gracias a su papel broncoprotector y modulador de la mecánica ventilatoria) y suplementos vitamínicos como la vitamina C y D con el objetivo de suprimir la señalización proinflamatoria y reducir los niveles de histamina y prostaglandina(6).

Mejorar el acondicionamiento físico de la persona es otra medida no farmacológica disponible y efectiva para el manejo del BIE. Los programas de ejercicio dirigidos a aumentar la capacidad física del sujeto tienen efectos beneficiosos en la disminución de la ventilación por minuto (una disminución en la hiperventilación) y como consecuencia una menor deshidratación y enfriamiento de la mucosa de las vías respiratorias, desencadenando una respuesta menos exagerada del BIE(8).

### **Calentamiento**

El calentamiento antes de la actividad física tiene como objetivo inducir un periodo refractario y de esta forma limitar la magnitud del BIE en el ejercicio efectuado posteriormente. Dicho efecto se produce a través del agotamiento de los mediadores de los mastocitos (siendo necesario un determinado tiempo para su reposición), la inducción de la secreción de los mediadores protectores (particularmente prostaglandinas) y la desensibilización el músculo liso bronquial.

También se ha evaluado el efecto de un calentamiento exclusivamente respiratorio en la disminución posterior del VEF<sub>1</sub> a través de una hiperpnea normocápnica previa a diferentes intensidades (30-80% de la ventilación voluntaria máxima) que pueden proporcionar beneficios broncoprotectores similares a los de todo el cuerpo sin comprometer el rendimiento deportivo. Independientemente del mecanismo, hay buena evidencia para sugerir un beneficio clínico de los calentamientos en la protección contra el BIE(6).

Varios estudios han demostrado que un ejercicio de calentamiento puede disminuir el descenso del VEF<sub>1</sub> atenuando el BIE en más de la mitad de la población con un efecto de refractariedad que alcanza hasta dos horas posteriores al calentamiento donde esa broncoconstricción es menos probable(8).

Varios son los protocolos de calentamiento que se han utilizado para la mejora del BIE:

- Calentamiento de alta intensidad intermitente mediante *sprints* repetitivos de aproximadamente 30 segundos cerca del pico del VO<sub>2</sub> máx y frecuencia cardíaca (FC) máxima.
- Calentamiento de intensidad (tanto alta como baja) continua
- Calentamiento con intensidades variables que combine carreras repetitivas con ejercicios de intensidad baja continua(6).

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

Además, la combinación del calentamiento con una inhalación de  $\beta_2$  agonistas antes del ejercicio parece conseguir una broncodilatación significativa y confiere un mayor efecto protector contra el desarrollo de BIE que cualquier intervención sola. (17)

### **3.2 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

El objetivo de la realización de esta revisión bibliográfica es conocer estrategias no farmacológicas como el calentamiento que se utilizan en el manejo del BIE y desconocen gran parte de sujetos con esta enfermedad y comparar sus efectos beneficiosos con la terapia farmacológica, que tradicionalmente se ha instalado como la mejor solución en el manejo del BIE. Otro motivo es el creciente interés que este tema ha generado en la población como consecuencia del aumento en su prevalencia los últimos años.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El interrogante de esta revisión al que se pretende dar respuesta es el siguiente ¿Qué tratamiento resulta más eficaz, la terapia farmacológica o el calentamiento, para la resolución del BIE en términos de cambios en el VEF<sub>1</sub>?

Dicha pregunta se formula atendiendo a la estructura PICO descrita por el doctor Mark Ebell y que consta de cuatro componentes básicos:

- Paciente (**P**atient): individuos con BIE
- Intervención (**I**ntervention): calentamiento o terapia farmacológica
- Comparación (**C**omparison): ausencia de tratamiento
- Resultado (**O**utcome): tratamiento más eficaz según el descenso del VEF<sub>1</sub>

### 4.2 OBJETIVOS

#### 4.2.1 General

Determinar qué tratamiento resulta más eficaz en la resolución del BIE: la terapia farmacológica vs el calentamiento.

#### 4.2.2 Específicos

- Cuantificar el efecto protector sobre el descenso del VEF<sub>1</sub> tras el ejercicio, de ambas modalidades de tratamiento y realizar una comparación respecto al valor inicial en ambos tratamientos.
- Determinar los efectos secundarios sobre el BIE en ambas modalidades de tratamiento.
- Analizar una posible tolerancia tras una administración regular de la terapia farmacológica en el efecto protector contra el BIE.
- Definir las modalidades de calentamiento más eficaces para el manejo del BIE.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 FECHA Y BASES DE DATOS

A partir de la pregunta PICO planteada en esta revisión bibliográfica, se ha llevado a cabo una búsqueda de artículos científicos en los que se aborda la eficacia farmacológica y la eficacia de un calentamiento previo a la actividad física en el tratamiento y prevención del BIE entre los meses de marzo y abril del 2020.

Esta búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos internacionales de Ciencias de la Salud: Pubmed
- Bases de datos de revisiones sistemáticas: Cochrane Library y PEDro
- Bases de datos internacionales multidisciplinares: Sportdiscus, Web of Science, Cinahl y Scopus

### 5.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 5.2.1 Criterios de inclusión

- Tipo de estudio: estudios experimentales y revisiones sistemáticas
- Estudios en los que se demuestre la eficacia o ineficacia de los tratamientos farmacológicos y el calentamiento tanto de manera comparativa como individualmente a través de su efecto sobre el VEF<sub>1</sub>.
- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Estudios publicados en español, francés, inglés o portugués.
- Estudios realizados en humanos.

#### 5.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos repetidos en las distintas bases de datos
- Artículos a cuyo texto completo no sea posible acceder tras hacer todas las gestiones posibles para su acceso.
- Artículos no completados o mal documentados.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

### 5.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se efectuó inicialmente una estrategia de búsqueda que contemplaba la combinación del calentamiento con las diferentes estrategias farmacológicas, pero después de aplicar los filtros necesarios y los criterios de búsqueda pertinentes no se obtuvo ningún resultado que objetivara una comparación entre los mismos. Por este motivo se procede a realizar una búsqueda por separado del calentamiento y de las estrategias farmacológicas en las siguientes bases de datos:

#### 5.3.1 Pubmed

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando los siguientes términos Mesh:

	PRIMERA BÚSQUEDA	SEGUNDA BÚSQUEDA
<b>TÉRMINOS MESH</b>	<p>“Warm-up Exercise”</p> <p>“Asthma, Exercise-Induced”</p>	<p>“Dry Powder Inhalers”</p> <p>“Albuterol”</p> <p>“Adrenergic beta-2 Receptor Agonists”</p> <p>“Asthma, Exercise-Induced”</p>
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	<p>("Warm-Up Exercise"[Mesh] AND "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh])</p>	<p>("Dry Powder Inhalers"[Mesh] OR "Albuterol"[Mesh] OR "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"[Mesh]) AND "Asthma, Exercise-Induced"[Mesh]</p>
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Avanzada	Avanzada
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<p><u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años</p> <p><u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.</p> <p><u>Especie:</u> humanos</p> <p><u>Tipos de artículos:</u> review, systematic reviews, clinical trial, randomized controlled trial.</p>	<p><u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años</p> <p><u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.</p> <p><u>Especie:</u> humanos</p> <p><u>Tipos de artículos:</u> review, systematic reviews, clinical trial, randomized controlled trial.</p>

**Tabla 2: Términos de caja de búsqueda en Pubmed**

Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 2
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 2
- Artículos seleccionados: 1

Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 171
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 13
- Artículos seleccionados: 1

**5.3.2 Cochrane Library**

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando las siguientes palabras clave:

	<b>PRIMERA BÚSQUEDA</b>	<b>SEGUNDA BÚSQUEDA</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b>	“warm up” “exercise induced bronchoconstriction” “exercise induced asthma”	“dry powder inhalation” “albuterol” “beta 2 adrenergic agonist” “exercise induced bronchoconstriction” “exercise induced asthma” “ICS”
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	(“warm up” in Title Abstract Keyword) AND (“exercise induced bronchoconstriction” in Title Abstract Keyword OR “exercise induced asthma” in Title Abstract Keyword)	(“exercise induced asthma” in Title Abstract Keyword OR “exercise induced bronchoconstriction” in Title Abstract Keyword) AND (“beta 2 adrenergic agonist” in Title

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

	Abstract Keyword OR "dry powder inhalation" in Title	Abstract Keyword OR "salbutamol" in Title
	Abstract Keyword OR "ICS" in Title	Abstract Keyword)
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Avanzada	Avanzada
	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<u>Tipos de artículos:</u> Cochrane reviews y trials.	<u>Tipos de artículos:</u> Cochrane reviews y trials.

Tabla 3: Términos de caja de búsqueda en Cochrane Library

Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 7
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 5
- Artículos seleccionados: 0

Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 125
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 40
- Artículos seleccionados: 1

**5.3.3 PEDro**

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando las siguientes palabras clave:

PRIMERA BÚSQUEDA		SEGUNDA BÚSQUEDA	
"warm up"		"albuterol"	
"exercise	induced	"exercise	induced



“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

<b>PALABRAS CLAVE</b>	bronchoconstriction”	bronchoconstriction”
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	(exercise-induced bronchoconstriction*warm up*)	(exercise-induced bronchoconstriction*albuterol*)
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Simple	Simple
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Tipos de artículos:</u> systematic review y clinical trial	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Tipos de artículos:</u> systematic review y clinical trial

Tabla 4: Términos de caja de búsqueda en PEDro

#### Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 7
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 3
- Artículos seleccionados: 1

#### Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 16
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 6
- Artículos seleccionados: 0

### **5.3.4 Scopus**

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando las siguientes palabras clave:

<b>PRIMERA BÚSQUEDA</b>	<b>SEGUNDA BÚSQUEDA</b>
“Warm up”	“Dry Powder”
“Exercise-induced bronchoconstriction”	“Albuterol”
	“Beta-2 adrenergic”

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

<b>PALABRAS CLAVE</b>	"Exercise induced bronchoconstriction"	
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	TITLE-ABS-KEY ("exercise-induced bronchoconstriction") AND TITLE-ABS-KEY ("warm up")	(TITLE-ABS-KEY ("exercise induced bronchoconstriction" )) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "Beta 2 adrenergic" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "drypowder" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "albuterol" ) )
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Avanzada	Avanzada
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.

Tabla 5: Términos de caja de búsqueda en Scopus

#### Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 31
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 17
- Artículos seleccionados: 1

#### Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 173
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 66
- Artículos seleccionados: 2

### **5.3.5 SPORTDiscus**

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando las siguientes palabras clave:

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

	PRIMERA BÚSQUEDA	SEGUNDA BÚSQUEDA
<b>PALABRAS CLAVE</b>	“Warm up” “Exercise-induced bronchoconstriction”	“Dry powder inhaler” “Albuterol” “Beta 2 agonist” “Exercise-induced bronchoconstriction” ..
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	(exercise-induced bronchoconstriction warm up)	AND (exercise-induced bronchoconstriction) AND (albuterol OR dry powder inhaler OR beta 2 agonist)
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Avanzada	Avanzada
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.

Tabla 6: Términos de caja de búsqueda en SPORTDiscus

Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 8
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 3
- Artículos seleccionados: 0

Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 87
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 5
- Artículos seleccionados: 0

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

### 5.3.6 Cinahl

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando las siguientes palabras clave:

	PRIMERA BÚSQUEDA	SEGUNDA BÚSQUEDA
<b>PALABRAS CLAVE</b>	“Warm-Up Exercise” “Asthma, Exercise-Induced”	“Adrenergic Beta-Agonists” “Asthma, Exercise-Induced”
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	(MH "Warm-Up Exercise") AND (MH "Asthma, Exercise-Induced")	(MH "Asthma, Exercise-Induced") AND (MH "Adrenergic Beta-Agonists")
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Avanzada	Avanzada
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.

Tabla 7: Términos de caja de búsqueda en Cinahl

#### Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 4
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 2
- Artículos seleccionados: 0

#### Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 61
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 6
- Artículos seleccionados: 0

### 5.3.7 Web of Science (WoS)

Se realizaron dos búsquedas, la primera en relación al calentamiento y la segunda acerca de las estrategias farmacológicas utilizando las siguientes palabras clave:

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

	PRIMERA BÚSQUEDA	SEGUNDA BÚSQUEDA
<b>PALABRAS CLAVE</b>	“Warm up” “Bronchoconstriction exercise-induced”	“Dry powder” “Albuterol” “Beta 2 adrenergic” “Bronchoconstriction exercise- induced”
<b>ECUACIÓN DE BÚSQUEDA</b>	((bronchoconstriction exercised-induced) (warm up))	(((bronchoconstrictionexercised- induced) AND (albuterol OR drypowder OR Beta 2 adrenergic)))
<b>TIPO DE BÚSQUEDA</b>	Avanzada	Avanzada
<b>LÍMITES APLICADOS</b>	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.	<u>Fecha de publicación:</u> últimos 10 años <u>Idioma:</u> español, portugués, francés e inglés.

**Tabla 8: Términos de caja de búsqueda en WoS**

#### Primera búsqueda

- Resultados obtenidos: 40
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 6
- Artículos seleccionados: 1

#### Segunda búsqueda

- Resultados obtenidos: 328
- Resultados obtenidos después de aplicar los límites y eliminar manualmente los artículos duplicados: 47
- Artículos seleccionados: 0

## **5.4 GESTIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA LOCALIZADA**

El gestor bibliográfico que se ha utilizado para organizar y diseñar las distintas citas bibliográficas ha sido Zotero.

