



**Universidad de Murcia**

**Facultad de Ciencias de la Salud – Medicina**

**Departamento de Cirugía, Pediatría,  
Obstetricia y Ginecología**

**EFFECTIVIDAD DE MONTELUKAST  
PARA LA PREVENCIÓN DEL BRONCOESPASMO  
INDUCIDO POR EJERCICIO EN LA INFANCIA.  
DIFERENCIAS ENTRE TOMA DIURNA Y NOCTURNA.**

Manuel José Pajarón Fernández

**Directores**

Dr. Manuel Sánchez-Solís de Querol  
Dr. Servando García de la Rubia



Esta tesis se ha realizado en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Murcia.



## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que colaboraron conmigo y fueron responsables de que esta tesis pudiera realizarse.

Al Dr. Don Servando García de la Rubia.

Al Dr. D. Manuel Sánchez Solís de Querol, Dr. Don Luis García-Marcos Álvarez, Dr. Don Miguel Pagán Albaladejo, Don Eduardo Frutos Roca, D<sup>a</sup>. Virginia Pérez Fernández y D<sup>a</sup>. Antonella Martínez Torres por su apoyo y colaboración.

A todos los niños y a sus padres que confiaron en nosotros.

A mi familia.



# INDICE



## INDICE

• Índice	4
• 1. Justificación	9
• 2. Hipótesis	13
• 3. Objetivos	15
• 4. Introducción	17
4.1. Definición de asma bronquial	18
4.2. Definición de broncoespasmo inducido por ejercicio	19
4.3. Epidemiología	20
4.4. Mortalidad	25
4.5. Impacto socioeconómico	26
4.6. Historia natural	26
4.7. Hiperrespuesta bronquial en el asma	27
4.8. Fisiopatología del broncoespasmo inducido por ejercicio	29
4.9. Clínica del broncoespasmo inducido por ejercicio	31
4.10. Diagnóstico de asma bronquial	31
4.11. Diagnóstico de broncoespasmo inducido por ejercicio	33



4.12. Prueba de función pulmonar	47
4.13. Interpretación de la broncoconstricción después del ejercicio	53
4.14. Protocolo para la prueba de provocación con ejercicio validado por nuestro grupo de trabajo	53
4.15. Clasificación clínica del asma bronquial en el niño de 6 a 14 años	55
4.16. Tratamiento del asma bronquial en el niño	58
4.17. Cisteinil leucotrienos	72
Material, pacientes estudiados y método. (5, 6, 7)	84
• 5. Material	85
5.1. Material para realizar la espirometría forzada	85
5.2. Monitor de Electrocardiograma y frecuencia cardiaca	87
5.3. Equipo de reanimación cardiopulmonar	88
5.4. Material adicional	88
5.5. Material para la prueba de esfuerzo en tapiz rodante	89
5.6. Material para la cineantropometría	89
• 6. Población estudiada	90



• 7. Método	92
7.1. Prueba en tapiz rodante	93
7.2. Espirometría	94
7.3. Cineantropometría	94
7.4. Tratamiento estadístico	94
7.5. Revisión de la literatura	97
• 8. Resultados	99
8.1. FEV <sub>1</sub>	100
8.2. FEF <sub>25-75</sub>	105
8.3. FEV <sub>0.5</sub>	110
8.4. FVC	115
8.5. MEF <sub>25</sub>	119
8.6. MEF <sub>50</sub>	124
8.7. MEF <sub>75</sub>	129
8.8. PEF	134
• 9. Discusion	139
• 10. Conclusiones	151



• 11. Anexos	153
Anexo 1. Ficha clínica de Singulair 5 mg	154
Anexo 2. Ficha clínica de Singulair 10 mg	168
Anexo 3. Artículo Pediatric Pulmunology	182
Anexo 4. Artículo Annals of Allergy and Immunology	188
Anexo 5. Artículo Anales Españoles de Pediatría	193
• 12. Bibliografía	197



# JUSTIFICACION



## 1.- JUSTIFICACION

El broncoespasmo inducido por ejercicio es una de las manifestaciones de la hiperreactividad bronquial inespecífica en el niño asmático. La respuesta incontrolada al ejercicio contribuye a la aparición de problemas psicosociales y a la disminución de la actividad física. Practicar menos deporte y actividad física disminuye el desarrollo muscular, la eficacia respiratoria y la adaptación cardiorrespiratoria al ejercicio.

Es muy importante la detección de aquellos niños que padecen broncoespasmo inducido por ejercicio para instaurar programas educacionales dirigidos a niños, padres y profesores, e iniciar tratamientos adecuados, tanto preventivos como terapéuticos. Como consecuencia romper el círculo sedentarismo incapacidad para realizar ejercicio físico y disminuir la ansiedad que provoca la aparición de asma durante el juego o la práctica deportiva en niños mal controlados.

El estudio de broncoespasmo inducido por ejercicio mediante pruebas de provocación con el esfuerzo se ha utilizado para la investigación de nuevos medicamentos para el asma y en la detección de pacientes sospechosos de padecerlo mediante la exploración de gran número de niños en los colegios. En estas pruebas, numerosos autores han encontrado que el FEV<sub>1</sub> es el parámetro más discriminativo para su valoración mediante la espirometría



convencional. El PEFR es el más fácil y económico de obtener, por la sencillez y comodidad en el manejo del aparato de medida.

Numerosos fármacos se han utilizado y se utilizan para la prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio, entre ellos Montelukast, un antagonista del receptor de los cisteinil leucotrienos indicado en el tratamiento del asma de distintos grados en niños mayores de seis meses de vida, en el control del asma inducido por ejercicio y en el asma con sensibilidad a la aspirina. En todos los casos se administra de forma nocturna en ayunas por recomendación del laboratorio farmacéutico fabricante. Existen estudios que demuestran, o nos hacen sospechar, la eficacia de Montelukast frente a placebo en la prevención del asma inducido por ejercicio y la falta de interacción en la absorción cuando se administra conjuntamente con alimentos. No existen estudios que expliquen la indicación de tomar por la noche Montelukast ni que disminuya de actividad al tomarlo con alimentos.

Los antileucotrienos son fármacos que se han difundido rápidamente en nuestro medio, a pesar de la poca calidad de la información disponible y la falta de estudios sobre efectividad. Es muy probable que esto se justifique por los problemas inherentes al tratamiento con corticoides y la elevada prevalencia del asma. Los resultados de los informes Cochrane y del Informe de la Oficina Canadiense para el Asesoramiento Tecnológico, hacen que sea muy



importante reconsiderar la investigación disponible y sus consecuencias para la práctica clínica y gestión de recursos.<sup>(1),(2)</sup>



# **HIPOTESIS**



## **2.- HIPOTESIS**

Una de las indicaciones de los leucotrienos es la prevención del broncoespasmo inducido con el ejercicio, se recomienda su toma en ayunas y por la noche sin encontrar trabajos que lo justifiquen de forma adecuada.

Nos planteamos si con la administración habitual de Montelukast, para el control del broncoespasmo inducido con ejercicio, existen diferencias entre la toma nocturna y diurna. Asi como si la protección que ejerce es suficiente para controlar el desarrollo de actividad física en el niño independientemente de la hora de la toma.



# OBJETIVOS



### **3.- OBJETIVOS**

Nuestro objetivo principal es estudiar si existen diferencias en la efectividad de Montelukast, administrado en dosis por la mañana o la noche, para el control del broncoespasmo inducido con ejercicio en niños asmáticos de 6 a 14 años, cuando se estudia mediante la prueba de provocación con ejercicio.

Estudiar la efectividad del uso de montelukast para la prevención del broncoespasmo inducido con ejercicio, tras 15 y 30 días de administrar tratamiento, en pacientes de 6 a 14 años, independientemente de la hora de la toma.



# INTRODUCCION



## **4.- INTRODUCCION**

### **4.1.- DEFINICIÓN DE ASMA BRONQUIAL**

No existe una definición precisa de asma. Las sociedades médicas internacionales han elaborado una definición clínica de consenso que incluye las principales características de la enfermedad.

En la Guía para el tratamiento y control del Asma, <sup>(3)</sup> dentro de la iniciativa global para el asma, se define como: “Inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB) que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento”. Algunos autores <sup>(4)</sup> intentan concretar más y especifican el tipo de inflamación (papel prioritario de los linfocitos TH2, mastocitos y eosinófilos), sin olvidarse de la importancia de la cronicidad (remodelado bronquial) sobre la clínica y la hiperrespuesta. Se ha propuesto también una definición de asma con fines epidemiológicos, basada en la “presencia de síntomas sugestivos en el último año y la demostración de hiperrespuesta bronquial”.<sup>(5)</sup>



#### **4.2.- DEFINICION DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO**

El termino broncoespasmo inducido por ejercicio (o asma inducido por ejercicio) se utiliza para describir la reducción transitoria de la función pulmonar que ocurre después del ejercicio físico intenso.<sup>(6)</sup> Una reducción del FEV<sub>1</sub> de entre el 13.2% <sup>(7)</sup> y el 15% <sup>(8)</sup> en los 5 a 15 minutos posteriores a la prueba de provocación con ejercicio es diagnóstica de la enfermedad, resolviéndose, en la mayoría de los casos, de forma natural pasados veinte minutos. Tras la recuperación, puede existir un periodo refractario en el que los pacientes no vuelven a padecer la crisis o lo hacen de forma menos intensa. <sup>(9)</sup>

La importancia del broncoespasmo inducido por ejercicio <sup>(10)</sup> se aprecia mejor si se describe, según la definición clásica, como reflejo de la inflamación activa de las vías respiratorias, asociada habitualmente con atopia y eosinofilia en el esputo, modificado por el uso de corticoides inhalados a largo plazo, que con el tiempo varía su severidad y cambia la respuesta al tratamiento. Depende de la intensidad y duración del ejercicio, temperatura y humedad relativa del aire. Es reversible espontáneamente pero lo hace más rápidamente al inhalar  $\beta_2$  agonistas. Está producida por la contracción del músculo liso bronquial en respuesta a la liberación osmótica de mediadores por lo que el tratamiento preventivo, antes del ejercicio, con fármacos que impiden la liberación o la acción de estos mediadores disminuye la intensidad y duración del



broncoespasmo inducido por ejercicio. Habitualmente se asocia con tos, disnea, hiperventilación, sibilantes o dolor torácico entre cinco y diez minutos después del ejercicio, aunque puede ocurrir en ausencia de síntomas.

Se produce en niños con hiperreactividad bronquial inespecífica, sea cual sea la etiología de su asma, y ocasionalmente es su única forma de manifestación.

### **4.3. EPIDEMIOLOGÍA**

#### **PREVALENCIA DE ASMA BRONQUIAL EN EL NIÑO**

La prevalencia de asma infantil varía enormemente entre los distintos países del mundo. Según los datos de la fase I del International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) en 1994, la prevalencia de sibilancias en el año anterior en niños de 13-14 años varió desde un 1.6%, en Akola (India), hasta un 36.7%, en Escocia (Reino Unido).<sup>(11)</sup> En España las cifras oscilaron entre el 5.5%, en Pamplona, y el 15.4%, en Cádiz.<sup>(12)</sup> En Europa la cifra más baja se produjo en Tirana (Albania), con un 2.6%, y en la Europa comunitaria, Atenas registró un 3.7%. En líneas generales, los datos indican que las mayores prevalencias se daban sobre todo en los países anglosajones, aunque hubo también cifras muy altas en Centroamérica y Sudamérica (mayores que en España o Portugal), lo que relativiza el estilo de vida occidental como un factor de riesgo.<sup>(11)</sup> La prevalencia de asma en niños parece estar aumentando de forma



constante en los países industrializados desde los años setenta, aunque es cierto que la mayoría de los estudios transversales que han comparado dos momentos distintos en el tiempo lo han hecho utilizando mediciones subjetivas. La magnitud del incremento es mayor en los países anglosajones.<sup>(13)</sup>

Algunos autores del Reino Unido e Italia sugieren que se haya podido llegar a una meseta recientemente en sus respectivos países.<sup>(14),(15)</sup> En España, donde disponemos ya de datos preliminares que comparan el año 1994 con el 2002 utilizando la metodología ISAAC,<sup>(16)</sup> apenas ha existido variación en la prevalencia en el grupo de edad de 13-14 años, mientras que sí ha habido un claro aumento entre los niños de 6-7 años. Este aumento también se ha observado en enfermedades alérgicas como la rinitis y la dermatitis.

### **PREVALENCIA DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO**

Las dificultades para definir el asma bronquial han dado lugar a numerosos consensos de criterios para lograr conocer la prevalencia de esta enfermedad, cuando nos referimos al asma inducido por ejercicio la falta de criterios son aún más profundas.<sup>(17)</sup> Con frecuencia el diagnóstico se establece por la respuesta a un cuestionario de síntomas respiratorios, que en la mayoría de los casos es realizado por los padres, o por preguntas sobre el uso de medicación broncodilatadora antes del ejercicio. El síntoma de disnea y el aspecto de sofocación durante la realización de ejercicio físico



extenuante es algo normal y se produce por alteraciones respiratorias disneizantes distintas al asma.<sup>(18)</sup>

No se tienen datos concretos de la prevalencia de broncoespasmo inducido con ejercicio, salvo en estudios realizados en niños australianos donde varía entre un 19.3% <sup>(19)</sup> y un 24%.<sup>(20)</sup> El 40% de los niños con asma de ejercicio no habían sido diagnosticados por ningún médico. En nuestro medio los resultados son variables dependiendo de la edad y la zona pero esta comprendida entre el 10% y el 23%.<sup>(21)</sup> Como norma general, se establece, que manifiestan asma con el ejercicio un 75% de asmáticos, el 35% de los pacientes con rinitis sin asma y el 12% de casos de forma aislada.

El asma inducido por ejercicio no se puede predecir por factores de riesgo, tampoco se relaciona con una respuesta positiva en cuestionarios sobre asma <sup>(22)</sup> y ni tan siquiera se puede excluir por falta de síntomas aparentes. En un niño con este proceso, la pregunta con un potencial mayor para identificarlo es ¿Has sentido dificultad o tos o falta de aire en los cinco a diez minutos después de terminar de hacer ejercicio?.<sup>(10)</sup> Las razones por las que no diagnosticamos el asma inducido con el ejercicio son varias. Ocurre después de realizar el ejercicio, lo que limita su aparición en aquellos niños con asma moderado o severo. En otras ocasiones solo se hace patente cuando el niño participa en competiciones que le hacen esforzarse al máximo. El precalentamiento o la actividad física repetida dan lugar a un periodo refractario de una hora tras el efecto



broncoconstrictor en aproximadamente el 50% de los niños y por tanto a que no aparezca todas las veces que se realiza ejercicio físico.

## **FACTORES DE RIESGO**

Interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer (*factor de riesgo*) o frenar (*factor protector*) la aparición de nuevos casos de asma. Sin embargo, factor de riesgo no es sinónimo de factor causal. En el asma existe, además, una susceptibilidad de sexo, que hace que los varones sean más susceptibles de padecer sibilancias, con una relación 2:1 hasta la adolescencia, momento en el que ambos sexos se igualan.<sup>(16)</sup>

Entre los factores de riesgo esta la muy discutida y compleja genética del asma. Tenemos dificultades desde el mismo momento en que queremos definir el fenotipo de asma o hiperreactividad bronquial. Actualmente lo único claro es que el riesgo relativo de padecer asma de un familiar en primer grado de asmático aumenta entre 2.5 y 6 veces.<sup>(23),(24)</sup> Los análisis de segregación sugieren un modelo poligénico para el asma y un gen mayor para la IgE, cuyo modelo de herencia esta por definir.<sup>(25)</sup>

Probablemente el factor ambiental de mayor riesgo en el asma es la exposición a alérgenos. Sin embargo, la alergia no es necesariamente la causa del asma. Algunos pacientes solo presentan asma de esfuerzo durante la estación alérgica permaneciendo asintomáticos el resto del año.



Diversos estudios han puesto de manifiesto **la hipótesis de la higiene** en la que diferentes marcadores de contacto con agentes infecciosos, como el contacto con endotoxinas bacterianas en granjas<sup>(26)</sup> o el padecimiento de algunas enfermedades infecciosas,<sup>(27)</sup> entre otros, se relacionan con una menor prevalencia de asma, al modular un sistema inmunológico aún inmaduro para que responda según el modelo TH<sub>1</sub> (antiinfeccioso) y no según el TH<sub>2</sub>. (Proalérgico)

Durante años se supuso que la lactancia materna era un factor protector de la alergia y del asma, aunque es posible que esta protección se produzca sólo en algunos grupos o que no se produzca en absoluto.<sup>(28)</sup>

No parece existir ninguna duda de que el hábito de fumar materno incrementa el riesgo de asma hasta un 37% a los 6 años y hasta un 13% después.<sup>(29)</sup>

Por el contrario, la polución atmosférica parece contribuir poco al aumento de casos de asma.<sup>(30)</sup> La capacidad de algunos contaminantes, como las partículas de combustión del gasoil, para transportar alérgenos deben ser tenidas en cuenta, pero más como un factor desencadenante que como un factor de riesgo.<sup>(31)</sup>



#### **4.4. MORTALIDAD**

En comparación con la de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la mortalidad por asma es baja. Según un informe de la OMS del año 2000, en la actualidad se producen unas 180.000 muertes anuales por asma en todo el mundo.<sup>(32)</sup> En España, la tasa estandarizada de mortalidad por asma para todas las edades disminuyó de 37.8 muertes por millón de hombres en 1980-1981 a 10.1 en 1996, mientras que en las mujeres la tasa pasó de 19.5 a 13.2.<sup>(33)</sup> Esta tendencia decreciente no parece observarse en la población de edad más joven.<sup>(34)</sup> Los factores asociados a la mortalidad por asma no están bien establecidos, en parte por la existencia de resultados contradictorios y en parte porque diversos estudios de series de casos pueden presentar sesgos de selección importantes. Los factores asociados a un mayor riesgo de muerte en personas que padecen asma son: infravaloración de la gravedad por el médico o el paciente,<sup>(35)</sup> mal control del asma,<sup>(36)</sup> tratamiento excesivo con fenoterol,<sup>(37)</sup> infratratamiento con esteroides inhalados<sup>(38)</sup> y bajo nivel socioeconómico.<sup>(39)</sup> Entre el 20 y el 30% de las muertes por asma se producen de manera súbita.