## 5.5 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

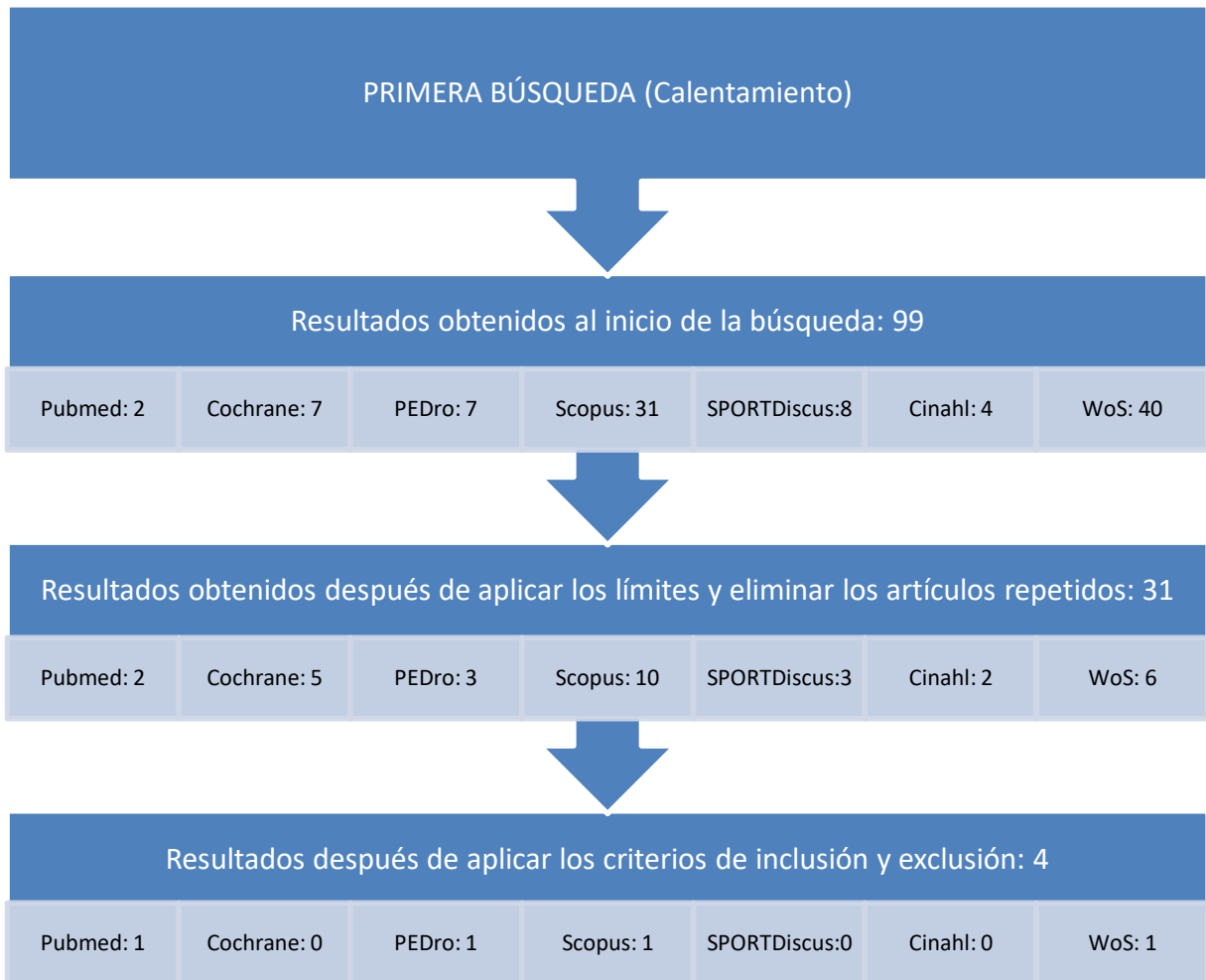


Figura 2: Diagrama de selección de artículos del calentamiento

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

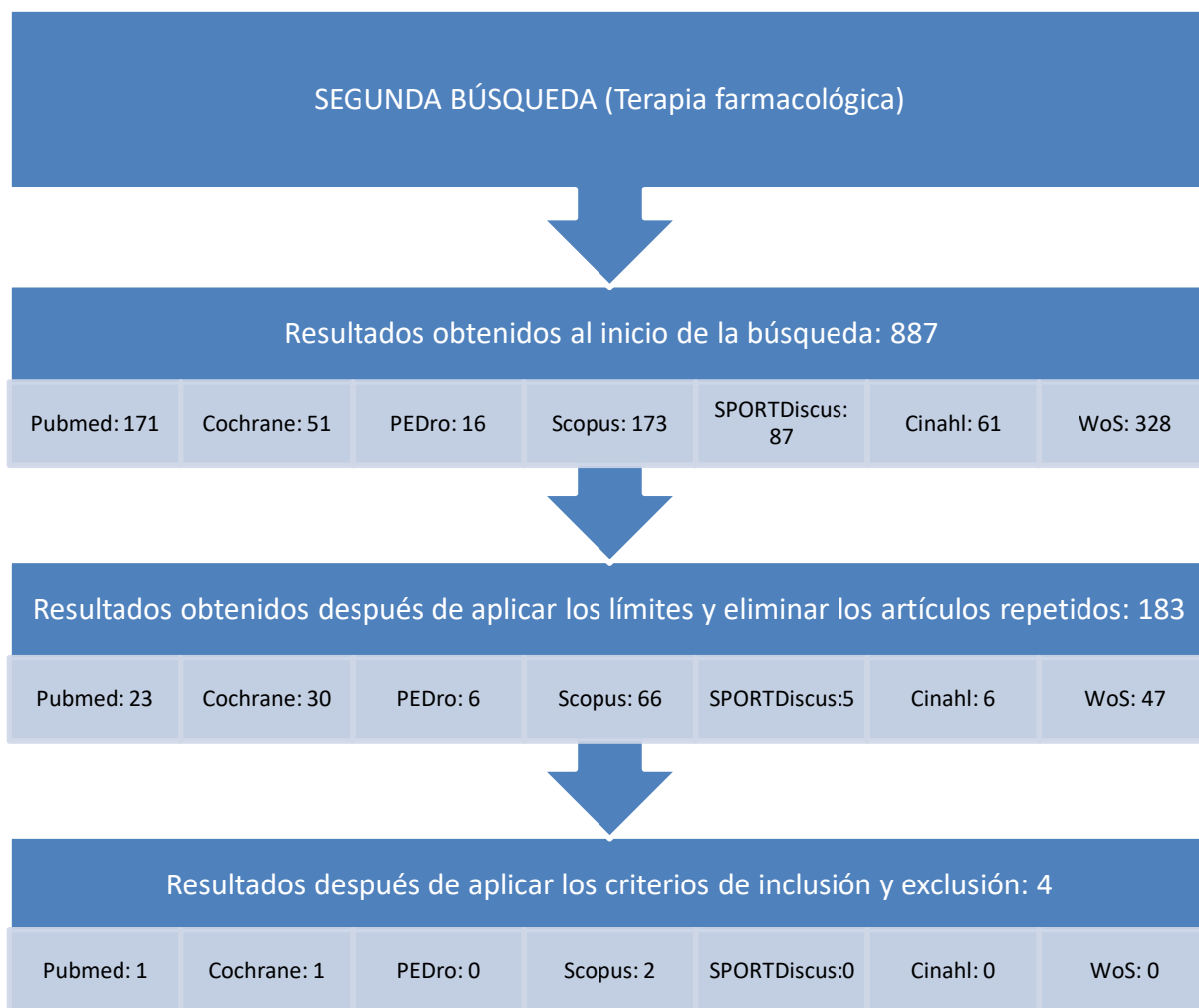


Figura 3: Diagrama de selección de artículos de la terapia farmacológica

## 5.6 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Se ha utilizado la escala PEDro como método de evaluación de la calidad de los artículos seleccionados. Esta escala consta de 11 ítems y permite identificar los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con suficiente validez interna (del ítem 2 al 9) y con información estadística suficiente como para obtener resultados interpretables (los ítems 10 y 11). Cada uno de los criterios presenta un valor de 1 punto, a excepción del primero que guarda relación con la validez externa y no se utiliza para el cálculo de la puntuación final(18). El contenido se resume en el *Anexo 1*.