Se han notificado casos de muerte por asma debido al ejercicio físico como desencadenante último, con mas frecuencia en pacientes asmáticos de grado moderado o severo, atletas o amater, durante la práctica deportiva intensa. La mayoría son personas caucásicas de menos de 20 años y de sexo masculino.<sup>(40)</sup>



#### **4.5. IMPACTO SOCIOECONÓMICO**

La elevada prevalencia y el carácter crónico del asma dan lugar a que se consuman una gran cantidad de recursos económicos en su control, especialmente en los países industrializados.

Un estudio efectuado en la comarca de Osona (Barcelona) constató que los costes indirectos, los recursos perdidos que incluyen los gastos por bajas laborales, incapacidades laborales, jubilaciones anticipadas y muertes prematuras representaban el 69% del total y los costes directos, los recursos consumidos como compra de fármacos, salarios del personal médico y visitas a los servicios sanitarios (urgencias, ingresos hospitalarios) el 31%.<sup>(41)</sup> Un 70% del coste total de la enfermedad está ocasionado por su mal control: la totalidad de los costes indirectos y una parte de los directos. La mejor forma de evitar este elevado coste es el seguimiento de las recomendaciones de las guías de buena práctica clínica.<sup>(42)</sup>

#### **4.6. HISTORIA NATURAL**

Podemos afirmar que el entrenamiento produce una mejora de la forma física de los asmáticos hasta igualarla con la de la población sana. Además de los beneficios físicos y psíquicos que este cambio proporciona, se requiere una menor ventilación por minuto para un esfuerzo determinado y por lo tanto disminuye la posibilidad de aparición del broncoespasmo inducido por ejercicio.<sup>(43)</sup>



El asma es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas de la vida. Una proporción importante de las personas que padecen asma, sufre sus primeros síntomas en los primeros años de vida.<sup>(44)</sup> No se disponen de indicadores con valor predictivo suficientemente alto como para identificar, de manera clínicamente útil, a los niños que padecerán sibilancias persistentes y asma a lo largo de su vida, aunque se está intentando desarrollar el Índice Predictivo de Asma.<sup>(45)</sup>

#### **4.7. HIPERRESPUESTA BRONQUIAL EN EL ASMA**

Con el termino hiperreactividad bronquial se describe un aumento de sensibilidad de la vía aérea a la broncoconstricción con estímulos, de muy diversa naturaleza, de forma significativamente mayor que en condiciones normales.<sup>(46)</sup>

#### **FACTORES DESENCADENANTES**

Los factores desencadenantes son los que provocan exacerbaciones del asma, bien actuando sobre la inflamación o bien provocando broncoconstricción. Dichos factores pueden variar de persona a persona o en una misma persona según el momento.

##### **Directos.**

Las infecciones respiratorias virales, sobre todo en el niño, constituyen probablemente el factor desencadenante más frecuente.



De igual forma, aunque por mecanismos distintos, cualquier irritante inespecífico, puesto en contacto con el bronquio previamente inflamado, puede precipitar una exacerbación. Los cambios meteorológicos adversos como la temperatura muy baja y la humedad alta se han relacionado con exacerbaciones de asma, aunque su papel no está del todo claro.<sup>(47)</sup>

### **Indirectos.**

Las circunstancias meteorológicas, por otro lado, pueden causar episodios de contaminación atmosférica (inversión térmica) o de aumento de concentración de alérgenos (tormentas), por lo que son capaces de provocar indirectamente crisis de asma. El ejercicio es probablemente el factor desencadenante de crisis de asma breves más frecuente, tanto en niños como en adultos.<sup>(48)</sup> Las expresiones extremas de emoción, como la risa, el llanto, el enfado o el miedo, pueden provocar hiperventilación, y por el mismo mecanismo indirecto que el ejercicio, pueden desencadenar una crisis de broncoespasmo. También pueden causar crisis de asma algunos alérgenos alimentarios, colorantes o conservantes o fármacos ingeridos por vía oral, otras circunstancias que se han relacionado son la menstruación y el reflujo gastroesofágico.



#### **4.8. FISIOPATOLOGÍA DEL BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO**

No conocemos de forma cierta el mecanismo que da lugar al broncoespasmo inducido por ejercicio. Existen varias hipótesis que intentan explicar su fisiopatología, que se podían considerar excluyentes entre si, pero que finalmente parecen ser complementarias.

Durante más de veinte años la discusión se ha centrado en el mecanismo que causa la pérdida de humedad por evaporación de la vía respiratoria y el enfriamiento y deshidratación de la mucosa como causa última del estímulo para la provocación clínica del asma inducido con ejercicio por lo que se apuntaron dos hipótesis.<sup>(49)</sup> Una hipótesis propone que el primer factor que origina el enfriamiento de la vía respiratoria actuaría sobre la vascularización bronquial, dando lugar a una vasoconstricción que se sigue, en el calentamiento, de hiperemia y edema reactivo cuando cesa el ejercicio, lo que da lugar a la obstrucción bronquial por liberación de mediadores y contracción del músculo liso respiratorio.<sup>(50)</sup> La otra hipótesis propone que el efecto causante de la deshidratación, es el aumento de la osmolaridad que se produce por la pérdida de líquido en la superficie de la vía respiratoria lo que más tarde se extiende a las células epiteliales y a la submucosa aumentando la osmolaridad de estas células por mecanismos de defensa celular que provocan la liberación de mediadores que causan la contracción del músculo liso bronquial y la disminución del calibre de la vía aérea, siendo estos mismos



mediadores los que darían lugar al edema de la mucosa que prolonga la obstrucción.<sup>(51)</sup>

Ambas teorías son discutidas en el momento actual al ser apoyadas por distintas evidencias publicadas. La osmótica ha sido demostrada en humanos por el cese del aclaramiento mucociliar cuando se respira aire seco y no cuando lo respiramos húmedo.<sup>(52)</sup> Mc Fadden, Jr. et al. afirman que no son necesarios cambios en la osmolaridad ni pérdida de agua en el asma inducido térmicamente,<sup>(53)</sup> mientras que otros autores cuestionan estos hallazgos.<sup>(54)</sup>

Con el propósito de conciliar estas dos teorías surge una nueva que propone que al realizar ejercicio físico intenso o respirar aire frío se utiliza la vía respiratoria de menos de 1 mm de diámetro lo que puede condicionar la obstrucción bronquial por compromiso de la vascularización respiratoria.<sup>(32)</sup>

Como resumen podemos decir que la pequeña vía aérea esta sujeta a la lesión producida por la deshidratación que provoca exudación de plasma y alteración microvascular como respuesta al repentino ataque. La exposición repetida a los mediadores del plasma puede dar lugar a la alteración de las propiedades de contractibilidad del músculo liso bronquial haciéndolo más reactivo y dando lugar a lo que llamamos hiperreactividad bronquial, demostrable mediante estímulos farmacológicos y en pacientes alérgicos, la exposición a estos alergenos durante el ejercicio o fuera de él, incluirá la liberación de mediadores que agravan el proceso. Los mediadores de los



mastocitos como la histamina y la triptasa se liberan a la vía aérea, intervienen los cisteinil leucotrienos, se descaman células epiteliales como respuesta a la deshidratación y finalmente los procesos de reparación frente al daño producido aumentan la hiperreactividad bronquial.<sup>(49),(55)</sup>

#### **4.9. CLINICA DEL BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO**

Como hemos comentado ya los síntomas más frecuentes descritos son la tos, respiración sibilante, dificultad respiratoria, dolor torácico o nada. La mayoría de los niños presentan sibilancias con marcada dificultad respiratoria o dolor torácico subesternal tras unos minutos de terminar el ejercicio físico. En la mayoría de los casos los síntomas remiten espontáneamente a los pocos minutos.

#### **4.10. DIAGNOSTICO DE ASMA BRONQUIAL**

El diagnóstico funcional del asma en los niños en general no es fácil. Por un lado, la mayoría de los niños padece un asma leve intermitente con largos periodos asintomáticos, y por otro, dado que el diagnóstico se basa en las pruebas de función pulmonar su capacidad de colaboración resulta fundamental.

**En niños por encima de los 6 años**, colaboradores, el diagnóstico funcional es equiparable al del adulto y se basa en el estudio de la función pulmonar.



- Prueba broncodilatadora:  $\uparrow$  FEV<sub>1</sub>  $\geq$  9-12%
- Variabilidad del PEF  $\geq$ 20%
- Provocación con metacolina  $\downarrow$  FEV<sub>1</sub>  $\geq$  20%
- Prueba de esfuerzo  $\downarrow$  FEV<sub>1</sub>  $\geq$  15%
- Provocación con suero salino hipertónico  $\downarrow$  FEV<sub>1</sub>  $\geq$  15%

**La espirometría forzada y prueba broncodilatadora** permiten estudiar la limitación al flujo aéreo y su reversibilidad. Al igual que para los adultos, se acepta como criterio de reversibilidad positivo un aumento del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  9% sobre el valor de referencia<sup>(56)</sup> o un FEV<sub>1</sub> > 12% sobre el valor inicial.<sup>(57),(58)</sup> En niños se puede admitir como positivo un aumento del FEV<sub>1</sub> >9% sobre el valor inicial o el de referencia.<sup>(59)</sup> Sólo el 15% de los niños entre 5 y 19 años realizan una espirometría según las normas ATS/ERS/SEPAR que exigen un tiempo de espiración forzada superior a 6 segundos.<sup>(60)</sup> Trabajos bien diseñados demuestran que, a partir de 2 segundos de tiempo de espiración forzada, más del 90% de los niños han realizado un esfuerzo máximo.<sup>(60),(61)</sup> Bastaría con que, independientemente del tiempo de espiración forzada, la curva flujo/volumen no muestre una terminación brusca, o que la curva volumen/tiempo muestre una meseta, aunque sea corta. Cuando se estudia la *hiperrespuesta bronquial*, se admiten como positivos o significativos una prueba de ejercicio<sup>(62)</sup> y una prueba de provocación con suero salino hipertónico con un descenso del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  15%, y una prueba de metacolina con una caída del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  20%.<sup>(7)</sup>



El pico de flujo espiratorio máximo (PEF) puede apoyar el diagnóstico de asma cuando, tras la inhalación de un broncodilatador, el PEF es  $\geq 15\%$  sobre el valor inicial, cuando la variabilidad diurna del PEF es  $\geq 20\%$  o cuando, tras la prueba de provocación mediante el ejercicio, la caída del PEF es  $\geq 18.5\%$  sobre el valor inicial.<sup>(63)</sup> No obstante, es importante resaltar que la mayoría de los consensos recomienda la utilización de la espirometría como técnica diagnóstica de asma, en lugar de la medición del PEF.

**En niños menores de 6 años** el diagnóstico de asma es clínico y por exclusión, tras un diagnóstico diferencial amplio y complejo. Sin embargo, el estudio de la función pulmonar a estas edades se practica cada vez con mayor frecuencia. Las técnicas habitualmente utilizadas son Pletismografía corporal, Oscilometría por impulsos, Resistencias por oclusión, Compresión rápida toracoabdominal con o sin previa hiperinsuflación.

#### **4.11. DIAGNÓSTICO DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR EJERCICIO**

El diagnóstico se puede hacer ante el reconocimiento de los síntomas o la sospecha de su existencia en la historia clínica. Para la confirmación del diagnóstico debemos recurrir a las pruebas de provocación con ejercicio físico al adaptarse mejor a los patrones de vida del niño que sufre la enfermedad.



## **PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CON EJERCICIO FÍSICO**

La realización de la prueba de ejercicio dependerá de la indicación para la que ha sido prescrita, guardando siempre una serie de normas elementales para que sea objetivable y evitar poner en peligro el bienestar del paciente.

La prueba de ejercicio comprende tres elementos fundamentales: El ergómetro, el protocolo de realización del ejercicio físico y la valoración de los datos obtenidos.

**El ergómetro** que se utiliza en niños es, habitualmente, el tapiz rodante. En estudios realizados por nosotros hemos establecido la similitud de resultados para el tapiz rodante y la carrera libre cuando se realizan las pruebas en condiciones similares de esfuerzo, temperatura y humedad.<sup>(8)</sup>

**Existen varios protocolos** para la realización de la prueba de ejercicio en niños, escoger uno u otro depende del tipo de estudio a realizar y de las limitaciones del paciente. Se pueden subdividir en aquellos en que se espera obtener del paciente su máximo nivel aeróbico y otros en que se obtiene un nivel submáximo. Para la determinación del broncoespasmo inducido por ejercicio en niños se realiza un protocolo denominado de Nivel Simple con ajuste individual, la duración de la prueba es de seis a veinte minutos y la intensidad del esfuerzo alcanzado submaximal, valorado mediante la frecuencia cardíaca. Esta no puede ser determinada de forma inicial



por lo que el investigador comienza la prueba con una intensidad aproximada y hace ajustes en los dos primeros minutos mediante la respuesta de la frecuencia cardiaca hasta alcanzar la frecuencia cardiaca submaximal, establecida en la actualidad en un valor calculado al restar a 220 la edad de la persona que realiza la prueba.<sup>(64)</sup>

### ***Parámetros cardiacos a valorar durante la prueba de ejercicio físico.***

#### **Frecuencia cardiaca.**

Se calcula mediante el E.C.G. si estamos realizándolo o con telemetría que es la forma habitual.

#### **E.C.G.**

Los cambios comúnmente detectados en niños durante la realización del esfuerzo son las disrritmias ventriculares, depresión del segmento ST y bloqueo aurículo ventricular.<sup>(65)</sup>

### ***Contraindicaciones de la prueba de esfuerzo.***

Se tienen amplios datos epidemiológicos sobre las complicaciones durante la prueba de provocación por el ejercicio, aunque el riesgo parece ser extremadamente bajo. No obstante debemos de guardar siempre ciertas precauciones. Así estará



contraindicada la prueba en:

Niños con fiebre.

Enfermedad inflamatoria cardíaca aguda. (Pericarditis, miocarditis, carditis reumática)

Insuficiencia cardíaca incontrolada.

Niños asmáticos con disnea en reposo o que el FEV<sub>1</sub> o PEF están por debajo del 60% del valor predicho por la talla.

Enfermedad renal aguda.

Hepatitis aguda, de menos de tres meses de comienzo.

Diabéticos insulino-dependientes que no se pusieron la dosis de insulina prescrita o que están en cetoacidosis.

Niños que toman medicamentos cuya sobredosis afecta la respuesta cardiorrespiratoria al ejercicio. (Toxicidad por digital o quinidina, salicilismo, antidepresivos,...)

***Criterios para finalizar la prueba de ejercicio en pediatría.***

Suspenderemos la prueba ante la presencia de cualquier alteración en alguno de los siguientes parámetros: <sup>(62),(66)</sup>



### **Clínicos.**

- A) Síntomas: Dolor torácico, fuerte dolor de cabeza, náusea, mareos, escalofríos, disnea.
- B) Signos: Palidez, viscosidad de piel, desorientación.

### **Electrocardiográficos.**

- A) Taquicardia ventricular.
- B) Taquicardia supraventricular.
- C) Depresión del segmento ST o elevación de más de 3mm.
- D) Bloqueo intracardiaco, ocasionado por el ejercicio.
- E) Contracción ventricular prematura con aumento de la frecuencia.

### **Tensión arterial.**

- A) Excesivo nivel. Sistólica > 240 mmHg o Diastólica > 120 mmHg
- B) Progresiva caída en la presión arterial sistólica.

### **Material de emergencia.**

Basado en la normativa de la American Heart Association.<sup>(62),(67)</sup>  
En la guía para la valoración de los cambios inducidos por el ejercicio en asmáticos, aconseja disponer del siguiente material de emergencia



al realizar una prueba de esfuerzo.

#### Equipo.

- Electrocardiógrafo con monitor y desfibrilador.
- Respirador de presión positiva intermitente.
- Cánulas para traqueotomía.
- Máscaras para oxigenación.
- Esfingomanómetro.
- Estetoscopio.
- Bandeja con material de corte estéril.
- Jeringas y agujas.
- Sistema para canalización intravenosa.
- Pie para mantenimiento de goteros.
- Esparadrapo adhesivo.
- Laringoscopio.

#### Medicación.

- Adrenalina.
- Atropina.
- Metilprednisona y Actocortina.
- Aminofilina i.v..
- Oxígeno.
- Lidocaina, Procainamida, Propanolol, Digoxina, Calcio.
- Bicarbonato Sódico.
- Dextrosa 5%. Suero Salino.



### ***Prueba de broncoprovocación con ejercicio en niños.***

El grado de broncoconstricción después del ejercicio depende de la naturaleza del ejercicio y más específicamente, depende sobre todo del tipo, intensidad y duración del mismo.