## 5.7 VARIABLES DE ESTUDIO

En los artículos seleccionados en estas bases de datos se van a analizar una serie de apartados, tales como:

- Características de los estudios (tipo de artículo y número de pacientes)

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

- Protocolo de tratamiento que se va a llevar a cabo (calentamiento, fármacos o ambos):
  - o Duración de la intervención
  - o Frecuencia de la intervención
  - o Duración y dosificación de la sesión
  - o Efectos secundarios de las intervenciones
  - o Eficacia del tratamiento a corto y a largo plazo, analizando una posible pérdida del efecto broncoprotector
  - o Modalidad de calentamiento más eficaz
- Variables con las que se estudian los resultados:
  - o Caída de la función pulmonar objetivada a través de:
    - El VEF<sub>1</sub> : parámetro principal

### VEF<sub>1</sub>

Esta variable de estudio es una medida de flujo que se define como el volumen de aire (expresado en mililitros) expulsado durante el primer segundo de la espiración forzada y se utiliza para objetivar el BIE y medir la magnitud en el deterioro de la función pulmonar como consecuencia de esta patología.

El descenso del BIE se evidencia mediante un porcentaje obtenido a partir de la siguiente fórmula(19):

$$VEF1 = 100 \times \frac{VEF1 \text{ basal} - VEF1 \text{ postejercicio}}{VEF1 \text{ basal}}$$

De manera general se considera que un porcentaje obtenido superior al 10% en el VEF<sub>1</sub> con relación al VEF<sub>1</sub> basal es diagnosticado como BIE, de tal forma que cuanto mayor sea el porcentaje de caída, mayor será su deterioro. Su gravedad viene determinada a partir de unos grados de severidad(15,16):

- Leve: 10-25%
- Moderado: 25-50%
- Severo: >50%

En esta revisión, se estudiará la efectividad de un fármaco o del calentamiento analizando el porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> obtenido al finalizar la prueba de ejercicio (sin tratamiento) y comparándolo con el porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio (con tratamiento) a través de la siguiente resta:

$$\%VEF1 \text{ postejercicio (sin tratamiento)} - \%VEF1 \text{ postejercicio (con tratamiento)}$$

Por lo tanto un tratamiento será **más beneficioso** a medida que esta diferencia en el porcentaje de caída VEF<sub>1</sub> entre la aplicación de ninguna terapia y una intervención



“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

farmacológica/calentamiento sea **mayor**. No obstante, para lograr la efectividad completa de los distintos tipos de intervención y por lo tanto para producir un efecto broncoprotector (un valor del VEF<sub>1</sub> inferior al umbral diagnóstico) es necesario un valor del VEF<sub>1</sub> postejercicio con tratamiento inferior al 10%.(20).

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

## 6. RESULTADOS

Tras realizar las búsquedas en las distintas bases de datos, se obtuvieron 8 resultados (5 revisiones sistemáticas y 3 estudios experimentales, de los cuales 1 es un ECA y 2 son cuasi-experimentales sin grupo control). Tres estudiaron la efectividad de un protocolo de calentamiento, cuatro la terapia farmacológica y uno de ellos comparó ambas intervenciones.

### 6.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Se analizó la calidad metodológica del único ECA encontrado en la búsqueda de esta revisión a través de la escala PEDro. La siguiente tabla refleja las características metodológicas del artículo.

	Fogel et al.
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>
Evaluación cuantitativa	Excelente
Criterio de elección	Si
Asignación aleatoria	Si
Asignación oculta	Si
Grupos similares	Si
Sujetos cegados	Si
Terapeutas cegados	No
Evaluadores cegados	Si
Seguimiento	Si
Intención de tratar	Si
Comparación entre grupos	Si
Medidas puntuales y de variabilidad	Si

Tabla 9: Evaluación de la calidad metodológica de los artículos

### 6.2 RESUMEN DE LOS RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de los diferentes estudios, analizando el efecto de las diferentes modalidades terapéuticas sobre la función pulmonar postejercicio objetivado a través del VEF<sub>1</sub>.

La tabla 10 presenta un resumen de las características e intervenciones de los ensayos experimentales

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

La tabla 11 sintetiza los hallazgos encontrados en los diferentes trabajos (revisiones y ensayos clínicos) sobre el VEF<sub>1</sub>

### **6.2.1 Efecto de la farmacología sobre la función pulmonar postejercicio**

**Millward DT et al:**(21) llevaron a cabo una revisión en la que se compararon las distintas estrategias farmacológicas utilizadas en el manejo del BIE:

- EM: una revisión de 20 estudios controlados aleatorizados y cruzados con 280 participantes (adultos y niños) comprobó el efecto de este fármaco mediante una dosis de 4 mg aplicada 15-60 minutos antes del ejercicio y se comparó su efecto con un placebo. El porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> mejoró un 15,5% en comparación con el grupo que no recibió la terapia farmacológica y no se encontraron efectos secundarios graves ni una posible disminución en su eficacia por tolerancia a largo plazo.
- AC: una revisión de 8 ensayos con 183 participantes demostró una diferencia en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 13,6% respecto al grupo placebo, con una protección completa en el 56% de los sujetos. evidenciado a partir de una prueba funcional posterior al ejercicio. Esto quiere decir que el 56% de los sujetos presentaron un descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio menor al 10,0% con respecto a su VEF<sub>1</sub> basal.
- ARLT: un estudio con 110 adultos investigó los efectos de la administración de Montelukast durante 12 semanas al realizar un ejercicio de 5 minutos al 80% de la FC en una cinta de correr. El porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> mejoró un 12,0% (30,0% del VEF<sub>1</sub> sin tratamiento – 18,0% del VEF<sub>1</sub> con tratamiento). No se observó un efecto de tolerancia ante su uso continuado ni hubo un efecto rebote tras la interrupción de la medicación.
- CSI: 8 estudios (6 en niños y 2 en adultos) con un total de 162 participantes demostraron una mejora en el porcentaje del VEF<sub>1</sub> del 11,7% respecto al grupo placebo en un periodo igual o superior a 4 semanas sin especificar la dosis administrada.

En cuanto a los efectos adversos, en los EM fueron mínimos (irritación de garganta y un sabor desagradable); en los AC no se reportaron; y en los ARLT se registraron complicaciones vasculares (síndrome de Churg-Strauss) y neuropsiquiátricas (agitación, depresión, ansiedad e inquietud) con frecuencia baja pero a tener en cuenta.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

**Backer V et al:**(22) realizaron una revisión de aquellas estrategias farmacológicas utilizadas en el tratamiento del BIE:

- CSI: un estudio analizó la relación dosis-respuesta mediante la administración de 40, 80, 160 y 320 µg diarios, obteniendo un valor del VEF<sub>1</sub> de 30,0%, 21,0%, 16,0% y 13,0% respectivamente; concluyendo que el aumento en la dosis es más efectivo que realizar un tratamiento coadyuvante con los β<sub>2</sub>-agonistas, contradiciendo las directrices de la Global Initiative Asthma (GINA). Otro estudio encaminado a estudiar esta relación concluyó que existe una mejora significativa en cuanto a la caída del VEF<sub>1</sub> postejercicio con la administración de dosis altas (el VEF<sub>1</sub> postejercicio con tratamiento mejoró un 17,0% respecto al grupo que no recibió tratamiento) frente a dosis bajas (el VEF<sub>1</sub> mejoró un 10,0%). En ambos estudios no se desarrolló ninguna tolerancia ante su uso diario.
- BAC: un estudio evidenció la eficacia del reproterol (BAC) a través de una mejora del VEF<sub>1</sub> postejercicio del 25,0% (31,0% del VEF<sub>1</sub> sin tratamiento – 6,0% del VEF<sub>1</sub> con tratamiento; y frente al cromoglicato (EM), que obtuvo un valor del 15,0%, en respuesta a una prueba de ejercicio estandarizado en pacientes asmáticos que presentaban BIE (una diferencia del 16,0%). Las dosis altas de este fármaco dan lugar a la aparición de efectos secundarios como palpitaciones y temblores
- ARLT: un estudio demostró que el uso diario de Montelukast (ARLT) no conduce al desarrollo de la tolerancia a largo plazo en comparación con el salmeterol (BAL) a pesar de presentar una menor efectividad en el descenso del VEF<sub>1</sub>.

**Fogel RB et al:**(23) realizaron un ensayo clínico aleatorizado y cruzado de 145 paciente (entre 6 y 14 años) con antecedentes clínicos de asma de al menos 1 año y con presencia de BIE con el objetivo de comparar el descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio.

En la primera prueba de ejercicio realizada sin recibir tratamiento obtuvieron un porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> del 24,8% en el grupo 1 (pacientes que recibirán una dosis diaria de 5 mg de Montelukast, ARLT) y 25,4% en el grupo 2 (sujetos a los que se les administrará dos dosis diarias de 50 µg de salmeterol, BAL). Todos ellos recibieron a mayores 50 µg de fluticasona (CSI) 2 veces al día a lo largo del estudio.

Tras 4 semanas con este tratamiento, se volvió a cuantificar el porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio, obteniendo un descenso del VEF<sub>1</sub> del 10,6% (una mejora total en el VEF<sub>1</sub> del 14,2% con respecto a la primera medición) y 13,8% (una mejora de 11,6%) respectivamente.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

En relación a la tolerancia o pérdida de broncoprotección del BIE, el Montelukast (ARLT) se mostró más eficaz que el salmeterol (BAL) en el mantenimiento de la protección a largo plazo contra el BIE.

**Bonini M et al:**(24) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado sin grupo control en 26 participantes con BIE para analizar la broncoprotección del salmeterol (BAL) a través de la administración de una dosis de 50µg de salmeterol dos veces al día durante 2 semanas.

Inicialmente se registró el porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio sin recibir ningún tratamiento y se obtuvo un resultado medio de 27,9% entre los 26 participantes del estudio. Tras la administración de la primera dosis de salmeterol se registró un porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio del 8,1% (una diferencia de 19,8% respecto al porcentaje de descenso postejercicio registrado inicialmente); representando una broncoprotección significativa.

Sin embargo tras 2 semanas de tratamiento diario se registró un porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub> del 22,8% (una diferencia de 5,1% respecto al porcentaje de descenso registrado inicialmente), evidenciando de esta forma una tolerancia al efecto broncoprotector contra el BIE tras una administración regular del fármaco salmeterol.

### **6.2.2 Efecto del calentamiento sobre la función pulmonar postejercicio**

**Elkins MR et Brannan JD:**(11) llevaron a cabo una revisión de la bibliografía para comprobar los efectos del calentamiento previo a un periodo de ejercicio sobre el BIE, empleando como variable resultado los cambios en el VEF<sub>1</sub> (VEF<sub>1</sub> postejercicio sin calentamiento – VEF<sub>1</sub> postejercicio con calentamiento). Analizaron estudios experimentales que involucraron a un total de 128 participantes con BIE. Los estudios presentaron diferentes modalidades de calentamiento con diferente impacto en el VEF<sub>1</sub>:

- Continuo de intensidad baja con una carga máxima de trabajo del 60% (como la cinta de correr), manifestando una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 13,0% en la espirometría postejercicio en comparación con la ausencia de calentamiento.
- Continuo de intensidad alta con una carga máxima de trabajo del 80-90%, con una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 10,0% a favor del grupo de sujetos que realizaron el calentamiento.
- *Sprints* cortos e intensos de 30 segundos, en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 11,0% a favor del grupo de sujetos que realizaron el calentamiento.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

- Intensidad variable: ejercicio continuo e intervalos de intensidad variable, en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 11,0% a favor del grupo de sujetos que realizaron el calentamiento.

El periodo en que se realizó la medición del VEF<sub>1</sub> con posterioridad a la prueba osciló entre los 10 y los 90 minutos y no se registraron efectos secundarios.

No se analizó una posible disminución del efecto protector con una intervención diaria a largo plazo.

Como conclusión de esta revisión, se observó que todas las modalidades de calentamiento previo a la realización de ejercicio físico producían mejora en la función pulmonar postejercicio, con relación a los controles. Fueron especialmente efectivos los calentamientos con *sprints* cortos e intensos, el ejercicio continuo de baja intensidad y el ejercicio de intensidad variable.

**Stickland MK et al:**(1) realizaron una revisión para demostrar los efectos de un calentamiento previo al ejercicio en 128 pacientes con BIE mediante 7 estudios que midieron el descenso del VEF<sub>1</sub> a partir de una prueba de provocación bronquial con ejercicio aplicada al finalizar la actividad física. Se reflejaron en estos estudios un total de 4 modalidades diferentes de calentamiento y analizaron las diferencias en el descenso del VEF<sub>1</sub> en cada uno de ellos:

- Alta intensidad: incluyeron *sprints* repetitivos de 26 a 30 segundos con un consumo de oxígeno máximo del 100% (VO<sub>2</sub> máx) o más, que mejoraron la respuesta del BIE en un 10,6% según la variable resultado del VEF<sub>1</sub> frente a no recibir tratamiento.
- Continuo de baja intensidad, con un 60% de la frecuencia cardíaca máxima o con un 60% del VO<sub>2</sub> máx con una mejora del VEF<sub>1</sub> del 12,6% a favor de los sujetos que recibieron esta modalidad de calentamiento.
- Continuo de alta intensidad, a 180 latidos por minuto (lpm) con una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 9,8% a favor de los sujetos que recibieron esta modalidad de calentamiento.
- Intensidad variable, mediante un protocolo de carrera continua de baja intensidad, una carrera en intervalos y ejercicio de actividad creciente registrando un descenso del VEF<sub>1</sub> del 11,0% a favor de los sujetos que recibieron esta modalidad de calentamiento. Se obtuvieron resultados similares utilizando el protocolo de cinta de

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

correr (con 180 lpm), un descanso de 10 minutos y siete *sprints* de 30 segundos; con una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 10,4%.

El calentamiento de alta intensidad, el ejercicio continuo de baja intensidad y el ejercicio de intensidad variable parecen ser los regímenes más efectivos. No se analizaron efectos secundarios del calentamiento ni una disminución de su efecto protector.

**Eichenberger PA et al:**(19) analizaron, a partir de este estudio cuasi-experimental sin grupo control, el descenso del VEF<sub>1</sub> en nueve sujetos con BIE (de 25,0 años de edad media) mediante una prueba de ejercicio de cicloergómetro de 8 minutos efectuada tras un calentamiento control (de alta intensidad) o de 10 minutos de hiperpnea normocápnica (mediante un dispositivo que utilizaba la reinhalación parcial del aire expirado). Se demostraron ambos eficaces para atenuar la gravedad del BIE, con una mejora en el descenso del 9,0% por parte del calentamiento vs los resultados obtenidos sin administrar este tratamiento y con un efecto broncoprotector total en 3 de los 9 sujetos (un descenso del VEF<sub>1</sub> postejercicio inferior al 10,0% del VEF<sub>1</sub> basal). Todos estos sujetos eran no fumadores, sin enfermedades agudas o crónicas (a excepción del asma) y no tomaban ninguna medicación; aparte de aquella dirigida al control del asma, pero fue suspendida 48 horas antes de cada sesiones en el caso de los BAL y 8 horas en el caso de los BAC.