#### **Tipo de ejercicio.**

Se conoce que actividades como correr, saltar o el ciclismo, producen más síntomas que la natación. Numerosos trabajos han confirmado que la natación es el deporte menos asmogénico.<sup>(68),(69)</sup> El deporte más asmogénico parece ser la carrera,<sup>(8)</sup> libre o en tapiz, produciendo broncoconstricción más duradera que la marcha o el ciclismo.<sup>(70),(71),(72)</sup>

La extensión del broncoespasmo inducido por ejercicio depende del grado de enfriamiento de las vías aéreas, el cual está en función de la ventilación pulmonar y de las condiciones climáticas. Algunos estudios han demostrado que cuando la ventilación pulmonar, la temperatura del aire y la humedad eran iguales, la marcha, el tapiz rodante, la carrera libre y el ciclismo producían el mismo grado de broncoconstricción.<sup>(73)</sup> Al igual que el broncoespasmo inducido por ejercicio puede prevenirse inhalando vapor de agua a 37°C, efecto que es independiente de cualquier acción broncodilatadora, pudiéndose relacionar con la inhibición de la pérdida de agua y posiblemente de calor durante el ejercicio.<sup>(74)</sup>



### **Intensidad del ejercicio.**

El grado de broncoespasmo inducido por ejercicio se relaciona con la intensidad del ejercicio corriendo<sup>(67),(75)</sup> o en bicicleta.<sup>(76)</sup>

Como regla general, ejercicios intensos producen mayor broncoconstricción que ejercicios ligeros. La duración de 6-8 minutos del ejercicio provoca un trabajo aeróbico maximal del 70-80% que se correlaciona con una frecuencia cardiaca de 160-180 latidos/minuto y tiene el máximo poder asmogénico. <sup>(67),(62),(77)</sup>

### **Duración del ejercicio.**

El grado de AIE se relaciona con la duración del ejercicio. Cuando el ejercicio dura de 6 a 8 minutos tiene el máximo poder asmogénico, mayor que si el ejercicio es más o menos prolongado. Este hecho es importante clínicamente ya que asmáticos que realizan ejercicio prolongado pueden sufrir asma inducido con ejercicio y recuperarse durante la actividad. Este hecho se ha descrito como correr “a través” de su asma.

### **Tiempo desde el ejercicio previo.**

Un paciente asmático que responde al ejercicio con broncoconstricción puede presentar una reacción más pequeña, o no presentarla, en otro ejercicio subsiguiente. Se dice que tales



pacientes tienen un “período refractario” que puede durar hasta aproximadamente dos horas tras la realización del ejercicio previo.

Este período se podría explicar por la depleción de los mediadores tras la sensibilización de los mastocitos con el estímulo provocado por el ejercicio. También explicaría el fenómeno de “correr a través del asma” en el que los mediadores se deplecionarían en los primeros minutos del ejercicio.<sup>(55)</sup>

### ***Condiciones climáticas y asma.***

El niño asmático puede responder de distinta forma al AIE según los días. Una posible causa de esta inconsistencia podría ser el cambio en las condiciones climáticas. Estudios epidemiológicos han demostrado una mayor incidencia de crisis asmáticas en los días fríos, especialmente durante el invierno.<sup>(78)</sup> Experimentos controlados muestran que en asmáticos, pero no en individuos sanos, la exposición al frío<sup>(79)</sup> o la inhalación de aire frío<sup>(80)</sup> induce un incremento de la resistencia de las vías aéreas y una caída del FEV<sub>1</sub>. Por contraste la inhalación de aire saturado de agua a 37°C puede prevenir la broncoconstricción.<sup>(74)</sup>

La temperatura y la humedad del aire intervienen en la broncoconstricción con ejercicio de la siguiente forma:

- A temperatura neutra (23-25°C) el aire seco inspirado es más asmogénico que el aire húmedo.<sup>(81)</sup>



- El aire frío es más asmogénico que el aire a temperatura neutra.<sup>(82)</sup>
- Aire seco y templado (30°C) puede proteger parcialmente del broncoespasmo inducido por ejercicio.<sup>(83)</sup>
- Aire saturado de agua a 37°C produce una protección completa contra el broncoespasmo inducido por ejercicio. <sup>(83)</sup>

De todos estos datos, podemos resumir que, para realización de la prueba de esfuerzo, habrá que tener muy en cuenta las condiciones climáticas en que se realiza, ante la mayor susceptibilidad de los niños asmáticos para manifestarla durante los días fríos.

### ***Indicaciones de la prueba de esfuerzo en niños asmáticos.***

**Como instrumento diagnóstico** está indicado en aquellos pacientes que tienen una historia clínica y una exploración física sugestivas de asma. En los pacientes diagnosticados de asma la prueba de provocación con ejercicio es positiva en el 75% de los casos al correr una sola vez por un tapiz rodante.<sup>(84)</sup>

### **Valoración a largo plazo de la gravedad de la enfermedad.**

Se demostró que resultaba adecuada para separar a los pacientes que padecían un asma episódica leve, que sólo necesitan broncodilatadores a demanda, de los pacientes con un asma crónica, que necesitan tratamiento diario.<sup>(85)</sup>



**Valoración de la respuesta a fármacos.** Puesto que la mayoría de los medicamentos que son útiles en el tratamiento del asma, lo son también para prevenir broncoespasmo inducido con ejercicio, se ha utilizado la prueba de provocación con ejercicio en el estudio de nuevos fármacos para el asma.<sup>(62)</sup> En un determinado paciente, la provocación con ejercicio puede ser útil para predecir el grado de protección que el fármaco le proporciona contra manifestaciones clínicas del broncoespasmo inducido con ejercicio, la duración de la protección se puede estudiar repitiendo el ejercicio cada dos horas tras una dosis matutina del medicamento.<sup>(86)</sup>

**Utilización de las pruebas de provocación en investigación.** Se ha utilizado en el estudio epidemiológico de la hiperreactividad bronquial, en niños con sibilancias y en sus familias. Estos estudios mostraron hiperreactividad en un tercio de los sujetos clínicamente sanos, familiares en primer grado de los niños con asma,<sup>(87)</sup> resulta útil para el estudio de la hiperreactividad bronquial en el asma.

Así mismo se ha utilizado el estudio del broncoespasmo inducido por ejercicio para comparar la hiperreactividad bronquial inespecífica en la respuesta ante otros estímulos como la histamina o metacolina.<sup>(88)</sup>

***Valoración de los cambios ocasionados con la prueba de broncoprovocación con ejercicio en niños.***

Existen dos consideraciones importantes antes de valorar los



cambios ocasionados con la prueba del ejercicio en los niños:

- Asegurar que la prueba no produce detrimento en la salud del niño.
- Optimizar la provocación tal que se obtenga la máxima respuesta bronquial.

### **Antes de realizar la prueba.**

Obtener la historia médica, haciendo hincapié en el sistema cardiopulmonar, en la actividad habitual y en el ejercicio.

Examen físico con énfasis en el sistema cardiopulmonar.

Definir el fundamento para la prueba de ejercicio de cada paciente.

Para aliviar la probable preocupación ante la prueba, explicar al paciente y a los padres el propósito y la forma de realizarla.

Obtener la función pulmonar basal. Se puede obtener con un medidor de pico flujo o, es preferible, con un espirómetro.

No está indicado realizar la prueba si en el estudio de la función pulmonar basal el FEV<sub>1</sub> está por debajo del 60 % del valor esperado o si el niño está disneico en reposo.<sup>(62)</sup>



### **Supresión de la medicación.**

La técnica se ha descrito con detalle en las recomendaciones de la Academia Americana de Alergia. No deben administrarse fármacos que prevengan el broncoespasmo inducido por ejercicio. El cromoglicato y los agentes anticolinérgicos deben suspenderse ocho horas antes de la prueba, los agentes adrenérgicos y los preparados de teofilinas de acción corta doce horas antes y las teofilinas de acción prolongada cuarenta y ocho horas antes. Los corticoides inhalados no debe administrarse desde las doce horas anteriores y la dosis debe ser estable desde al menos un mes antes.

### ***Protocolo de ejercicio como estímulo en la broncoprovocación***

El ejercicio debe de tener una intensidad tal, que se alcance el 80-90% de la frecuencia cardiaca máxima. (Entre 170-180 latidos/minuto) para niños y adolescentes.

Cuando a un niño se le hace la prueba por primera vez, el nivel de carga a que hay que someterlo para alcanzar dichas frecuencias cardíacas nos es desconocido por lo que se seleccionará un nivel inicial y de acuerdo a los cambios en la frecuencia cardiaca, se irá modificando la carga cada 2 -3 minutos hasta obtener la frecuencia



cardiaca deseada. Para que la prueba sea válida, debe de mantener la carga seleccionada al menos durante cinco minutos. La frecuencia cardiaca debe ser monitorizada periódicamente con Telémetro o cardiotacómetro, aunque la primera es preferible para poder detectar disrritmias u otros problemas electrocardiográficos.

Se utiliza habitualmente la cinta sin fin, aunque puede ser utilizado también el cicloergómetro o el escalón. La cinta tiene como ventaja que los niños pueden dominar la técnica y mantener el esfuerzo mejor que con los otros ergómetros.<sup>(8)</sup> Algunos autores abogan por la carrera libre, ya sea en gimnasio o en el exterior o subir y bajar un tramo de escaleras.<sup>(19)</sup> A pesar de que estos son asmogénicos, no pueden ser suficientemente estandarizados y son menos recomendables.<sup>(62)</sup>

**En la estandarización de la prueba son imprescindibles guardar los siguientes criterios:<sup>(62)</sup>**

- No haber hecho ejercicio de 4 horas antes de la prueba.
- Las condiciones climáticas, sobre todo la humedad, deben ser estables.
- Cuando se repite una prueba, no debe existir entre ambos menos de un día, ni más de una semana, pues se produciría una variabilidad alta en los resultados.
- Debe ejecutarse en el mismo tramo horario para minimizar las variaciones.





respiración basal.

- Capacidad pulmonar total. (TLC) Volumen contenido en los pulmones después de una inspiración forzada.
- Volumen residual. (RV) Volumen contenido en los pulmones después de una espiración forzada.
- Volumen de reserva inspiratoria. (IRV) Volumen máximo que puede ser inspirado a partir de una inspiración normal.
- Volumen de reserva espiratorio. (ERV) Volumen máximo que se puede espirar a partir de una espiración normal.
- Capacidad residual funcional. (FRC) Volumen contenido en los pulmones al final de una espiración normal. Equivale a la suma del volumen de reserva espiratorio y del volumen residual.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. (FEV<sub>1</sub>) Volumen máximo espirado durante el primer segundo después de su comienzo, en el curso de una espiración forzada iniciada a nivel de capacidad pulmonar total.
- Pico de flujo espiratorio. (PEF) El pico de máximo flujo obtenido en el transcurso de una capacidad vital forzada.
- Máximo flujo espiratorio al 25%. (MEF<sub>25</sub>) Flujo alcanzado cuando se lleva espirado un 25% de la FVC.
- Máximo flujo espiratorio al 50%. (MEF<sub>50</sub>) Flujo alcanzado en la mitad de la espiración de una FVC.
- Máximo flujo espiratorio al 75%. (MEF<sub>75</sub>) Flujo alcanzado cuando se lleva espirado el 75% de la FVC.
- Flujo espiratorio forzado 25 a 75%. (FEF<sub>25-75</sub>) Flujo medio alcanzado en el tramo de curva comprendido entre el 25% y el 75% de la FVC.



- Flujo espiratorio forzado 75 a 85%. (FEF<sub>75-85</sub>) Flujo medio alcanzado en el tramo de curva comprendido entre el 75% y el 85% de la FVC.
- Máximo flujo inspiratorio al 50%. (MIF<sub>50</sub>) Flujo medio alcanzado en la mitad de una inspiración en el transcurso de una maniobra de capacidad inspiratoria forzada.

También se puede realizar la espirometría estática, simple o lenta (actualmente menos usada), que se efectúa realizando un máximo esfuerzo espiratorio desde la capacidad pulmonar total, pero sin limitación en la velocidad. Permite valorar los volúmenes estáticos pulmonares y sus subdivisiones, a excepción del volumen residual, que es la cantidad de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima que no se puede expulsar y para cuya medición se necesitan técnicas más sofisticadas. Los parámetros que aportan la información esencial para el uso clínico de la espirometría forzada son la FVC, el FEV<sub>1</sub> y el cociente porcentual FEV<sub>1</sub>/FVC. Otros parámetros como el PEF, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, FEF<sub>75-85</sub>, muestran los flujos pulmonares en diversos momentos de la capacidad vital, lo que permite un más completo estudio de la curva de capacidad vital forzada.

En ciertas patologías, como en la obstrucción de las vías respiratorias altas, tiene interés el estudio de la curva de inspiración forzada. La espirometría, aunque sencilla de realizar, exige una serie de condiciones mínimas para garantizar la representatividad de los parámetros obtenidos del paciente:



- Adiestramiento del personal clínico que realiza la prueba.
- Adiestramiento del enfermo según su capacidad.
- El paciente debe estar sentado y erecto, sin cruzar las piernas. Sin faja ni cinturón que le opriman.
- Con pinzas nasales.
- Con boquillas no deformables.
- Se realizarán un mínimo de tres maniobras satisfactorias y un máximo de ocho.

El incumplimiento de cualquiera de estos requisitos puede hacer que los resultados obtenidos no aporten información útil alguna o, lo que es peor, que den una información errónea.

## **INTERPRETACION CLINICA DE LA ESPIROMETRIA FORZADA<sup>(89),(57),(62)</sup>**

**El análisis de los parámetros espirométricos tiene fundamentalmente dos objetivos:**

- Clasificar la alteración ventilatoria.
- Cuantificar el grado de alteración funcional.

La espirometría forzada permite distinguir alteraciones ventilatorias de tipo obstructivo y restrictivo.



### ***Alteraciones ventilatorias de tipo obstructivo:***

Son aquellas en que se observa una disminución del flujo espiratorio, es decir, cuando está disminuida la velocidad con que se vacía el pulmón. Se manifiesta por una disminución marcada del FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC, permaneciendo la FVC normal o ligeramente disminuida.

Las alteraciones de tipo obstructivo se dan en aquellas patologías que cursan con un aumento de la resistencia de la vía aérea y la pérdida de la elasticidad del parénquima pulmonar. Se encuentra una obstrucción espirométrica fundamentalmente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el asma bronquial.

### ***Alteraciones ventilatorias de tipo no obstructivo:***

También conocidas como alteraciones restrictivas y que cursan con una disminución del volumen pulmonar. Se manifiestan por una disminución marcada de la FVC, permaneciendo normal o aumentada la relación FEV<sub>1</sub>/FVC.

Las alteraciones no obstructivas o restrictivas se dan en enfermedades que cursan con disminución del volumen pulmonar o con afectación de la caja torácica. En este tipo de enfermedades, para su correcta evaluación y cuantificación hay que recurrir a técnicas más sofisticadas.



Hay procesos que pueden cursar con ambos tipos de alteraciones ventilatorias, disminución de volúmenes y disminución de flujos, siendo llamadas alteraciones ventilatorias de tipo mixto. También en ellas, para una más completa evaluación funcional, es necesario recurrir a técnicas más sofisticadas, pero la espirometría simple nos ofrece la posibilidad de detectar y cuantificar dicha alteración, así como efectuar el seguimiento de su evolución. La disminución de los flujos en la última parte de la curva de FVC, el  $MEF_{75}$ , y el  $FEF_{75-85}$  se da en los primeros estadios de la EPOC, indicando que el sujeto puede padecer lo que se conoce como enfermedad de la pequeña vía aérea. La relación entre flujos inspiratorios y espiratorios obtenidos en la curva flujo volumen, realizando una maniobra de inspiración y espiración forzada, puede ser de gran ayuda para el diagnóstico de la obstrucción de las vías respiratorias altas.

La cuantificación del grado de alteración ventilatoria se realiza por una normativa propuesta por el American College of Chest Physicians, calificando la alteración como ligera o leve cuando la FVC,  $FEV_1$  o ambos, expresados como porcentaje del valor teórico, están entre el 80 y el 65%, moderada entre el 64 y el 50%, severa entre el 49 y 35% y muy severa por debajo del 35% de sus respectivos valores teóricos.<sup>(62)</sup>



#### **4.13. INTERPRETACIÓN DE LA BRONCOCONSTRICCIÓN DESPUÉS DEL EJERCICIO**

Asumiendo que X es el valor antes del ejercicio de cualquier parámetro espirométrico e Y el valor en cada minuto después del ejercicio, el porcentaje de caída se calcula según la fórmula:

$$\text{Caída de parámetro espirométrico} = X - Y / Y \cdot 100$$

Otra forma de calcular la diferencia entre medidas se puede hacer en términos absolutos y no como porcentaje:

$$\text{Diferencia parámetro} = X - Y$$

El criterio para dar una prueba como positivo, es decir el paciente padece broncoespasmo inducido por ejercicio, no es uniforme, la mayoría de los estudios señalan este valor entre un 9 y 25% de caída del FEV<sub>1</sub> o del PEF.<sup>(10),(8),(90),(62),(91)</sup>

#### **4.14. PROTOCOLO PARA LA PRUEBA DE PROVOCACION CON EJERCICIO VALIDADO POR NUESTRO GRUPO DE TRABAJO**

Con todos estos datos nuestro grupo de trabajo, en broncoespasmo inducido por ejercicio, ha realizado un protocolo estandarizado para la realización de la prueba de provocación con ejercicio físico en tapiz rodante que se ha validado en numerosos trabajos<sup>(8)</sup> y que será el que se ponga en práctica, de forma



modificada, para el desarrollo de este estudio:<sup>(90)</sup>

Todas las pruebas se realizan en presencia de los padres de los niños que previamente han sido informados y deben dar su consentimiento.

Ningún niño debe haber estado ingresado, ni asistido a urgencias en el último mes. No debe presentar sintomatología en el momento de la prueba.

Capacidad Vital Forzada superior al 65% de la prevista.

Se les realiza una prueba de carrera libre en pabellón deportivo cubierto o tapiz rodante (modificando velocidad para alcanzar frecuencia cardiaca deseada y manteniendo constante la pendiente en un 5%) en laboratorio con el fin de mantener constantes las condiciones ambientales en que se lleven a cabo.

Temperatura en un intervalo de 18-22°C y la humedad relativa entre el 52-60% de agua, recogándose para cada prueba mediante Termómetro e Higrómetro y controlándola mediante aparato acondicionador eléctrico de aire.

Son monitorizados electrocardiográficamente todos los niños mediante radiotelémetro que permita realizar las funciones de desfibrilación-cardioversión y monitorización ECG.



Recogemos la frecuencia cardiaca que medimos a los niños en cada minuto, calculando posteriormente el porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima según la edad mediante la fórmula:  $220 - \text{edad del niño}$ . Una vez conseguida la frecuencia cardiaca por encima de 170 latidos por minuto se mantiene la carrera durante 6-8 minutos.

La función pulmonar se valora mediante el espirometría previa al ejercicio y tras el ejercicio a los 3, 5, 10, 15 y 20 minutos. Si tras este periodo de tiempo algún niño presenta una caída por debajo del 80% en el FEV<sub>1</sub> basal, se le administra un broncodilatador y se le vuelve a realizar una nueva espirometría a los 30 minutos. Opcionalmente se puede realizar determinaciones de pico de flujo espiratorio.

Valoramos el índice máximo de caída (IC) de cada uno de los parámetros, mediante la fórmula:  $\text{IC} = \frac{\text{Valor basal} - \text{Valor de máxima caída tras ejercicio}}{\text{Valor basal}} \cdot 100$ .

#### **4.15. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL ASMA BRONQUIAL EN EL NIÑO DE 6 A 14 AÑOS**

El tratamiento adecuado del niño asmático requiere un correcto diagnóstico y una clasificación correcta de su gravedad. Ambos puntos son especialmente conflictivos en el lactante y en el niño incapaz de realizar un estudio funcional adecuado. Las clasificaciones habituales<sup>(3)</sup> se han concebido pensando en el adulto y no se adaptan bien a las características del niño, lo cual las hace complejas y poco útiles en el ámbito pediátrico. Clasificaciones



realizadas para niños simplifican la cuestión.<sup>(92)</sup> Las propuestas efectuadas por distintas sociedades científicas de nuestro país se encuentran publicadas en la Guía española para el manejo del asma.<sup>(16)</sup>

Se consideran cuatro estadios: asma episódica ocasional, asma episódica frecuente, asma persistente moderada y asma persistente grave en función de la clínica y la espirometría o el Pico espiratorio de flujo máximo.

## **NIVELES DE GRAVEDAD CLÍNICA DEL ASMA EN EL NIÑO** <sup>(16)</sup>

### ***Episódica ocasional***

#### **Exacerbaciones**

Infrecuentes una cada 4 o 6 semanas

#### **Síntomas con ejercicio**

Sibilancias leves ocasionales tras ejercicio intenso

#### **Función pulmonar**

FEV<sub>1</sub> 80%. Variabilidad PEF <20%

### ***Episódica frecuente***

#### **Exacerbaciones**

Frecuentes más de una cada 4 o 6 semanas

#### **Síntomas con ejercicio**

Sibilancias más de una vez a la semana tras ejercicio moderado



### **Función pulmonar**

FEV<sub>1</sub> 80%. Variabilidad PEF menor al 20%. Prueba de ejercicio positiva.

### ***Persistente moderada***

#### **Exacerbaciones**

Frecuente. Síntomas frecuentes intercrisis que afectan la actividad normal diaria y el sueño

#### **Síntomas con ejercicio**

Sibilancias más de una vez a la semana tras ejercicio mínimo

#### **Función pulmonar**

FEV<sub>1</sub> >70-80%. Variabilidad PEF entre el 21 y 30%

### ***Persistente grave***

#### **Exacerbaciones**

Frecuentes. Síntomas continuos. Ritmo de actividad habitual y sueño muy alterados.

#### **Síntomas con ejercicio**

Sibilancias frecuentes ante esfuerzo mínimo.

#### **Función pulmonar**

FEV<sub>1</sub> < 70%. Variabilidad del PEF mayor al 30%.



#### **4.16. TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL EN EL NIÑO**

##### **Objetivos del tratamiento.**

El primer objetivo del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad. Dicho control tiene que alcanzarse lo antes posible y debe permitir, tanto al adulto como al niño, realizar todas las actividades cotidianas sin limitaciones, incluyendo las deportivas. Otros objetivos son prevenir la aparición de obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad por asma. Para conseguir estos objetivos, se debe seguir una estrategia global e individualizada a largo plazo, basada en un tratamiento farmacológico óptimo ajustado con arreglo a la gravedad del asma, con el menor número de medicamentos y la menor dosis posible, junto con medidas de supervisión, de control ambiental y de educación del paciente y de su familia.<sup>(93)</sup>

##### **Criterios de control del asma.**

El control del asma puede lograrse en la mayoría de los pacientes, y podría establecerse tras alcanzar los siguientes criterios: ausencia o mínimos síntomas crónicos (diurnos, nocturnos y con esfuerzo); ausencia de limitación a la actividad habitual (física, laboral, escolar y social); ausentes o mínimas exacerbaciones, sin necesidad de visitas de urgencia o ingresos hospitalarios; función pulmonar normal ( $FEV_1$  o PEF  $>80\%$  y/o variabilidad del PEF  $<20\%$ ); ausencia o mínimo uso de medicación de rescate (agonistas



adrenérgicos-beta); ausentes o mínimos efectos adversos ocasionados por los fármacos. Es necesaria una evaluación periódica del paciente para determinar si se cumplen dichos criterios.

### **Preguntas recomendadas para establecer el grado de control del asma.**

- ¿Ha tenido síntomas durante el día o la noche?
- ¿Ha tenido crisis, acudido a urgencias o ingresado en el hospital?
- ¿Ha precisado más medicación de la que tiene prescrita?
- ¿Ha disminuido o abandonado su actividad habitual (física, laboral, escolar y social)?
- ¿Ha disminuido su PEF?
- ¿Ha tenido algún problema por causa de la medicación?

En función de la anterior clasificación clínica se puede establecer el siguiente plan de tratamiento farmacológico de mantenimiento:<sup>(94),(95)</sup>

### **Tratamiento farmacológico de mantenimiento en el asma del niño, según el nivel de gravedad clínica.**

En todos los niveles se añadirá, como medicación de rescate administrada a demanda, un  $\beta_2$  agonista de corta duración. (Salbutamol, terbutalina)



### ***Episódica ocasional.***

#### 1.- $\beta_2$ Agonista de corta duración inhalado a demanda.

Se administrará un  $\beta_2$  agonista de acción rápida por vía inhalada, a demanda, es decir, sólo en caso de síntomas. El uso frecuente de  $\beta_2$  agonista de acción rápida en un niño obliga a revisar el nivel de gravedad y tratamiento de su enfermedad.<sup>(94)</sup> Respecto a la eficacia terapéutica, no existen diferencias entre nebulizadores o inhaladores con cámara de inhalación, si se usan correctamente.<sup>(16)</sup>

### ***Episódica frecuente.***

- 1.- Glucocorticoide inhalado. (< 200  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) Budesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida).
- 2.- Considerar en algunos casos, cambiar por antagonista de los receptores de leucotrienos. Montelukast.

El fármaco de elección es el glucocorticoide inhalado, en dosis inferiores a los 200  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida o equivalente. Puede considerarse el empleo de antagonistas de los receptores de los leucotrienos en lugar de glucocorticoide inhalado, cuando éstos, por alguna razón, no puedan administrarse (incumplimiento terapéutico, técnica de inhalación defectuosa, efectos secundarios en la vía aérea superior) o en enfermos con marcado componente de asma al ejercicio. Se empleará un  $\beta_2$  agonista de acción rápida inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate.



### ***Persistente moderada.***

- 1.- Glucocorticoide inhalado (200-400  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) junto con  $\beta_2$  Agonista de larga duración inhalado. Salmeterol, formoterol.
- 2.- Considerar en algunos casos añadir antagonista de los receptores de leucotrienos. Montelukast. (Para disminuir la cantidad de glucocorticoide inhalado)

La primera elección es el glucocorticoide inhalado en dosis medias de 200-400  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida o equivalente, solo o combinado con un agonista adrenérgico-beta de acción larga dos veces al día. Los agonistas adrenérgicos-beta de acción larga deben considerarse una alternativa al aumento de dosis de esteroides y deberían usarse como terapia acompañante en dosis moderadas y altas de esteroides en el control de los síntomas persistentes de asma.<sup>(96)</sup> Puede considerarse la adición de un antagonista de los receptores de los leucotrienos para no incrementar la dosis de glucocorticoide inhalado si existe un control insuficiente de la enfermedad.<sup>(97)</sup> Como siempre, se empleará un agonista adrenérgico-beta de acción rápida inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate.



### ***Persistente grave.***

- 1.- Glucocorticoide inhalado (400-800  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) junto con  $\beta_2$  agonista de larga duración inhalado
- 2.- A considerar en algunos casos añadir:
  - Antagonista de los receptores de leucotrienos (sí ausencia de respuesta al tratamiento anterior y para disminuir la cantidad de glucocorticoide inhalado).
  - Teofilina de liberación retardada (sí ausencia de respuesta al tratamiento anterior)
- 3.- Añadir glucocorticoide oral (<10 mg/día Prednisona, metilprednisolona, deflazacort), si control clínico insuficiente, valorando riesgo-beneficio)

Se utilizarán dosis elevadas de glucocorticoide inhalado, entre 400 y 800  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida o equivalente, junto con un agonista adrenérgico-beta de acción larga. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos o la teofilina de liberación retardada pueden añadirse a los fármacos previos si no existe un buen control. Si el paciente persiste insuficientemente controlado y antes de iniciar tratamiento con glucocorticoide sistémico, debe considerarse su reevaluación por un especialista. En estos casos, y en niños de 5-12 años, no se deberían sobrepasar los 10 mg/día de glucocorticoides orales. Se emplearán los agonistas adrenérgico-beta de acción rápida inhalados administrados a demanda, como medicación de rescate.



## **¿Cómo prevenir o evitar, en el niño, el broncoespasmo inducido por ejercicio según la clasificación clínica del asma?.**

### ***Episódica ocasional.***

#### *Síntomas con ejercicio*

Sibilancias leves ocasionales tras ejercicio intenso

$\beta_2$  agonista de corta duración inhalado a demanda.

### ***Episódica frecuente.***

#### *Síntomas con ejercicio*

Sibilancias más de una vez a la semana tras ejercicio moderado

Glucocorticoide inhalado. (<200  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) Budesonida, beclometasona, fluticasona (mitad de las dosis de budesonida).

En enfermos con marcado componente de asma al ejercicio cambiar por antagonista de los receptores de leucotrienos. Montelukast. (Para algunos consensos primera opción)

Se empleará un  $\beta_2$  agonista de acción rápida inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate.



### ***Persistente moderada.***

#### *Síntomas con ejercicio*

Sibilancias más de una vez a la semana tras ejercicio mínimo

Glucocorticoide inhalado (200-400  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) junto con  $\beta_2$   
Agonista de larga duración inhalado. Salmeterol, formoterol.

Considerar en algunos casos añadir antagonista de los  
receptores de leucotrienos. Montelukast. (Para disminuir la  
cantidad de glucocorticoide inhalado)

Se empleará un agonista adrenérgico-beta de acción rápida  
inhalado administrado a demanda, como medicación de  
rescate.

### ***Persistente grave.***

#### *Síntomas con ejercicio*

Sibilancias frecuentes ante esfuerzo mínimo.

Glucocorticoide inhalado (400-800  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) junto con  $\beta_2$   
Agonista de larga duración inhalado

A considerar en algunos casos añadir:



- Antagonista de los receptores de leucotrienos (sí ausencia de respuesta al tratamiento anterior y para disminuir la cantidad de glucocorticoide inhalado).

- Teofilina de liberación retardada (sí ausencia de respuesta al tratamiento anterior)

Añadir glucocorticoide oral (<10 mg/día Prednisona, metilprednisolona, deflazacort), si control clínico insuficiente, valorando riesgo-beneficio)

Se empleará un agonista adrenérgico-beta de acción rápida inhalado administrado a demanda, como medicación de rescate.

### **¿Como tratar el broncoespasmo inducido por ejercicio en el niño?.**

La presencia de asma inducida con ejercicio, en un sujeto asmático, sugiere falta de control de la inflamación bronquial. Se plantean dos situaciones diferentes en las que se presenta el asma inducido con ejercicio como un estímulo aislado en un sujeto asintomático o como uno de los múltiples estímulos desencadenantes de crisis de broncoespasmo en un sujeto asmático. Sea cual sea el caso, el objetivo principal del tratamiento es la profilaxis. El uso de medidas preventivas adecuadas junto con el empleo de fármacos previos al ejercicio y el entrenamiento permiten a los sujetos que padecen asma inducido con ejercicio alcanzar un



nivel deportivo similar o superior al de los deportistas o sujetos que no padecen la enfermedad.

## **Medidas no farmacológicas**

### ***Entrenamiento y calentamiento.***

Cuando se evalúan al mismo tiempo asmáticos bien controlados y niños sin asma, ambos responden al ejercicio de la misma manera desde un punto de vista fisiopatológico. Con un entrenamiento apropiado y medicación, los atletas con asma leve y moderada pueden participar con éxito en el ámbito de alta competición.<sup>(98)</sup> El entrenamiento reduce la necesidad de medicación, el absentismo escolar, laboral y la sensación disneica, entre otros motivos, por el fortalecimiento de la musculatura torácica.<sup>(99)</sup> A pesar de estos aparentes beneficios no se ha podido demostrar un efecto claramente beneficioso a largo plazo sobre la intensidad del asma inducido con ejercicio, ni una mejora de la función pulmonar.<sup>(100)</sup>

El ejercicio es el único desencadenante de asma que induce tolerancia. Tras la caída inicial del FEV<sub>1</sub> se produce un período refractario, en el 50% de los casos, que protege frente al ejercicio que se realiza en las siguientes 2-3 horas. Este período refractario no depende de la intensidad del descenso del FEV<sub>1</sub> tras el primer esfuerzo.<sup>(101)</sup> Para conseguir esta respuesta es necesario realizar ejercicio durante 10-15 minutos al 60% de la máxima frecuencia



cardiaca calculada. Una vez alcanzado el objetivo, la protección se mantiene durante unos 40 minutos por lo que es necesario iniciar el esfuerzo en ese período de tiempo.

### ***Factores ambientales.***

Se debe evitar la exposición a agentes irritantes y a alérgenos relevantes en el sujeto alérgico. Se puede modificar la intensidad del asma inducido con ejercicio controlando la humedad y temperatura del aire inspirado.<sup>(102)</sup>

### **Tratamiento farmacológico**

Algunos autores han sugerido que la respuesta que se consigue con el empleo de fármacos en el asma inducido con ejercicio es un parámetro que indica el beneficio terapéutico de un determinado fármaco en sujetos con asma leve o moderada.<sup>(103)</sup>

### ***Fármacos $\beta$ 2-adrenérgicos de acción corta.***

El salbutamol a la dosis de 200 mg, y la terbutalina a la dosis de 500 mg, son inhibidores potentes del asma inducido con ejercicio, pudiendo administrarse por medio de dispositivos en polvo seco o mediante cámaras espaciadoras.<sup>(104)</sup> Son eficaces en un 80-90% de los casos. Se administra 45 minutos antes del ejercicio, su acción aparece en los 5-15 minutos siguientes y el momento de máxima broncodilatación se observa durante la primera hora. Su



principal problema es la corta duración de la acción pues se mantiene durante unas 2-5 horas. Por esa razón, en caso de ejercicio más prolongado, se requerirán dosis adicionales del fármaco.<sup>(105)</sup>

La legislación actual dispone que para autorizar el uso de este tipo de fármacos es preciso haber demostrado previamente la presencia de asma inducido con ejercicio en el deportista. Esta limitación se basa en el posible efecto de los fármacos  $\beta$ 2-adrenérgicos sobre el rendimiento físico y su potencial dopante. No se ha demostrado efecto alguno del salbutamol inhalado sobre el rendimiento físico empleando dosis hasta cuatro veces superiores a las recomendadas.<sup>(105;106)</sup> Aunque otros autores han pretendido demostrar que tal efecto existe, el incremento del rendimiento conseguido fue inferior al 2%.<sup>(106)</sup>

### ***Cromoglicato disódico y nedocromil.***

El efecto protector de este grupo de fármacos es conocido desde hace años, aunque ya desde sus inicios se ha visto que este efecto es menor que en el caso de los  $\beta$ 2-adrenérgicos.<sup>(107)</sup> No parecen existir diferencias entre el efecto protector que se consigue con cualquiera de los dos fármacos (cromoglicato disódico o nedocromil).<sup>(108)</sup>

La dosis necesaria para inhibir el asma inducido con ejercicio es superior a la habitual para estos fármacos. En el caso del



cromoglicato disódico existe un efecto dosis-dependiente de forma que el efecto inhibidor aumenta a medida que lo hace la dosis inhalada, variando desde 2 a 40 mg.<sup>(109),(110)</sup>

Este efecto dosis-respuesta no se ve en el caso del nedocromil para el que 4 mg resulta suficiente para la mayoría de los individuos, pudiendo elevarse a 6 mg en caso de no obtener respuesta.<sup>(111)</sup>

El análisis de 20 ensayos de distribución aleatoria en el que se incluyó a un total de 280 individuos demuestra que 4 mg de nedocromil inhalado 15 a 60 minutos antes del ejercicio reduce significativamente la intensidad y duración del asma inducido con ejercicio en comparación con el placebo. Este efecto es más pronunciado en aquellos en los que la broncoconstricción es mayor con caídas del FEV<sub>1</sub> superiores al 30% tras el esfuerzo por lo que este fármaco resulta especialmente útil en aquellos casos difíciles de tratar.<sup>(112)</sup>

Su principal limitación es la duración del efecto protector, menor de dos horas y el sabor desagradable del nedocromil, que se trata de enmascarar mediante el empleo de saborizantes de menta.<sup>(113)</sup>

La combinación de cromonas y fármacos  $\beta$ 2-adrenérgicos puede resultar útil en aquellos casos en los que un fármaco solo no produzca suficiente protección.