### **6.2.3 Efecto de la farmacología frente al calentamiento sobre la función pulmonar postejercicio**

**Zarqa Ali MS et al:**(25) realizaron una revisión sistemática para explicar el mecanismo del BIE y su posible manejo, dividiendo la terapia en farmacológica (CSI, ARLT y  $\beta_2$ -agonistas) y no farmacológica (dieta y calentamiento). En el caso del tratamiento farmacológico:

- CSI: se evidenció una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 14,1% frente al grupo que no recibió tratamiento y no se encontraron efectos secundarios sistémicos con una dosis inferior a 800  $\mu$ g. Esta dosis diaria no tiene efectos secundarios sistémicos, pero la terapia de dosis alta, que solo se recomienda durante un máximo de 6 meses a menos que esté claramente documentado que la terapia de dosis alta conduce a un mejor control del asma, puede tener efectos secundarios a largo plazo debido a efectos sistémicos como el desgaste muscular y la desmineralización de los huesos (osteoporosis)
- BAC: la inhalación de este fármaco 15 minutos antes de la práctica del ejercicio físico demostró una mejora en el porcentaje del VEF<sub>1</sub> postejercicio del 26,0% (39,4% del

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

VEF<sub>1</sub> sin tratamiento – 13,4% del VEF<sub>1</sub> con tratamiento). No obstante, a pesar de esta considerable mejoría en el VEF<sub>1</sub>, en estos estudios se observó la presencia de una tolerancia (taquifilaxia) ante el uso regular de estos fármacos; lo que implica una disminución de su efecto a largo plazo.

- ARLT: no se especificó el descenso de este fármaco pero sí se manifestaron beneficios en un estudio realizado en jugadores de élite de hockey sobre hielo. Se han observado efectos adversos neuropsiquiátricos, que incluyen ansiedad y depresión, aunque el fármaco no pasa la barrera hematoencefálica

En cuanto a las estrategias no farmacológicas, el efecto de un calentamiento con intervalos de alta intensidad (8 carreras de 30 segundos a velocidad máxima en una cinta de correr con una recuperación de 45 segundos entre cada sprint) resultó beneficioso, registrando una mejora en el porcentaje del VEF<sub>1</sub> postejercicio del 9,1% (18,2% del VEF<sub>1</sub> sin tratamiento – 9,1% del VEF<sub>1</sub> con calentamiento). Este valor se sitúa por debajo del umbral diagnóstico, y por lo tanto se puede afirmar una broncoprotección completa de los sujetos.



“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

Autor (Año)	Tipo de estudio	Número de estudios y participantes, N (Edad media)	Protocolo de tratamiento	Mejora de VEF <sub>1</sub> (sin tratamiento-con tratamiento)	Efectos secundarios	Efectos a largo plazo/tolerancia
Fogel RB et al. (2010)(23)	ECA	N=145 (10,0 años)	<b>Terapia farmacológica:</b> GE1: ARLT (5mg) +CSI (50µg) y GE2: BAL (50µg) +CSI (50µg)	-ARLT:14,2% -BAL: 11,6%	Tanto el salmeterol como el Montelukast fueron tolerados por parte de los sujetos, no se informaron efectos adversos relacionados con el fármaco y ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a estos efectos.	Tolerancia/pérdida de la broncoprotección del salmeterol (BAL) tras 4 semanas de tratamiento
Bonini M et al. (2013)(24)	Estudio cuasi-experimental	N=26 (26,6 años)	<b>Terapia farmacológica:</b> BAL(50µg)	- BAL tras el primer día: 19,8% - BAL a las 2 semanas: 5,1%	NE	Tolerancia al efecto protector contra el BIE tras una administración regular del fármaco
Eichenberger PA et al. (2016)(19)	Estudio cuasi-experimental	N=9: 3 hombres, 6 mujeres (25,0 años)	<b>Calentamiento</b> de alta intensidad	AI: 9,0%	NE	NE

GE:Grupo experimental, NE: No Especifica, N:participantes, ARLT:antagonistas del receptor de leucotrieno, CSI: corticosteroides inhalados, BAL:  $\beta_2$ -agonistas de acción larga, AI: Alta intensidad

Tabla 10: Resumen de los ensayos clínicos

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

	Millward et al	Backer et al	Fogel RB et al	Bonini et al	Elkins et Brannan	Stickland et al	Eichenberger et al	Zarqa et al
Terapia farmacológica	BAC							26,0%
	BAL			11,6%	19,8% (1º día) 5,1% (2º semana)			
	ARLT	12,0%		14,2%				
	EM	15,5%						
	CSI	11,7%	Dosis: 40, 80, 160 y 320 µg Descenso: 30,0%, 21,0%, 16,0% y 13,0% respectivamente					14,1%
	AC	13,6%						
Calentamiento	Alta intensidad				11,0%	10,6%	9,0%	9,1%
	Continuo de baja intensidad				13%	12,6%		
	Continuo de alta intensidad				10,0%	9,8%		
	Intensidad variable				11,0%	10,4% y 11,0%		

Tabla 11: Mejora en el porcentaje de descenso del VEF<sub>1</sub>

## 7. DISCUSIÓN

La presente revisión tiene como objetivo el analizar la eficacia de dos modalidades de tratamiento diferentes, la farmacológica y el calentamiento previo al desarrollo de ejercicio físico, en el manejo del BIE. Para ello se utilizó como principal variable resultado el impacto que tenía sobre la función pulmonar objetivada a través del VEF<sub>1</sub>. Además, de manera secundaria, se analiza la posibilidad de desarrollar una tolerancia al efecto broncoprotector ante su aplicación diaria y los posibles efectos secundarios de los distintos tratamientos.

Se han obtenido 8 artículos, de los cuales 5 son revisiones sistemáticas y 3 son ensayos experimentales. De ellos, 5 se centran en el análisis de la farmacología y 4 en los del calentamiento.

Los resultados en la mejora de la función pulmonar se evidencian mediante un porcentaje de mejora del VEF<sub>1</sub> obtenido de la siguiente forma:  $\%VEF_1 \text{ postejercicio (sin tratamiento)} - \%VEF_1 \text{ postejercicio (con tratamiento)}$ ,

Los resultados obtenidos con la terapia farmacológica presentan un rango de mejora del 11,7% hasta el 26,0% frente al rango de mejora del calentamiento (desde el 9,0% hasta el 13,0%), demostrando una mayor efectividad por parte de la farmacología.

El descenso con la administración farmacológica fue analizado a través de 3 revisiones sistemáticas y 2 estudios controlados aleatorizados que concluyeron que el BAC ( $\beta$ -2 agonistas) es la terapia farmacológica más efectiva y que por lo tanto proporciona una mayor protección frente al BIE como consecuencia de la relajación de la musculatura lisa bronquial provocada por la estimulación de los receptores  $\beta_2$ . Al analizar la variable de estudio (VEF<sub>1</sub>) se encontraron mejorías significativas del 26,0% (Zarqa et al) y del 25,0% (Backer et al), demostrando la superioridad de los BAC respecto al resto de fármacos y respecto al calentamiento.

También se encontraron mejoras significativas, aunque menores, en los siguientes fármacos: (de mayor a menor efectividad)

- EM: se consideró como una opción efectiva la inhalación de una única dosis 15-60 minutos previo a la actividad física con una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> del 15,5% en el estudio de Millward et al. y de un 16,0% en el estudio de Backer et al. pero presentaron una acción limitada como consecuencia de su corta duración de protección.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

- ARLT: presentaron una mejora en la reducción del VEF<sub>1</sub> sin fármaco respecto al VEF<sub>1</sub> con ARLT del 12,0 % en la revisión de Millward et al. y de un 14,2% según Fogel et al.
- CSI: mejoraron la función pulmonar, evidenciada a través de una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> en comparación con el grupo placebo de un 14,1 % según el artículo de Zarqa et al. y de un 11,7% según Millward et al. A pesar de que la mayoría de las guías clínicas sugieren el uso de dosis bajas del CSI, la revisión de Backer et al. encontró una mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> con el aumento de las dosis, registrando unos valores del VEF<sub>1</sub> post tratamiento del 30,0%, 21,0%, 16,0%, 13,0% con la administración de 40 µg, 80 µg, 160 µg y 320 µg respectivamente. Además, de la mejora de la función pulmonar, esta modalidad de fármacos objetivó una reducción de los síntomas, una disminución de la inflamación e hiperactividad de las vías aéreas y una reducción en el número y gravedad de las exacerbaciones, con una mejora de la calidad de vida.
- AC: resultaron efectivos para atenuar el BIE bloqueando los receptores colinérgicos muscarínicos en el músculo liso bronquial, evitando así la broncoconstricción con un descenso del VEF<sub>1</sub> del 13,6% en la revisión de Millward et al.

Estudios anteriores a estas revisiones sistemáticas y ensayos clínicos han analizado la posibilidad de combinar diferentes fármacos con el objetivo de obtener una mayor mejora en el descenso del VEF<sub>1</sub> y un efecto broncoprotector mayor en cuanto a la resolución del BIE. Para ello analizaron la combinación de los CSI con los BAL con el objetivo de utilizar la terapia más efectiva ( $\beta$ -2 agonistas) con la inhalación de los CSI para evitar una posible pérdida de su efecto broncoprotector. Sin embargo esta hipótesis fue abolida en la revisión de Millward et al. encontrando mejores resultados si se aumenta la dosis de los CSI que con la combinación BAL+CSI (con la que además no se evitó el desarrollo de la tolerancia a los  $\beta$ -2 agonistas).

Las mejoras sobre la función pulmonar a través del VEF<sub>1</sub> también se objetivaron con la realización de un calentamiento previo al ejercicio. La efectividad de este calentamiento dependió de su modalidad, encontrando mejores resultados en ejercicios de alta intensidad en los que se eleva la FC del paciente al 60–80% en un periodo de aproximadamente 10 minutos y se obtienen mejorías en el porcentaje de descenso de la variable estudio del 13,0% en la revisión de Elkins et Brannan y del 12,6% según Stickland et al. en comparación con los pacientes que no recibieron ningún tratamiento. Un calentamiento de intensidades variables en los que se combinan *sprints* de alta intensidad y carrera continua también demostraron en estas revisiones de presentar mejoras en la caída del VEF<sub>1</sub> del 11,0% y del

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

10,4% respectivamente. Sin embargo las modalidades de calentamiento continuo resultaron menos efectivas, obteniendo porcentajes de mejora inferiores al resto de modalidades (10,0% y 9,8%)

La revisión sistemática de Zarqa et al. es el único artículo que se refiere al tratamiento combinado de BAC (2 inhalaciones, 200 µg) con un calentamiento de alta intensidad a través del ensayo de Mickleborough et al. que demostró que esta combinación brinda una protección mayor que el calentamiento o el BAC de individualmente; obteniendo un valor del VEF<sub>1</sub> por debajo del umbral diagnóstico (caída del 10,0% postejercicio), es decir, consiguiendo una broncoprotección

Otro objetivo específico de esta revisión fue analizar la tolerancia al efecto broncoprotector de las intervenciones con un tratamiento a largo plazo.

Los β-2 agonistas a pesar de ser la terapia más efectiva en el descenso del VEF<sub>1</sub>, presentan una pérdida de eficacia de la broncoprotección contra el BIE ante una administración diaria. Este hallazgo fue demostrado en el estudio de Bonini et al. mediante el análisis de la mejora en la disminución del VEF<sub>1</sub> postejercicio sin salmeterol vs con salmeterol tras la primera sesión (19,8%) y tras 2 semanas de inhalación diaria (5,1%). Esta diferencia se asocia a la presencia de una regulación negativa de la expresión del gen del receptor β<sub>2</sub> que da lugar a una disminución de la densidad del receptor y una disminución de la afinidad en la unión de los receptores a los agonistas β<sub>2</sub> desapareciendo ese efecto protector a medida que los receptores β<sub>2</sub> se degradan. Esta pérdida del efecto broncoprotector ante su uso diario no se observó en el resto de la medicación utilizada en el manejo del BIE como se demostró en las revisiones de Zarqa et al. y Fogar et al.

No se analizó en ninguno de los estudios ni revisiones bibliográficas una posible pérdida del efecto broncoprotector con la realización de un calentamiento diario previo a la ejecución de una actividad física.

Se objetivó a su vez la presencia de efectos secundarios como consecuencia de la inhalación de la medicación o de la realización de las diferentes modalidades de calentamiento. En el artículo de Backer et al., se demostró que el fármaco que aporta mayor seguridad en el manejo del BIE es el EM y se toleró bien por parte de los pacientes sin efectos secundarios graves ante su administración diaria, presentando solo efectos adversos menores (incluyendo irritación de garganta y un sabor desagradable). No se reportaron efectos adversos con el consumo de los CSI y los AC. Sin embargo, en la revisión bibliográfica de Millward et al., los ARLT registraron efectos secundarios tras su inhalación, tanto vasculares (como la enfermedad de Churg-Strauss) como condiciones

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

neuropsiquiátricas relacionadas con el estado de ánimo (agitación, agresividad, depresión, ansiedad, alucinaciones, irritabilidad e inquietud)

En cuanto a las estrategias no farmacológicas, no se realizó un seguimiento de los efectos secundarios que pudieran presentar las diferentes modalidades del calentamiento. Sin embargo la revisión de Elkins y Brannan expuso una serie de consideraciones de seguridad que en caso de no cumplirse pueden provocar que el ejercicio de calentamiento sea una estrategia inadecuada para prevenir un BIE moderado y severo y efectivo para el manejo de un BIE leve. Debe tenerse en cuenta que los distintos ejercicios de calentamiento generan un estrés fisiológico y por lo tanto, las variaciones en este protocolo o en las condiciones medioambientales pueden afectar al estrés de las vías aéreas respiratorias y en consecuencia al efecto protector del calentamiento.

Los resultados obtenidos en esta revisión, ponen de manifiesto la presencia de un mayor número de estudios y revisiones que abordan la eficacia de la terapia farmacológica frente a los que abordan la eficacia del calentamiento.

Una posible explicación a esta diferencia observada podría estar en la continua evolución de los tratamientos farmacológicos para favorecer una formación continuada del personal sanitario. Además, la financiación recibida por parte de la industria farmacológica, frente a los escasos recursos de los que disponen los tratamientos no farmacológicos podría contribuir a esta explicación.

La presencia de actividades publicitarias y de una financiación de los artículos supone un riesgo de pérdida de independencia y hay que considerarlo como un factor a tener en cuenta al analizar la objetividad de los mismos, a pesar de que la mayoría de los artículos declaran no presentar conflictos de intereses.