### ***Fármacos $\beta$ 2-adrenérgicos de acción prolongada.***

El empleo del formoterol y el salmeterol, como sustitutos del salbutamol y la terbutalina, se está incrementando debido a su mayor duración de acción (8-10 horas tras la inhalación). Una dosis única de formoterol de 4,5 o 9 mg confiere la misma protección de 0,5 mg de terbutalina durante las primeras 4 horas pero, a partir de ese momento, el formoterol resulta mejor que terbutalina en la protección frente al asma inducido con ejercicio.<sup>(114)</sup> Algo similar ocurre con salmeterol, previene el asma inducido con ejercicio hasta 12 horas después de la inhalación en niños asmáticos. La principal limitación en el uso de estos fármacos es la inducción de taquifilaxia cuando se administra solo.<sup>(115)</sup> Por esta razón, el empleo de formoterol o de salmeterol para la prevención del asma inducido con ejercicio se debe recomendar a demanda y no de forma pautada al ser el efecto broncodilatador y protector del asma inducido con ejercicio mayor.<sup>(116)</sup> Debemos tener en cuenta que cada vez aparecen más evidencias sobre la necesidad de utilizarlos unidos a corticoide inhalado para mejorar su efectividad clínica, evitar la taquifilaxia y disminuir sus efectos indeseables.<sup>(117)</sup>

### ***Corticosteroides inhalados.***

El asma inducido con ejercicio es uno de los signos más precoces de asma y uno de los últimos en responder al tratamiento con corticosteroides inhalados. Aunque algunos sostienen que una



única dosis de fluticasona 50 mcg inhalada 4 horas antes del ejercicio es suficiente para proteger al 50% de los niños asmáticos,<sup>(118)</sup> la mayoría de los autores están de acuerdo en que es necesario un tratamiento más prolongado para reducir los síntomas asociados al esfuerzo.<sup>(119),(120)</sup> Los corticosteroides inhalados tienen la ventaja de que no inducen tolerancia, por lo que se pueden emplear durante prolongados períodos de tiempo y ayudan a prevenir el deterioro de la función pulmonar en las formas leves de la enfermedad. No se considera un tratamiento de elección para prevenir el asma inducido con ejercicio que sucede de forma ocasional, pero se ha de tener en cuenta en aquellos casos de exposición repetida a esfuerzo como tratamiento de fondo de la enfermedad.<sup>(121)</sup>

### ***Fármacos antileucotrienos.***

Como ya se ha comentado, el mecanismo por el que sucede el asma inducido con ejercicio no es totalmente conocido. La detección de niveles urinarios elevados de LTE<sub>4</sub> tras el esfuerzo, sugiere la intervención de los cisteinil leucotrienos.<sup>(122)</sup> Por esta razón, los fármacos antileucotrienos (montelukast) podrían ser eficaces en el tratamiento del asma inducido con ejercicio, pero los resultados son discordantes en los distintos estudios.<sup>(119),(123)</sup> Dada la gran variabilidad individual en el patrón de respuesta a estos fármacos, en posible relación con determinados polimorfismos genéticos asociados al metabolismo de los leucotrienos, se debe realizar un ensayo terapéutico con los mismos antes de recomendar su uso.<sup>(119),(103)</sup>



#### **4.17. CISTEINIL LEUCOTRIENOS.**

##### **INTRODUCCION**

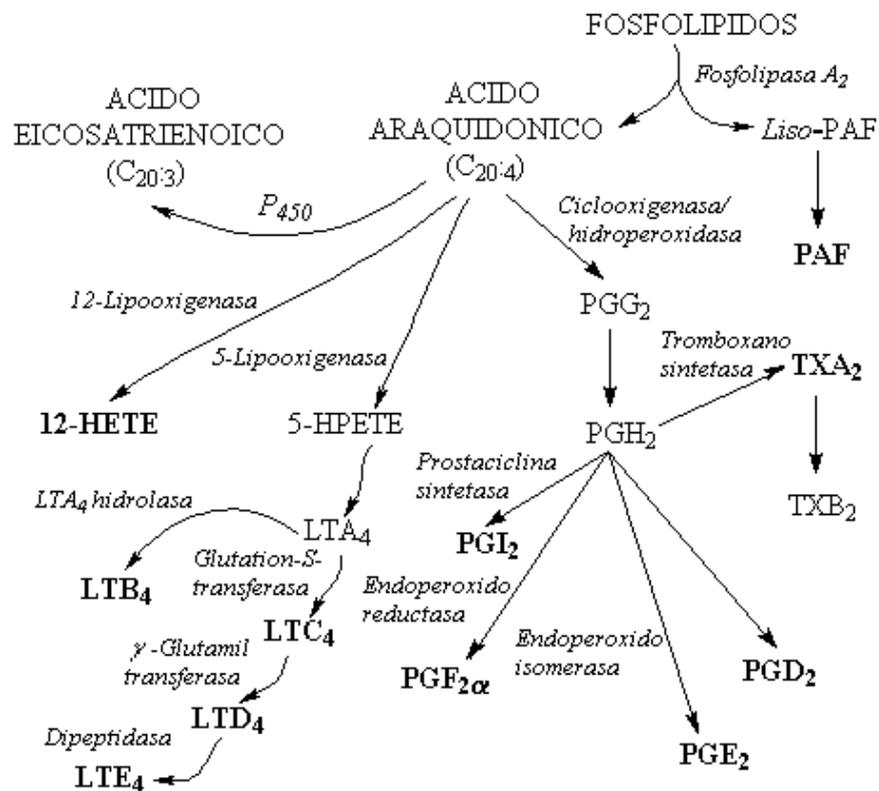
En 1938 Feldberg y Kellaway<sup>(124)</sup> descubrieron que el veneno de cobra producía una contracción lenta y sostenida del músculo liso, al agente responsable le llamaron sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, en contraste con el patrón contráctil rápido y breve de la histamina. Hasta finales de los años setenta no se identifican los componentes de esta sustancia, un grupo de compuestos eicosanoides que recibieron el nombre de Cisteinil Leucotrienos, péptido leucotrienos o sulfidopéptido leucotrienos. Su síntesis se produce de forma más importante en Mastocitos, Monocitos, Macrófagos y Basófilos.

##### **Formación de los cisteinil leucotrienos.**

Los cisteinil leucotrienos derivan del ácido araquidónico, que a su vez proviene del ácido linoleico, ácido graso esencial presente en los fosfolípidos de las membranas celulares. El estímulo inflamatorio activa la fosfolipasa A<sub>2</sub> a través de un aumento del calcio intracelular que libera por hidrólisis moléculas de ácido araquidónico de la membrana celular. Este producto se cataboliza por dos vías totalmente distintas: Por un lado la vía de la ciclooxygenasa, dando lugar a la formación de prostaglandinas y tromboxanos; por otra



parte por la vía de la 5 lipooxigenasa, que da lugar a la síntesis de los distintos leucotrienos. (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)<sup>(125)</sup>



### Vías metabólicas de los Eicosanoides

#### Metabolismo.

Para el metabolismo de los leucotrienos la 5-lipooxigenasa debe unirse a una proteína activadora llamada FLAP para que se produzca el ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) y en un paso



siguiente el LTA<sub>4</sub>, ambos muy inestables. El LTA<sub>4</sub> puede originar el LTB<sub>4</sub> gracias a la enzima LTA<sub>4</sub> hidrolasa, se sintetiza en neutrófilos y macrófagos con una función de quimioatracción de células inflamatorias, o conjugarse con una molécula de glutatión, mediante la LTC<sub>4</sub> sintetasa, y formar LTC<sub>4</sub>. Este compuesto se trasporta fuera de la célula y gracias a la acción de las enzimas gammaglutamiltranspeptidasa y la dipeptidasa se transforma en LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. LTE<sub>4</sub> se degrada y puede acumularse en el pulmón, si pasa a la circulación se elimina, sin modificarse, por vía biliar (85%) y renal (15%), por lo que la tasa de excreción urinaria puede utilizarse como medida del grado de actividad de los cisteinil leucotrienos en el organismo.<sup>(126),(127)</sup>

### **Mecanismo de acción de los Leucotrienos.**

Los leucotrienos son mediadores biológicos que participan en la reacción inflamatoria asmática a través de distintos mecanismos. Estimulan la migración leucocitaria, favorecen la exudación mucosa, incrementan la secreción de moco y tienen efecto broncoconstrictor. Su capacidad para aumentar la permeabilidad vascular es unas 400 veces superior a la de la histamina<sup>(128),(129)</sup> y su poder broncoconstrictor lo es unas 1000 veces más. Por otro lado, los leucotrienos inducen en los enfermos asmáticos una broncoconstricción entre 25 y 1000 veces superior a la que se observa en los individuos normales. La inhalación del LTD<sub>4</sub> o del LTE<sub>4</sub> provoca una hiperreactividad bronquial similar a la producida por el factor activador de las plaquetas (PAF), pero mucho más prolongada. Entre



los distintos leucotrienos, el LTB<sub>4</sub> es el factor quimiotáctico más potente, aunque el LTD<sub>4</sub> y el LTE<sub>4</sub> también son capaces de quimio atraer a macrófagos, eosinófilos y neutrófilos hacia la mucosa de las vías respiratorias.<sup>(129)</sup>

Los cisteinil leucotrienos ejercen su acción al activar a receptores específicos que se sitúan en la membrana de las células diana. Diversos estudios farmacológicos han confirmado la existencia de, al menos, dos tipos de receptores distintos: el cys-LT<sub>1</sub>, al que se unen el LTD<sub>4</sub> y el LTE<sub>4</sub>, y el cys-LT<sub>2</sub>, cuya clonación se ha conseguido recientemente. El LTC<sub>4</sub>, para el que no se ha encontrado un receptor específico en la especie humana, debe convertirse en el LTD<sub>4</sub> para ejercer su acción. El cys-LT<sub>1</sub>, antes llamado receptor del LTD<sub>4</sub>, se localiza preferentemente en la fibra muscular lisa de las vías respiratorias. El cys-LT<sub>2</sub>, se expresa abundantemente en las glándulas adrenales, las fibras miocárdicas y la placenta, de forma moderada en el bazo, los leucocitos de sangre periférica y los ganglios linfáticos y muy escasamente en el sistema nervioso central y la hipófisis. Aún no se ha descubierto su función.<sup>(130)</sup>

Los antagonistas de los leucotrienos o antileucotrienos son fármacos que se unen a los receptores cys-LT<sub>1</sub>, con gran afinidad y de forma selectiva, pero sin activarlos; de este modo, impiden la acción de los cisteinil leucotrienos e inhiben los efectos proinflamatorios de estos compuestos. En el momento actual se están investigando nuevas sustancias con capacidad para unirse al receptor cys-LT<sub>2</sub> lo que probablemente abrirá nuevas perspectivas en el tratamiento del



asma. Los corticoides no tienen efecto sobre la vía para la síntesis de los cisteinil leucotrienos, como lo demuestra el hecho de que la excreción urinaria del  $LTE_4$  no es modificada tras un tratamiento con corticoides orales ni inhalados. Esto sugiere que los mecanismos de acción de los corticoides y de los antileucotrienos son diferentes, por lo que ambos tipos de fármacos podrían complementarse desde un punto de vista terapéutico. Las propiedades clínicas de los antileucotrienos se han evaluado a través de numerosos estudios de farmacología clínica. En estos estudios se ha puesto de manifiesto la capacidad protectora de estos fármacos frente a provocaciones bronquiales diversas, sus efectos broncodilatadores, sus características antiinflamatorias y su capacidad para atenuar la hiperreactividad bronquial.<sup>(131)</sup> Su acción broncodilatadora se manifiesta a corto y a largo plazo ejerciendo además un efecto antiinflamatorio directo. No inducen tolerancia tras administrarlo prolongadamente, por lo que al suspenderlo no se observan fenómenos de rebote ni de empeoramiento del asma. Los beneficios clínicos se traducen en una mejoría de los síntomas, la función pulmonar, la calidad de vida, en una disminución del uso de broncodilatadores de rescate, del número de agudizaciones y de la necesidad de corticoides inhalados. Este último aspecto es interesante ya que estos fármacos al permitir que se reduzcan las dosis de dichos esteroides hacen que sea menor el riesgo de efectos secundarios sin que por ello se modifique el control de la enfermedad asmática.<sup>(129)</sup>

Algunos ensayos clínicos sugieren que los antileucotrienos son menos eficaces en cuanto a la mejoría de la función pulmonar y de los



síntomas, que los corticoides inhalados o que los agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada. Conviene recordar que la respuesta al tratamiento en el asma es muy heterogénea. Parece claro que existen enfermos que mejoran con la corticoterapia inhalada y no con los antagonistas de los leucotrienos y viceversa, por lo que ambas formas de tratamiento no tienen por qué excluirse, por el contrario, pueden potenciarse. Por el momento no se han identificado los parámetros que permitirían predecir uno u otro tipo de respuesta.<sup>(132)</sup>

### **Contraindicaciones del uso de antagonistas de los leucotrienos.**

De una forma general podemos decir que estas contraindicados en todos aquellos tipos de asma para los que no están indicados al suponer una carga para el tratamiento del niño sin producir mejoría, en especial cuando las indicaciones para su uso no están totalmente demostrados mediante estudios con la potencia real para confirmar su eficacia, eficiencia y efectividad.<sup>(133)</sup>

Los antileucotrienos no están indicados en especial para el tratamiento de crisis aguda de asma ni en las reagudizaciones del asma. Su uso como único tratamiento, como monoterapia, para el control del asma es controvertido.

Sobra decir que esta totalmente contraindicado en aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad al fármaco sea vía alérgica o no.



### **Farmacología Clínica de Montelukast.**

Los Cisteinil Leucotrienos, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, juegan un importante papel en la fisiopatología del asma actuando sobre el receptor de la vía de tipo 1 de los leucotrienos. Estos mediadores proinflamatorios tienen numerosos efectos en los pulmones como es la disminución de la actividad de los cilios respiratorios, aumentar la secreción de moco, aumentar la permeabilidad vascular favorecer la migración de eosinófilos hacia la mucosa respiratoria.<sup>(134),(125)</sup> Los Cisteinil leucotrienos están entre las sustancias con mayor actividad constrictora del músculo liso con un efecto mil veces mayor que la histamina además de favorecer el desarrollo del músculo liso bronquial.<sup>(125),(135)</sup> Dicho de otra manera el proceso inflamatorio se inicia con la exposición a un desencadenante que da lugar a la activación de las células cebadas, basófilos y macrófagos que producen la liberación de mediadores inflamatorios y proinflamatorios entre los que están los leucotrienos. Los leucotrienos favorecen el reclutamiento de eosinófilos que a su vez liberan proteínas catiónicas y otros mediadores inflamatorios que causan un daño a las células epiteliales, edema, aumento de la producción de moco, broncoconstricción e hipertrofia de músculo liso que a su vez inicia una nueva estimulación para la liberación de leucotrienos.

Los efectos de los cisteinil leucotrienos son bloqueados por los antagonistas de los receptores de los leucotrienos estos agentes inhiben la broncoconstricción que se produce en sujetos normales al



inhalar cisteinil leucotrienos y en enfermos de asma al hacerlo con alergenos, ejercicio, aire frío o aspirina.<sup>(134)</sup>

Montelukast es un potente y selectivo antagonista de los receptores de la vía 1 de los leucotrienos.<sup>(136)</sup> Para el tratamiento del asma crónica en niños de seis a catorce años se administra a dosis de 5 mg en una tableta masticable una sola vez al día, hasta los 12 años y 10 mg una vez al día para los mayores de 12 años. En niños menores a cinco años de edad se administra a dosis de 4 mg día.