Los estudios realizados sobre los efectos del calentamiento para el tratamiento del BIE son esperanzadores. El objetivo de realizar un calentamiento es inducir un periodo refractario en el cual no se pueda producir otro episodio de BIE, pero este periodo sólo se consigue en el 50% de los sujetos con BIE durante un periodo de tiempo de 80 minutos. Sin embargo estos estudios consideran el calentamiento como una posible terapia no farmacológica gratuita y efectiva para atenuar la broncoconstricción en sujetos con BIE leve a corto plazo.

No obstante, sería necesario incrementar el número de ensayos clínicos controlados que comparasen sus efectos con los farmacológicos, de manera aislada o en combinación, su efecto en los diferentes grados de severidad y profundizar en los mecanismos fisiológicos subyacentes en su efecto broncoprotector en función de las modalidades de calentamiento empleadas.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

## **7.1 LIMITACIONES DEL TRABAJO**

- No es suficiente el tamaño muestral tanto de los ensayos, en especial del calentamiento, como de los estudios en los que se basan las revisiones sistemáticas.
- Escasos resultados en cuanto a efectos secundarios y tolerancia a largo plazo del tratamiento con las diferentes modalidades de calentamiento.
- Número de ensayos clínicos bajo, con una alta predominancia de las revisiones sistemáticas.
- La mayoría de los artículos se centran en la farmacología, obteniendo insuficientes resultados que demuestren la efectividad del calentamiento.

## **7.2 LÍNEAS DE INVESTIGACIONES FUTURAS**

- Conocer los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan una mayor eficacia de la modalidad de calentamiento de alta intensidad.
- Se necesitan más estudios que aborden el manejo conjunto de los fármacos con calentamiento.

## 8. CONCLUSIONES

- La intervención con fármacos y la intervención a través de calentamiento se mostraron eficaces en la prevención y tratamiento del BIE.
- El tratamiento farmacológico arrojó porcentajes de mejora del VEF<sub>1</sub> superiores a los ensayos realizados con calentamiento, lo que podría indicar una superioridad de esta modalidad de tratamiento frente al calentamiento
- La terapia farmacológica presentó efectos secundarios que no se reflejaron con la aplicación del calentamiento.
- La administración regular de los  $\beta$ 2-agonistas produjo una disminución del efecto broncoprotector, no documentada en los estudios sobre el calentamiento.
- Los calentamientos de alta intensidad e intensidad variables resultaron ser las dos modalidades de calentamiento más efectivas en cuanto a la broncoprotección de los pacientes.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Effect of Warm-Up Exercise on Exercise-Induced Bronchoconstriction: *Med Sci Sports Exerc.* marzo de 2012;44(3):383-91.
2. Mickleborough T, Lindley M, Turner L. Comparative Effects of a High-Intensity Interval Warm-Up and Salbutamol on the Bronchoconstrictor Response to Exercise in Asthmatic Athletes. *Int J Sports Med.* junio de 2007;28(6):456-62.
3. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *Npj Prim Care Respir Med.* diciembre de 2018;28(1):31.
4. Bonini M, Silvers W. Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* mayo de 2018;38(2):205-14.
5. Ostrom NK, Taveras H, Iverson H, Pearlman DS. Novel albuterol multidose dry powder inhaler in patients with exercise-induced bronchoconstriction: A single-dose, double-blind, randomized, 2-way crossover study. *Respir Med.* noviembre de 2015;109(11):1410-5.
6. Dickinson J, Amirav I, Hostrup M. Nonpharmacologic Strategies to Manage Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* mayo de 2018;38(2):245-58.
7. GEMA 4.4 - Guía española para el manejo del asma [Internet]. [citado 22 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/316-gema-4-4-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>
8. Minic PB. Exercise intolerance and exercise-induced bronchoconstriction in children. *Front Biosci.* 2017;9(1):21-32.
9. Anderson SD, Kippelen P. Assessment and prevention of exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med.* mayo de 2012;46(6):391-6.
10. Brannan JD, Turton JA. The Inflammatory Basis of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Phys Sportsmed.* diciembre de 2010;38(4):67-73.
11. Elkins MR, Brannan JD. Warm-up exercise can reduce exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med.* julio de 2013;47(10):657-8.
12. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update—2016. *J Allergy Clin Immunol.* noviembre de 2016;138(5):1292-1295.e36.
13. Randolph C. Pediatric Exercise-Induced Bronchoconstriction: Contemporary Developments in Epidemiology, Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* diciembre de 2013;13(6):662-71.

“Análisis de la efectividad del tratamiento farmacológico vs calentamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio”

14. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde 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.* mayo de 2013;187(9):1016-27.
15. Brannan JD, Porsbjerg C. Testing for Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* mayo de 2018;38(2):215-29.
16. Barben J, Kuehni CE, Strippoli M-PF, Schiller B, Hammer J, Trachsel D, et al. Mannitol dry powder challenge in comparison with exercise testing in children. *Pediatr Pulmonol.* septiembre de 2011;46(9):842-8.
17. Spector S, Tan R. Exercise-induced bronchoconstriction update: Therapeutic management. *Allergy Asthma Proc.* 1 de enero de 2012;33(1):7-12.
18. Cardoso Ribeiro C, Gómez-Conesa A, Hidalgo Montesinos MD. Metodología para la adaptación de instrumentos de evaluación. *Fisioterapia.* noviembre de 2010;32(6):264-70.
19. Eichenberger PA, Scherer TA, Spengler CM. Pre-Exercise Hyperpnea Attenuates Exercise-Induced Bronchoconstriction Without Affecting Performance. Loukides S, editor. *PLOS ONE.* 29 de noviembre de 2016;11(11):e0167318.
20. Johansson H, Norlander K, Alving K, Hedenström H, Janson C, Malinovschi A, et al. Exercise test using dry air in random adolescents: Temporal profile and predictors of bronchoconstriction. *Respirology.* febrero de 2016;21(2):289-96.
21. Millward DT, Tanner LG, Brown MA. Treatment Options for the Management of Exercise-Induced Asthma and Bronchoconstriction. *Phys Sportsmed.* diciembre de 2010;38(4):74-80.
22. Backer V, Sverrild A, Porsbjerg C. Treatment of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* agosto de 2013;33(3):347-62.
23. Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, Loeyes T, Noonan G, Gaile S, et al. Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* junio de 2010;104(6):511-7.
24. Bonini M, Permaul P, Kulkarni T, Kazani S, Segal A, Sorkness CA, et al. Loss of Salmeterol Bronchoprotection against Exercise in Relation to ADRB2 Arg16Gly Polymorphism and Exhaled Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de diciembre de 2013;188(12):1407-12.
25. Ali Z, Norsk P, Ulrik CS. Mechanisms and Management of Exercise-Induced Asthma in Elite Athletes. *J Asthma.* junio de 2012;49(5):480-6.
26. Escala PEDro (Español) [Internet]. PEDro. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.pedro.org.au/spanish/downloads/pedro-scale/>

## 10. ANEXOS

### ANEXO I: CONTENIDO DE LA ESCALA PEDRO-ESPAÑOL

(26)

- |   |  |
|---|--|
| 1. Los criterios de elección fueron especificados   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 3. La asignación fue oculta   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes  | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 5. Todos los sujetos fueron cegados   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados  | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar” | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave  | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |
| 11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave   | no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde: |