### ***Absorción.***

Montelukast sé absorbe rápidamente después de su administración oral, el tiempo medio de absorción en mujeres y hombres sanos es de 2.6 y 3.4 horas respectivamente.<sup>(137)</sup> Después de la administración de 10 mg en adultos en ayunas el tiempo para alcanzar el pico máximo en plasma es de 3-4 horas y en niños tras 5 mg en formato masticable es de 2.6 horas.<sup>(138)</sup>

El pico de concentración media en el plasma para jóvenes es de 350 ng/ml según diferentes estudios.<sup>(137),(139)</sup>

La biodisponibilidad, con respecto a la administración intravenosa, es del 64% y 73% si se trata de los comprimidos recubiertos o los masticables respectivamente.<sup>(137),(140)</sup> El área bajo la curva, que relaciona tiempo y concentración en plasma, es un 20% mayor para los comprimidos masticables.<sup>(138)</sup>



La absorción de Montelukast no se afecta cuando damos el comprimido de 10 mg con un desayuno rico en grasas y lo hace de forma no significativa cuando el que damos es el comprimido masticable de 5 mg, lo que nos debe hacer concluir que no deben de existir diferencias entre su administración mañana o noche con o sin coincidir con la alimentación.<sup>(140),(141)</sup> La única razón, aparente, para recomendar su uso por la noche y en ayunas es para hacer coincidir su máximo nivel plasmático con el momento de máxima obstrucción de las vías respiratorias que de forma teórica debe ocurrir por la mañana temprano.

### ***Distribución.***

Montelukast se une de forma casi completa a las proteínas del plasma. (>99%) El volumen de distribución en estado estable se halla comprendido por término medio entre 8 y 11 litros. Los estudios realizados en ratas con Montelukast marcado con radioisótopos indican que existe una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica, de igual manera que a las veinticuatro horas de la dosis los restos marcados eran inapreciables en el resto de tejidos.<sup>(140)</sup>

### ***Metabolismo.***

Montelukast es extensamente metabolizado en humanos dando lugar a seis metabolitos que podemos encontrar en la bilis, las concentraciones plasmáticas son diez veces mayores del fármaco que



de los metabolitos que llegan a ser indetectables cuando lo utilizamos de forma terapéutica en niños y jóvenes.<sup>(138)</sup>

Montelukast es metabolizado en el hígado por el sistema enzimático de la citocromo P450. Se produce una 21 hidroxilación y una sulfoxidación catalizada por la isoforma CYP3A4 mientras que la 36 hidroxilación es producida selectivamente por la CYP2C9.<sup>(142)</sup>

### ***Eliminación.***

No hubo acumulación de montelukast cuando lo administramos en forma de 5 mg masticable, ni en la forma de 10 mg en una sola dosis diaria. El estado de distribución estable se consigue desde el segundo día y se mantiene constante durante su uso.<sup>(138)</sup> La media de vida media en el plasma en adultos jóvenes es de 2.7 a 5.5 horas,<sup>(140)</sup> no existiendo diferencias entre sexos ni entre niños y jóvenes pese a las diferencias en las dosis.<sup>(143)</sup> Montelukast y sus metabolitos son excretados exclusivamente por la vía biliar, siendo recuperable en la orina menos del 0.2% de la dosis administrada,<sup>(144)</sup> el aclaramiento en plasma es de 45 ml/min en individuos sanos.<sup>(140)</sup>

### ***Interacciones farmacológicas.***

Hasta el momento actual no se han encontrado interacciones farmacológicas de Montelukast con otros fármacos. Se han realizado numerosos estudios y en especial de aquellos relacionados con



fármacos que se relacionan con el tratamiento antiasmático no encontrando interacción con teofilinas, corticoides, terfenadina,...<sup>(141)</sup>

### ***Selección de la dosis en niños de 6 a 14 años.***

Se han realizado varios estudios para determinar la mejor dosis en niños asmáticos tanto por niveles plasmáticos como clínicamente frente a placebo o no. Se considera que el estudio del área bajo la curva de la concentración plasmática es el parámetro farmacocinético más representativo para elegir la dosis cuando se administra Montelukast, de forma crónica, en el tratamiento del asma. De los estudios realizados se desprende que la mejor dosis para niños de 6 a 14 años es de 5 a 10 mg, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos y con un intervalo de 24 horas en tratamiento prolongado.<sup>(145),(146)</sup>

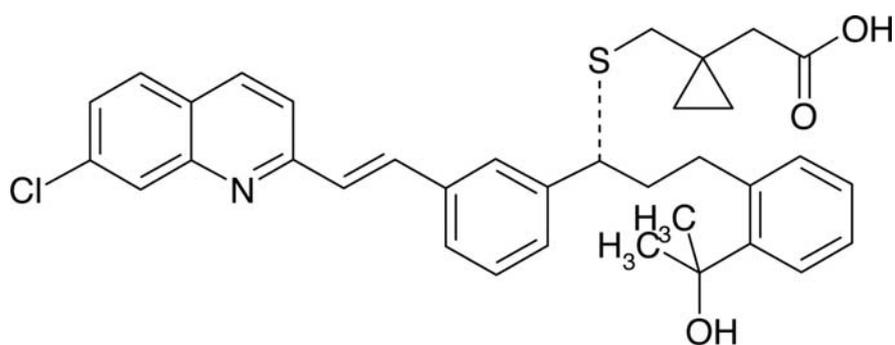
### ***Seguridad y tolerancia de Montelukast en estudios de farmacología clínica.***

En adultos se ha administrado a dosis de 200 mg/día durante veintidós semanas y 900 mg/día durante una semana sin efectos adversos clínicamente importantes, parece no existir evidencias de una dosis límite tóxica. En niños, la seguridad y tolerancia fue similar a placebo sin aumento de eficacia al aumentar la dosis.<sup>(140)</sup>



## **Estrategias de búsqueda de fármacos para controlar los efectos de los leucotrienos.**

Se han seguido cuatro estrategias principales en la búsqueda de fármacos que se puedan utilizar para controlar el efecto o la liberación de los cisteinil leucotrienos, los inhibidores de la 5-lipooxigenasa, los inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa unida a membrana o FLAP, los antagonistas de los receptores de los cisteinil leucotrienos y los inhibidores de la Fosfolipasa A<sub>2</sub>. También se ha desarrollado la investigación sobre los inhibidores de la actividad del LTB<sub>4</sub> pero con menos esperanzas de éxito. En la actualidad los más desarrollados son los antagonistas de los leucotrienos y el más potente, cómodo y seguro es montelukast.<sup>(147)</sup>



Montelukast



# **MATERIAL, PACIENTES ESTUDIADOS Y METODO**



## **MATERIAL, PACIENTES ESTUDIADOS Y METODO**

El material, pacientes estudiados y métodos esta dividido en tres apartados. En el primero describiremos el aparataje necesario para la realización de la espirometría, cineantopometría, el propio de la realización de la prueba de esfuerzo con ejercicio. El segundo la población de niños estudiada. El último apartado describe el método utilizado para realizar las pruebas y el estudio, también el análisis estadístico y bibliográfico.

### **5. MATERIAL**

#### **5.1. MATERIAL PARA REALIZAR LA ESPIROMETRÍA FORZADA**

##### **Espirómetro.**

Utilizamos el modelo Micro S 200 computerizado y dotado de un monitor de video y de un sistema de neumotacógrafo para realizar las medidas de volumen a partir de la integración de las medidas de flujo en el tiempo. (Pozh Millas, España)

El tubo del neumotacógrafo esta provisto de un sistema bidireccional que permite evaluar las respuestas espiratorias e inspiratorias por el estudio de la diferencia de potencial eléctrico a ambos lados del aire y de dos tomas de presión, una a cada lado, conectadas a un transductor de presión diferencial que es de donde



se obtiene la diferencia de potencial eléctrico proporcional al flujo que atraviesa el sensor.

El espirómetro es manejado a través de un teclado que permite la introducción de datos y selección de funciones del programa, todo ello, visualizado en el monitor y posteriormente se imprime o se exporta a un ordenador externo.

Diariamente se calibra el espirómetro mediante una jeringa de un litro tras el calentamiento adecuado del aparato y la introducción de los datos ambientales de temperatura, humedad relativa y presión atmosférica que se obtienen mediante termómetro, barómetro e higrómetro a su vez calibrado y situado en la misma zona donde se sitúa el espirómetro y se realiza la prueba de esfuerzo.

### **Pinzas nasales.**

Para evitar la fuga de aire por la nariz en la espiración e inspiración. Conforme a las normas de realización de la prueba de esfuerzo.

### **Boquillas de cartón desechables.**

Homologadas para el espirómetro utilizado.



### **Báscula y tallímetro.**

Utilizados para la determinación del peso y de la talla de cada paciente al realizar la primera prueba. Estos datos son necesarios para calcular los datos teóricos de los parámetros espirométricos. Ambos están homologados y calibrados.

### **Cinta métrica no estensible.**

### **Medidor de pliegues cutáneos.**

Se emplea el modelo Holtain Tanner/Whitehouse Skinfold Caliper (Crosswell, Crymych, UK.) de 0.2 mm de precisión.

## **5.2. MONITOR DE ELECTROCARDIOGRAMA Y FRECUENCIA CARDIACA**

Se monitorizó electrocardiográficamente a todos los niños mediante radiotelémetro “Cardiolife Tec-7200” (Ferrys, España), que permite realizar las funciones de desfibrilación-cardioversión y monitorización ECG, ampliándose sus funciones mediante transmisor “ZB-712PA” y un receptor “ZR-701VK” (Nihon Kohden, Japan), para realizar la monitorización con telemetría.

El monitor de 5.5 pulgadas presenta una onda del E.C.G. en cascada con un segundo trazo, frecuencia cardiaca, límites de alarma de frecuencia cardiaca, nivel de energía, selección de electrodos,



sensibilidad y diversos mensajes para el usuario. Es portátil, funciona con baterías o red y permite la impresión de tiras de E.C.G. lo que se realizó al inicio de la prueba y en el momento de máximo esfuerzo en las tres pruebas.

Se utilizaron electrodos adhesivos desechables.

### **5.3. EQUIPO DE REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR**

Compuesto por Desfibrilador con monitor, Ambú, Laringoscopio, Tubos endotraqueales, Cánulas de Güedel, Botella de oxígeno, Sistemas de cateterización venosa, Soluciones para administración intravenosa y la medicación necesaria para reanimación cardiopulmonar o respiratoria.

### **5.4. Material Adicional.**

Esfingomanómetro.

Fonendoscopio.

Cronómetros.

Electrodos adhesivos desechables.



## **5.5. MATERIAL PARA LA PRUEBA DE ESFUERZO EN TAPIZ RODANTE**

La prueba sobre tapiz se realizó con el modelo Cintergotest Elite (España) con el que se obtiene una velocidad de hasta 25 km/hora y una pendiente del 0 a 25% mediante control digital.<sup>(62),(91),(8)</sup>

## **5.6. MATERIAL PARA LA CINEANTROPOMETRIA**

### **Tallímetro.**

Se utilizó un tallímetro homologado en escala métrica apoyado sobre un plano vertical y otro horizontal con cursor deslizante que apoya sobre el vértex. 1 mm de precisión.

### **Báscula.**

Homologada y capaz de pesar personas con una precisión de 100 gramos.



## 6. POBLACION ESTUDIADA

Hemos estudiado una población de 48 niños de entre seis y catorce años de ambos sexos y diagnosticados de asma bronquial con el ejercicio físico por su neumólogo-alergólogo infantil pero a los que no se les había realizado la prueba de ejercicio físico para confirmarlo. La sospecha de padecer la enfermedad y el diagnóstico de asma se hace conforme al consenso de la GINA.<sup>(3)</sup> Todos padecen asma bronquial episódica frecuente, en los que se requiere el uso de antileucotrienos como medicación a sustituir los corticoides inhalados.<sup>(16)</sup>

Todos los padres y niños fueron informados de las pruebas que se iban a realizar y del tratamiento a seguir. Todos dieron su conformidad según protocolo habitual.

Los niños fueron reclutados de entre aquellos atendidos en el Servicio de Neumología infantil del Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), debían tener una edad comprendida entre los 6 y 14 años y sospecha clínica de padecer broncoespasmo inducido por ejercicio. La media de edad fue de  $9.04 \pm 2.3$  años, con un rango entre 6 y 14 años. Se invito a participar en el estudio a 48 niños con historia sugestiva de asma inducido con el ejercicio en tratamiento con broncodilatador de corta duración a demanda. De ellos, 22 fueron descartados desde el principio al resultar negativa la prueba de provocación con el ejercicio. (Caída del  $FEV_1 \geq 15\%$ ) Como



consecuencia 26 niños comenzaron el estudio, dos de ellos no completaron todas las fases y un total de 24 las completaron todas y se incluyeron en el análisis de los resultados. Los niños no habían sufrido ningún episodio de asma o infección de vías respiratoria bajas en los dos meses previos a la primera prueba de ejercicio, se les examinó adicionalmente al comienzo de cada prueba.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Murcia, cada niño dio su consentimiento oral y los padres o tutores firmaron un consentimiento informado de acuerdo a la Declaración de Helsinki.



## **7. METODO.**

Para la determinación del broncoespasmo inducido por ejercicio en niños, mediante la prueba de esfuerzo, se realiza un protocolo denominado de Nivel Simple con ajuste individual.

Ningún niño tomaba medicación continua antes de la prueba salvo broncodilatadores que fueron suprimidos cuarenta y ocho horas antes de las pruebas.

Ninguno había tenido infección respiratoria o crisis en los dos meses anteriores a las pruebas.

Todos los niños fueron examinados antes de cada prueba comprobando que estuvieran asintomáticos antes de la primera.

Las tres pruebas, de cada niño, se realizaron entre las 10 y las 13 horas de los meses de octubre a mayo. Entre una prueba y la siguiente se dejan transcurrir catorce días. La población se divide en dos grupos de doce niños, un grupo comienzan tomando montelukast por la mañana y el otro por la noche conforme a las indicaciones del fabricante, a dosis de 5-10 mg según la edad. A los catorce días se cruzan los grupos y los que tomaban por la mañana lo hacen por la noche y al contrario el otro grupo. La distribución de los grupos se hace de forma aleatoria tras finalizar la primera prueba y ser diagnosticados, mediante la prueba de esfuerzo, de broncoespasmo



inducido por ejercicio. El estudio se completa tras veintiocho días de tratamiento y tres pruebas de esfuerzo, al finalizarlo se indica tratamiento adecuado de mantenimiento y se deriva el paciente a su médico responsable.

### **7.1. PRUEBA EN TAPIZ RODANTE**

Es realizada a los 48 niños. Se procede a su monitorización mediante telemetría con los medios antes descritos. Al principio de la prueba, en reposo, y tras llegar a la frecuencia cardiaca submaximal obtenemos tiras de E.C.G. para que sean valoradas alteraciones de difícil diagnóstico en la pantalla del telémetro. Las pruebas se realizaron en el gimnasio del Centro de Medicina del Deporte de la Universidad de Murcia con acondicionador de aire para minimizar la influencia de alérgenos externos y mantener constante la temperatura y la humedad.

Todos los niños fueron entrenados para correr en el tapiz y se les instalaba un sistema de seguridad mediante un arnés suspendido del techo que en caso de perder el paso impedía accidentes y caídas.

Establecimos un protocolo conforme a las normas de la ATS, ERS y modificado por nosotros,<sup>(62),(8)</sup> en el que la pendiente se fija durante toda la prueba en un 5% y la velocidad se va aumentando paulatinamente hasta alcanzar la frecuencia cardiaca deseada que coincide con la frecuencia cardiaca submaximal. Durante el primer minuto se fija la velocidad entre 3 y 6 km/hora desde donde



aumentamos hasta menos de 14 km/hora. Cuando obtenemos una frecuencia cardiaca superior a 170 latidos por minuto se mantiene el esfuerzo durante un periodo de seis a ocho minutos.

## **7.2. ESPIROMETRIA.**

A todos los niños se les realiza espirometría previa al esfuerzo y a los 3, 5, 10, 15 y 20 minutos tras el ejercicio. Si persiste la broncoconstricción se les administra un Salbutamol y se le realiza una nueva espirometría a los treinta minutos. En cada espirometría se realizan tres maniobras de la que se escoge la mejor.<sup>(56)</sup>

## **7.3. CINEANTROPOMETRIA.**

A todos los niños se les valoran los datos antropométricos antes de la primera prueba: Peso, talla, edad, pliegues cutáneos (tríceps, subescapular, suprailiaco, abdominal, muslo, medial pierna), diámetros óseos (radial, humeral, femoral), perímetros musculares (brazo contraído, pierna relajada). Seguimos las recomendaciones del Grupo Español de Cineantropometría para realizar las medidas y cálculos posteriores.<sup>(148),(149)</sup>

## **7.4. TRATAMIENTO ESTADISTICO.**

Los datos obtenidos fueron agrupados conforme al momento de administrar la dosis del fármaco. Se tuvo en cuenta el tiempo sin recibir fármacos y la toma en la mañana o la noche para formar tres



grupos que incluyen todos los datos con respecto al inicio: basal, después de la toma de la mañana y después del periodo de toma nocturna.

Para cada prueba de ejercicio el **máximo porcentaje de caída (mIC) en cada parámetro (L)** de la espirometría después del ejercicio se obtiene de la formula:

$$((L \text{ antes ejercicio} - \text{mínimo } L \text{ después ejercicio})/L \text{ antes ejercicio}) \times 100$$

El **porcentaje de caída desde la prueba basal en cada momento (tp)** de la prueba de esfuerzo se obtuvo utilizando la siguiente formula:

$$((L \text{ antes ejercicio} - L \text{ en cada tp})/L \text{ antes ejercicio}) \times 100$$

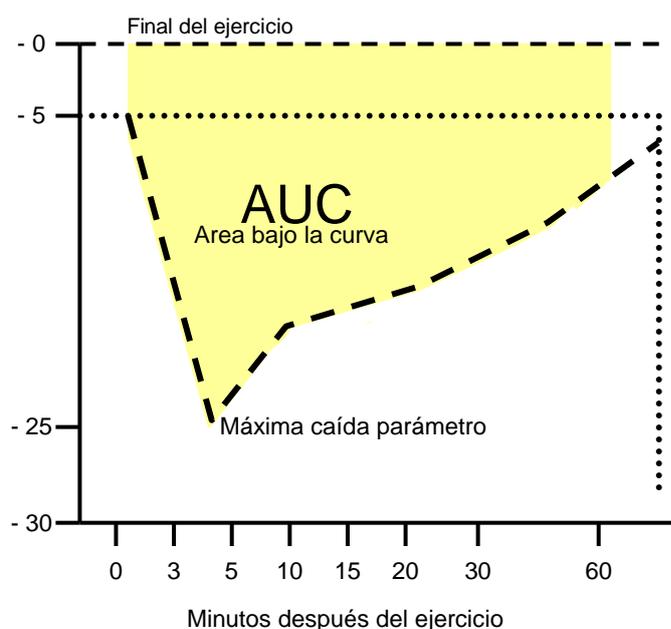
El **índice de protección para el FEV<sub>1</sub>, (IP)** expresado en porcentaje, producido por Montelukast, tras la toma en la mañana o la noche se obtuvo utilizando la siguiente formula:

$$((mIC) \text{ basal} - (mIC) \text{ mañana o noche}) / ((mIC) \text{ basal}) \times 100$$

**El área bajo la curva (AUC)** para el porcentaje de caída de cada uno de los parámetros espirométricos durante los 20 minutos de la prueba se calculo utilizando la regla trapezoidal por medio de SigmaPlot v9.01 (Systat Software Inc., Richmond, CA, USA). Las diferencias en los porcentajes de caída para cada minuto



espirométrico fueron analizados utilizando una ANOVA de medidas repetidas usando como factores la prueba de esfuerzo (con tres niveles: basal, toma matutina, toma nocturna) y los minutos espirométricos con cinco niveles. (3 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos) Las diferencias de los máximos porcentajes de caída y el AUC para cada prueba fueron igualmente analizados con una ANOVA de un factor. Los cálculos fueron realizados por medio del programa SPSS v13 (Chicago, IL, USA).



Un tamaño de la muestra de 24 pacientes en cada prueba de esfuerzo daría la posibilidad de detectar una diferencia en la caída del 7% considerando una desviación estándar del 10% en cada prueba y un coeficiente de correlación entre dos de las pruebas de 0.7, con una potencia del 80% y un nivel alfa de 0.05. Diferencias en la caída menores del 7% podrían arrojar resultados no significativos.



## **7.5. Revisión de la literatura.**

Se realizó una revisión de la literatura sobre asma bronquial en la infancia y tratamiento médico con montelukast excluyendo Pranlukast y Zileuton al no estar comercializados en España. Se estudió de forma especial aquellos trabajos que hablaban sobre eficacia, efectividad en el asma inducido con ejercicio.

Se utilizó una estrategia exhaustiva de identificación de estudios, incluyendo bases de datos primarias de documentación (Medline, Embase, Biological Abstracts), las bases secundarias de ensayos clínicos como Cochrane Library's, así como listas de referencias de otras revisiones y búsqueda manual de revistas y resúmenes de congresos. Se revisó la literatura en libro de los autores más relevantes y de las monografías o tratados de más impacto.

Se contactó con los fabricantes de antileucotrienos con el fin de que aportaran ensayos clínicos adicionales y complementar la información publicada como literatura gris. La población de estudio se refiere a aquellos pacientes con diagnóstico de asma con ejercicio y su tratamiento específico.

*Se eligieron los ensayos y estudios que respondieron a las siguientes preguntas de investigación: (castellano e Inglés)*



- Normas para la realización de pruebas de esfuerzo para el diagnóstico de asma inducido con ejercicio y/o broncoespasmo inducido por ejercicio
- Asma inducido con ejercicio y broncoespasmo inducido por ejercicio en la infancia.
- Eficacia, Efectividad, Seguridad de los antileucotrienos.
- Beneficios de añadir antileucotrienos en el tratamiento del asma inducido con el ejercicio o broncoespasmo inducido por ejercicio.



# RESULTADOS



## 8.1. FEV<sub>1</sub>

Como se muestra en la tabla 1 la caída máxima fue muy similar cuando se toma Montelukast en la mañana o en la noche. Existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a las medidas previas a la toma de medicación, no muy sustanciales (aproximadamente el 9% de disminución en la caída). Por otro lado AUC<sub>FEV<sub>1</sub></sub> se reduce prácticamente a la mitad después de dos semanas de tratamiento con Montelukast independientemente de que sea administrado en la mañana o la noche.

	FEV <sub>1</sub>		
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	27.5±9.8	18.9±9.7*	18.7±11.3*
Índice de protección		31.27	32
AUC	294.3±156.5	156.4±102.0‡	145.4±130.6‡

\*p<0.05, ‡p<0.005 con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 1. Máximas caídas de FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>FEV<sub>1</sub></sub> e índice de protección con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

No hubo diferencias significativas, entre la caída del FEV<sub>1</sub> y de AUC<sub>FEV<sub>1</sub></sub> cuando Montelukast se tomaba en la noche o en la mañana,



tal y como se muestra en la tabla 1 y se representa en las figuras 1 y 2. El índice de protección es el mismo para las dos tomas.

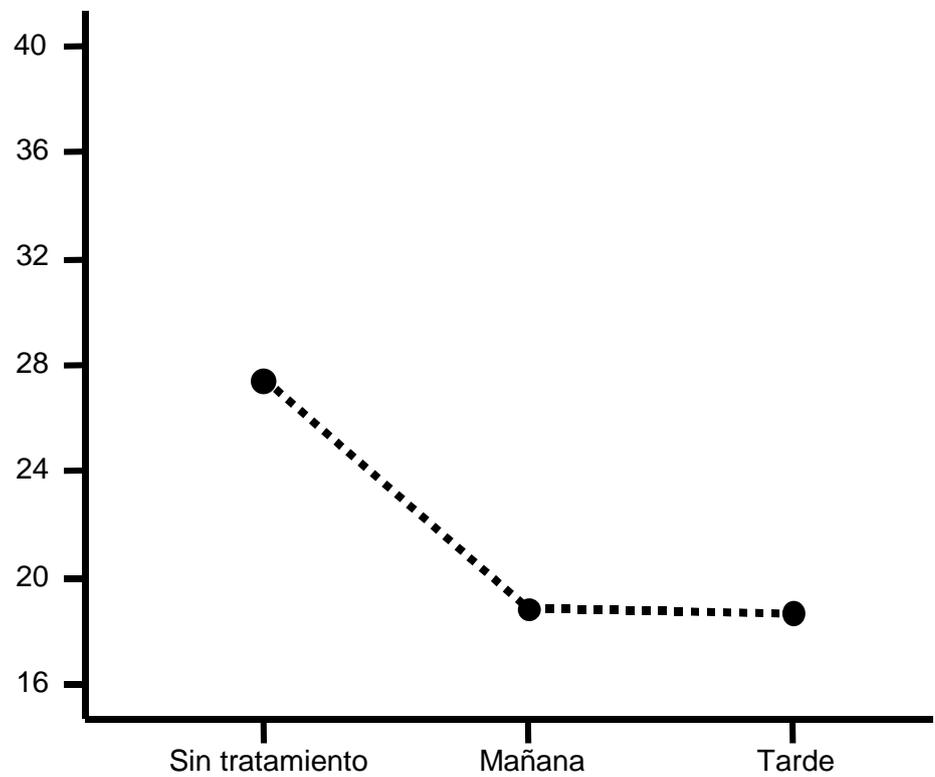


Figura 1. Índice máximo de caída en el FEV<sub>1</sub>

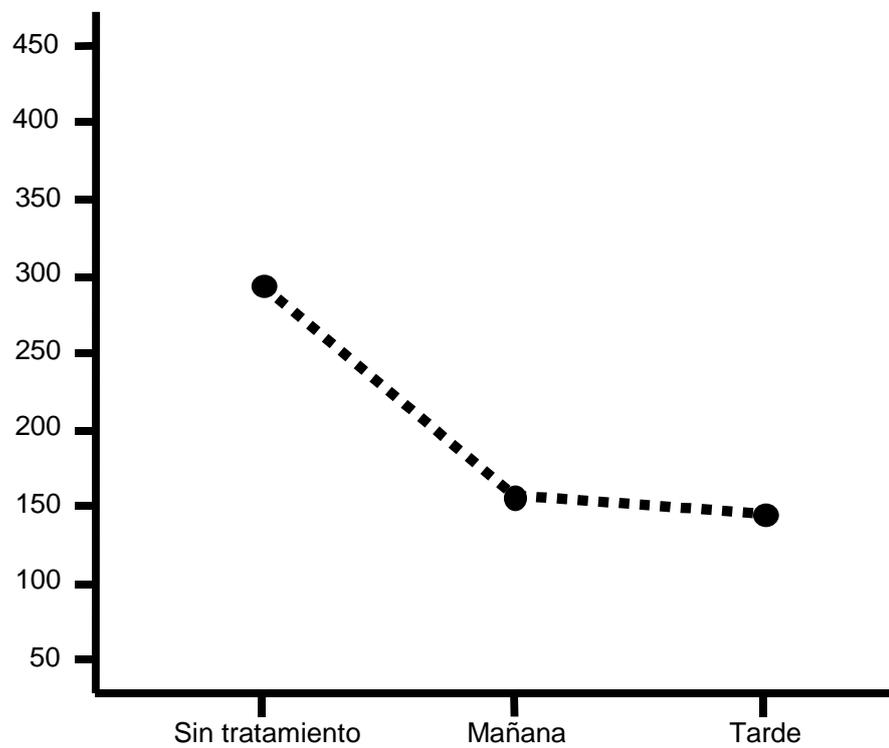


Figura 2.

Media de disminución del área bajo la curva en el FEV<sub>1</sub>



La figura 3 muestra los resultados, en la prueba de provocación con ejercicio, de los distintos minutos espirométricos para el FEV<sub>1</sub>. Existe un efecto muy claro de Montelukast sobre el descenso del FEV<sub>1</sub>, independientemente del momento en que se realice la medida. Aunque el porcentaje de caída es sustancialmente mayor en los minutos 3 y 5 después de terminar el ejercicio, tanto en la prueba basal como en la que se administra Montelukast, lo cierto es que no se obtienen diferencias estadísticamente significativas.

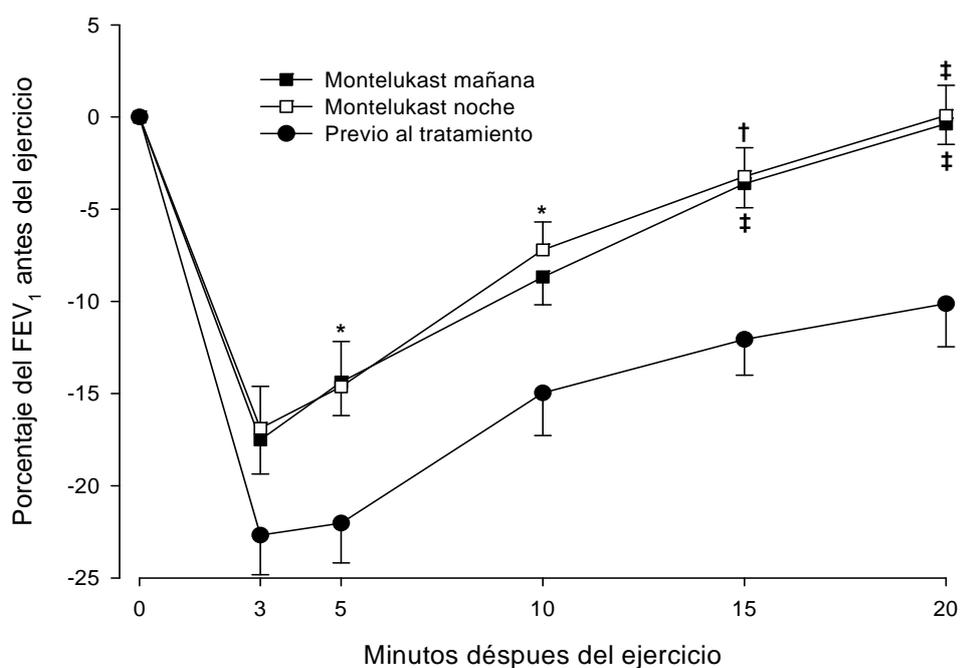


Figura 3. Porcentaje de caída del FEV<sub>1</sub> en los diferentes minutos después de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar Montelukast en la mañana o la noche. \*p<0.05, †p=0.005, ‡p=0.001 vs. Pretratamiento.



La diferencia en la caída del FEV<sub>1</sub> se hace significativa desde el minuto 10 y en el minuto 20 vuelve a los valores obtenidos previos al ejercicio en los dos grupos de toma de montelukast, mientras que en las pruebas realizadas previas a la toma del fármaco los valores obtenidos son un 10% menores para el FEV<sub>1</sub>.

Las curvas del FEV<sub>1</sub> obtenidas tras la toma de montelukast son superponibles independientemente del momento de la toma del fármaco. Figura 3



## 8.2. FEF<sub>25-75</sub>

Otra variable secundaria estudiada fue el porcentaje de caída y el AUC del FEF<sub>25-75</sub>. La caída en la toma de Montelukast por la mañana fue algo menor que cuando era tomado por la noche, (Figura 4) obteniéndose únicamente diferencias estadísticamente marginales. No obstante AUC<sub>FEF25-75</sub> fue significativamente menor cuando era tomada por la noche que cuando se administraba por la mañana comparada con AUC<sub>FEF25-75</sub> previa al tratamiento. Tabla 2 , Figura 5.

	FEF <sub>25-75</sub>		
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	36.9±16.3	25.7±10.8*	27.4±14.7†
AUC	442.4±311.2	236.8±160.7*	159.6±265.7§

\*p<0.05, †p=0.06, §p=0.001 con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 2. Máximas caídas del FEF<sub>25-75</sub> y AUC<sub>FEF25-75</sub> con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

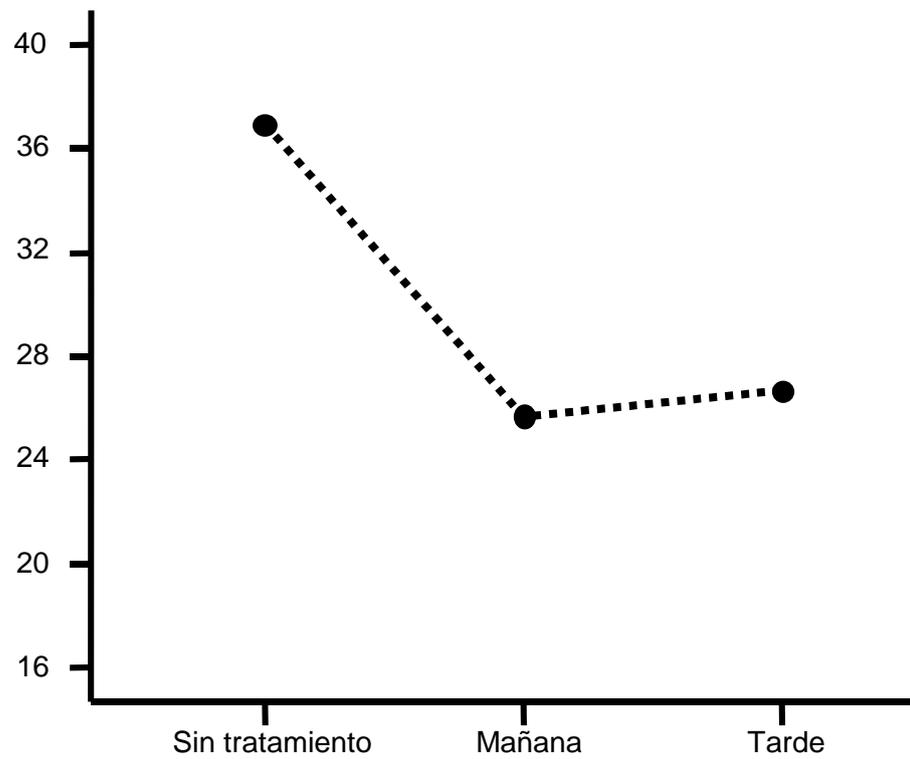


Figura 4. Índice máximo de caída en el FEF<sub>25-75</sub>

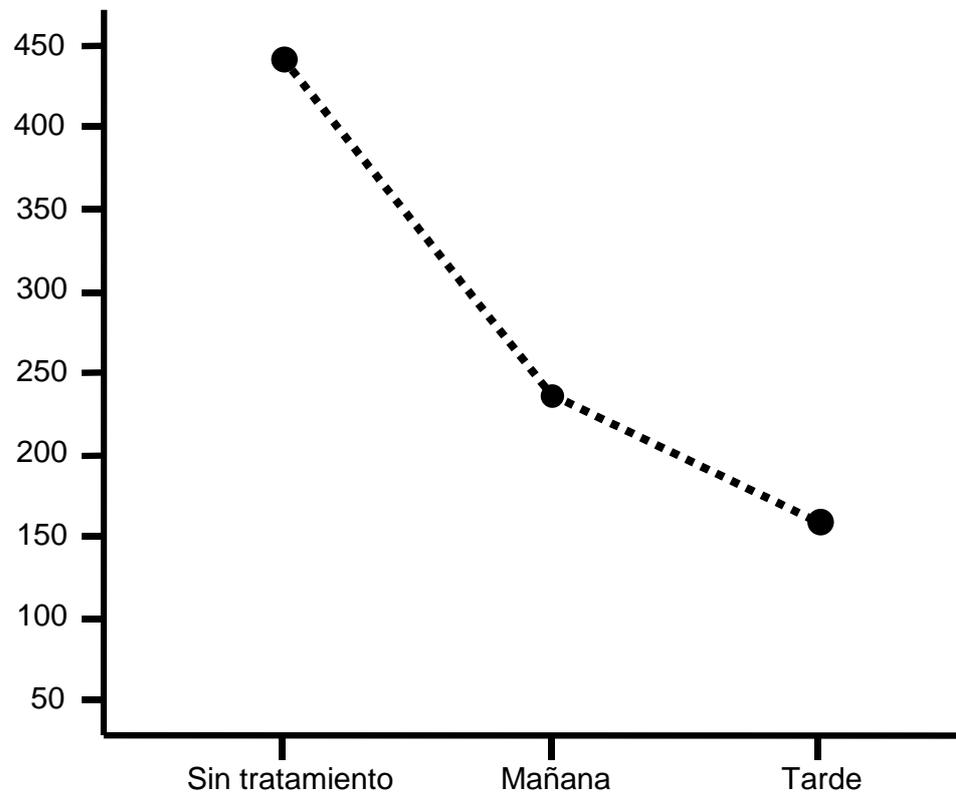


Figura 5.

Media de disminución del área bajo la curva en el FEF<sub>25-75</sub>

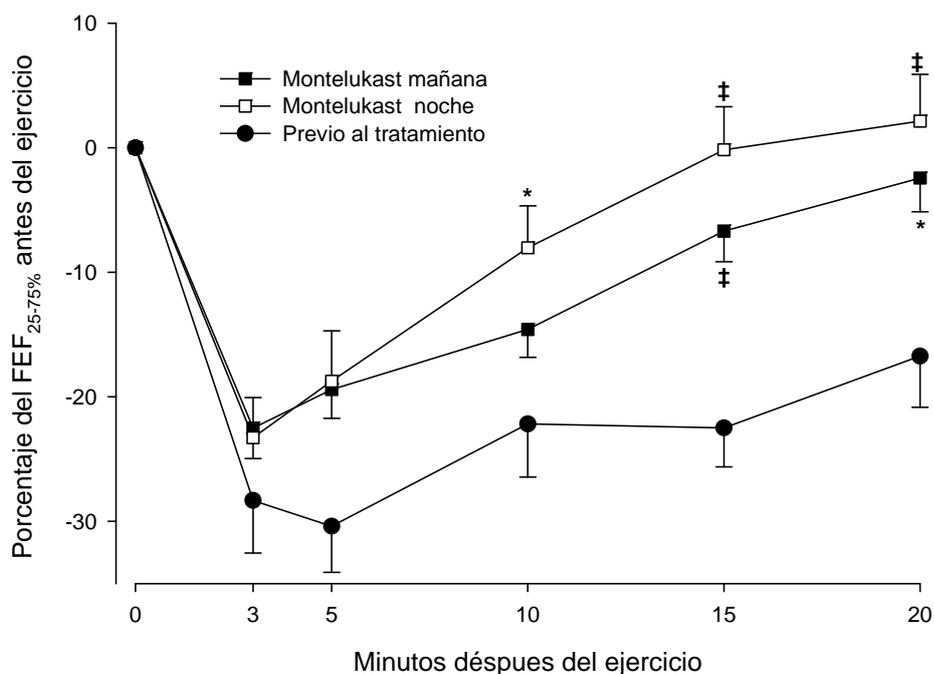


Figura 6. Porcentaje de caída del  $FEF_{25-75}$  en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \* $p \leq 0.05$ , † $p = 0.005$ , ‡ $p \leq 0.001$  vs. Pretratamiento.

Las curvas de las diferentes pruebas de provocación en los distintos minutos en que se midió el  $FEF_{25-75}$  se muestran en la figura 6, donde se observa un claro efecto de montelukast disminuyendo el parámetro independientemente del minuto de medida. Aunque los porcentajes de caída espirométricos en los minutos 3 y 5 son sustancialmente mayores, cuando se administra montelukast en la



mañana o en la noche, lo cierto es que las diferencias no son estadísticamente significativas. En general las diferencias se hacen significativas desde el minuto 10, pero es más importante destacar que en el minuto 20 los parámetros de medida vuelven a los valores obtenidos previos al ejercicio en los dos grupos de toma de montelukast, mientras que en las pruebas realizadas previas a la toma del fármaco los valores obtenidos son un 15% menores para el  $FEF_{25-75}$ .

Con respecto al  $FEF_{25-75}$  parece existir una diferencia favorable a la toma en la noche aunque la diferencia obtenida no es estadísticamente significativa. Tabla 2



### 8.3. FEV<sub>0.5</sub>

Es considerada por algunos autores como el mejor parámetro para ser estudiado y comparado en el niño menor de 5 años, al no depender tanto de la continuidad del esfuerzo como otros parámetros (FEV<sub>1</sub> y FEF<sub>25-75</sub>). Pese a no existir diferencias significativas entre la toma de la mañana y la noche cuando estudiamos la máxima caída, sí existen, estas diferencias frente a la prueba previa al tratamiento, al estudiar el AUC<sub>FEV0.5</sub>. Aparece una diferencia bastante significativa cuando la toma del fármaco es por la noche, tal y como muestra la tabla 3 y se representa gráficamente en las figuras 7 y 8.

	FEV <sub>0.5</sub>		
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	30.98 ± 11.20	21.30 ± 11.68*	20.52 ± 14.39*
AUC	319.70 ± 190.85	188.26 ± 157.28	106.35 ± 218.37**

\*p<0.05, \*\*p=0.01 con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 3. Máximas caídas del FEV<sub>0.5</sub> y AUC<sub>FEV0.5</sub> con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

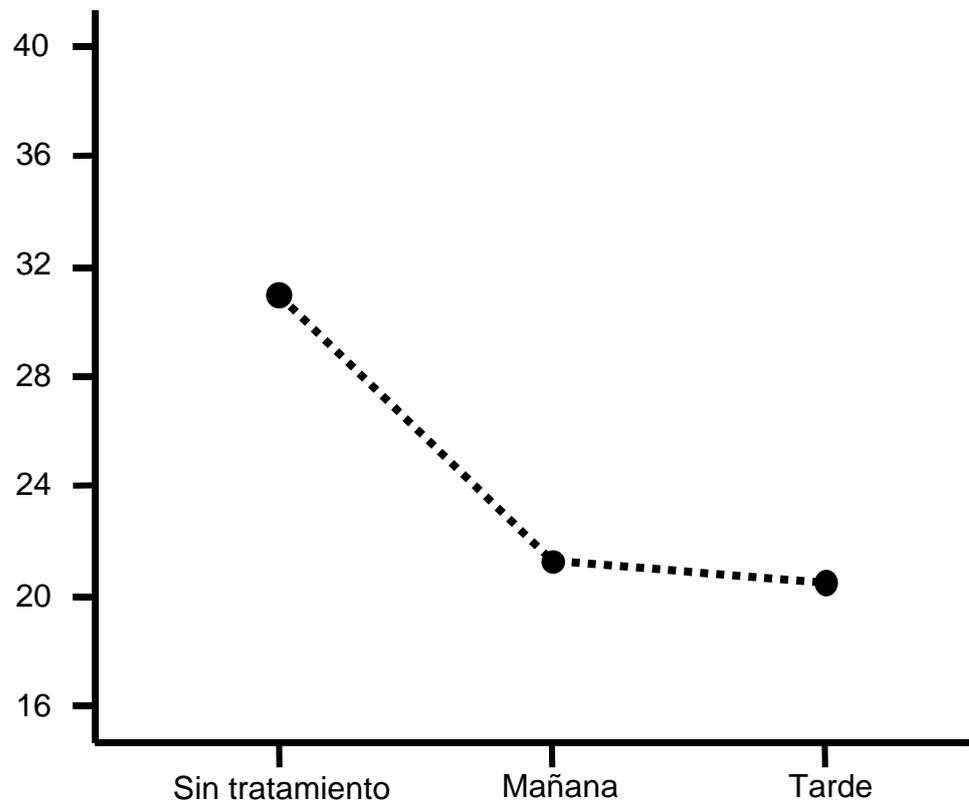


Figura 7. Índice máximo de caída en el FEV<sub>0.5</sub>

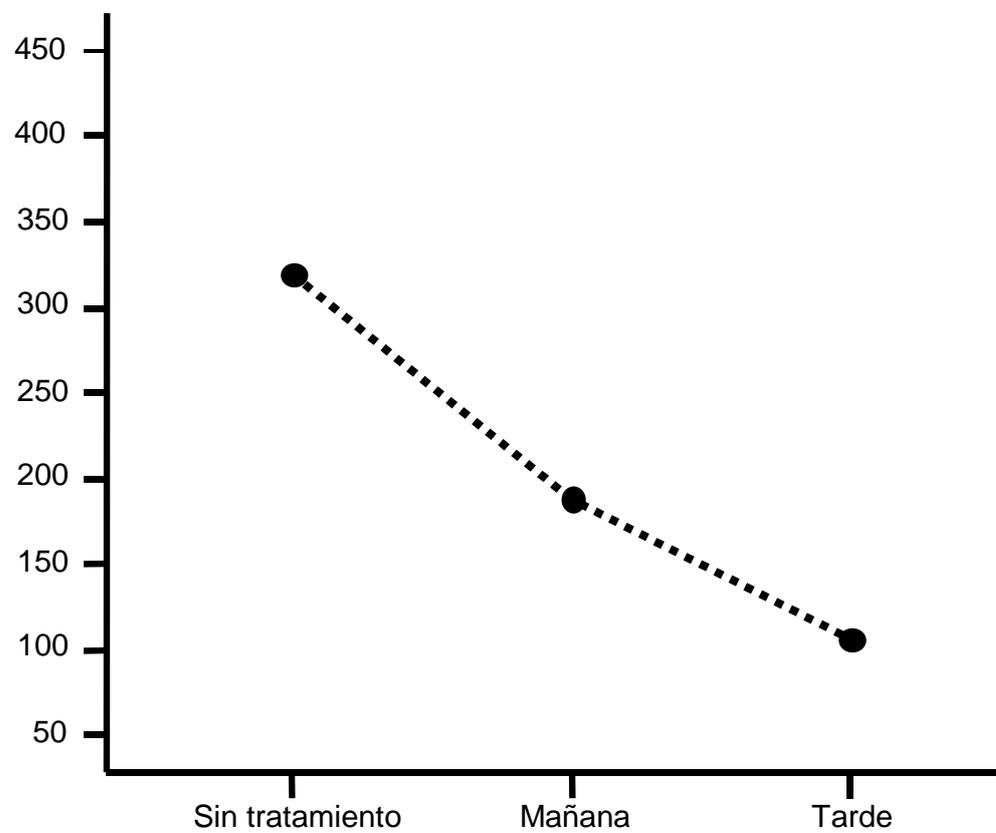


Figura 8.

Media de disminución del área bajo la curva en el FEV<sub>0.5</sub>

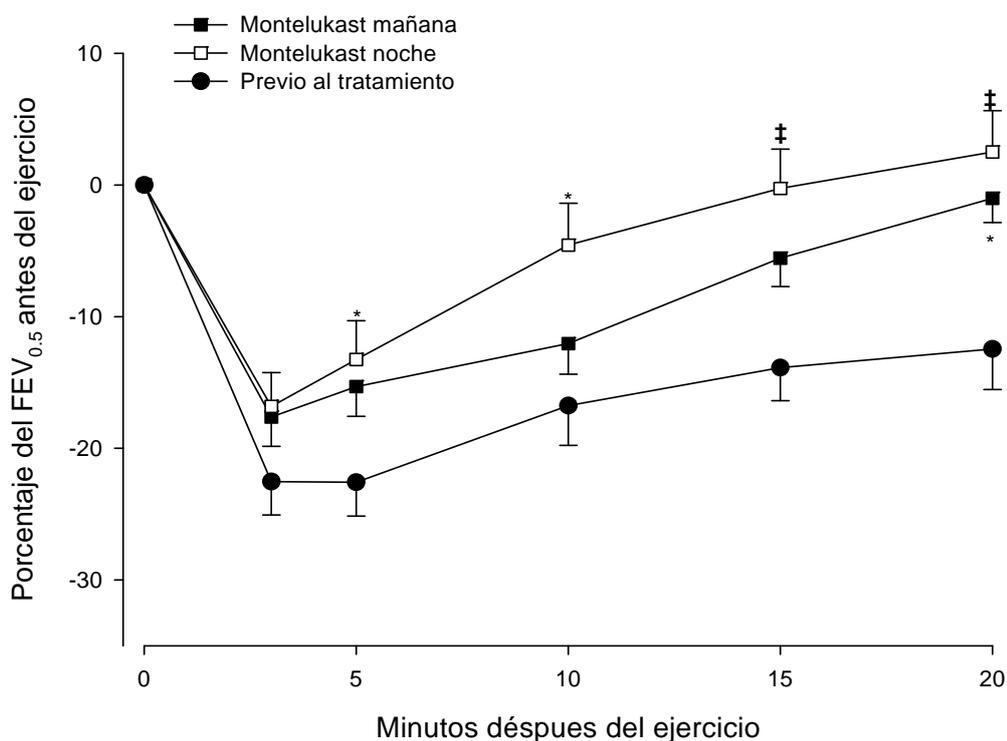


Figura 9. Porcentaje de caída del  $FEV_{0.5}$  en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \* $p < 0.05$ , ‡ $p = 0.001$  vs. Pretratamiento.

Cuando estudiamos los distintos minutos espirométricos (Figura 9) encontramos diferencias significativas en todos los minutos a favor de una clara mejoría en la toma de la noche frente a la previa



al tratamiento y no encontramos diferencias con la toma de la mañana, ni frente a la ausencia de tratamiento. Únicamente, las diferencias se hacen significativas al llegar al minuto 20, donde ambas tomas son mejores respecto a la falta de tratamiento, lo que indica claramente una recuperación más rápida del parámetro cuando se instaura tratamiento.



## 8.4. FVC

En cuanto a las diferencias para la capacidad vital forzada encontramos que aunque para la medida de la máxima caída del parámetro no muestra diferencias significativas para ambas tomas, existe una caída aproximada del 6%, con respecto a la prueba basal la caída es de un 47%, algo menos que en el FEV<sub>1</sub>, un buen resultado al ser un valor en el que la medida depende del máximo esfuerzo realizado. (Tabla 4 y Figura 10) Para el AUC<sub>FVC</sub> las diferencias son significativas para ambas tomas y en forma más intensa para la toma de la noche de manera que ambas medias representan la mitad que el área previa a tratamiento. (Tabla 4 y Figura 11)

FVC			
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	23.47 ± 11.38	17.20 ± 11.77	17.11 ± 12.85
AUC	294.26 ± 156.49	156.44 ± 101.95*	145.35 ± 130.58**

\*p<0.05, \*\*p=0.01 con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 4. Máximas caídas del FVC y AUC<sub>FVC</sub> con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

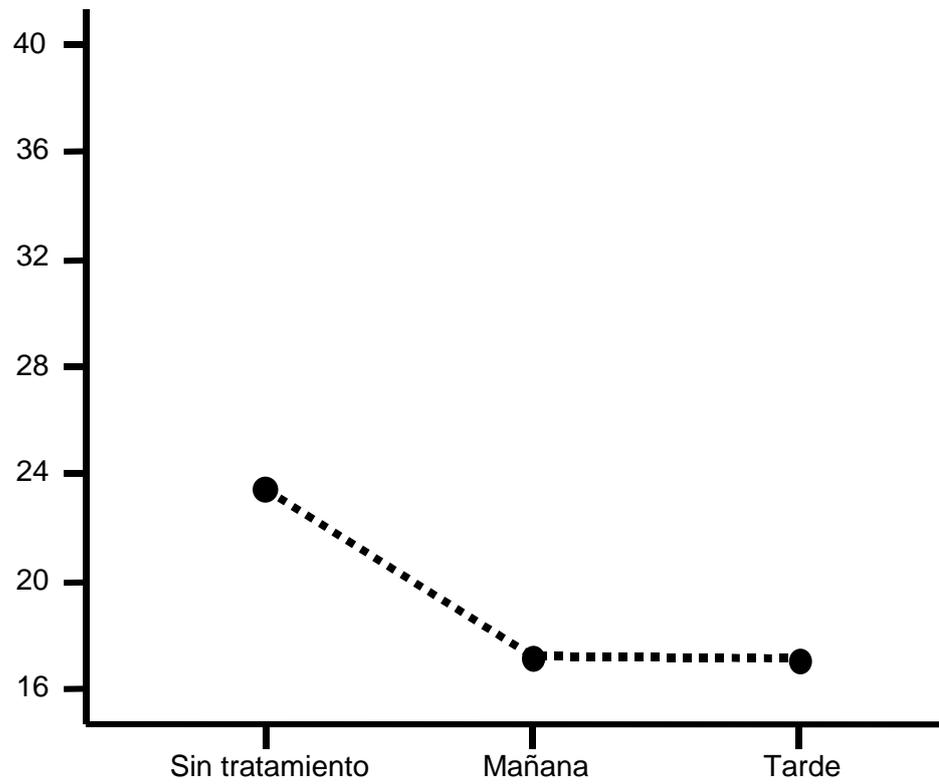


Figura 10. Indice máximo de caída en el FVC

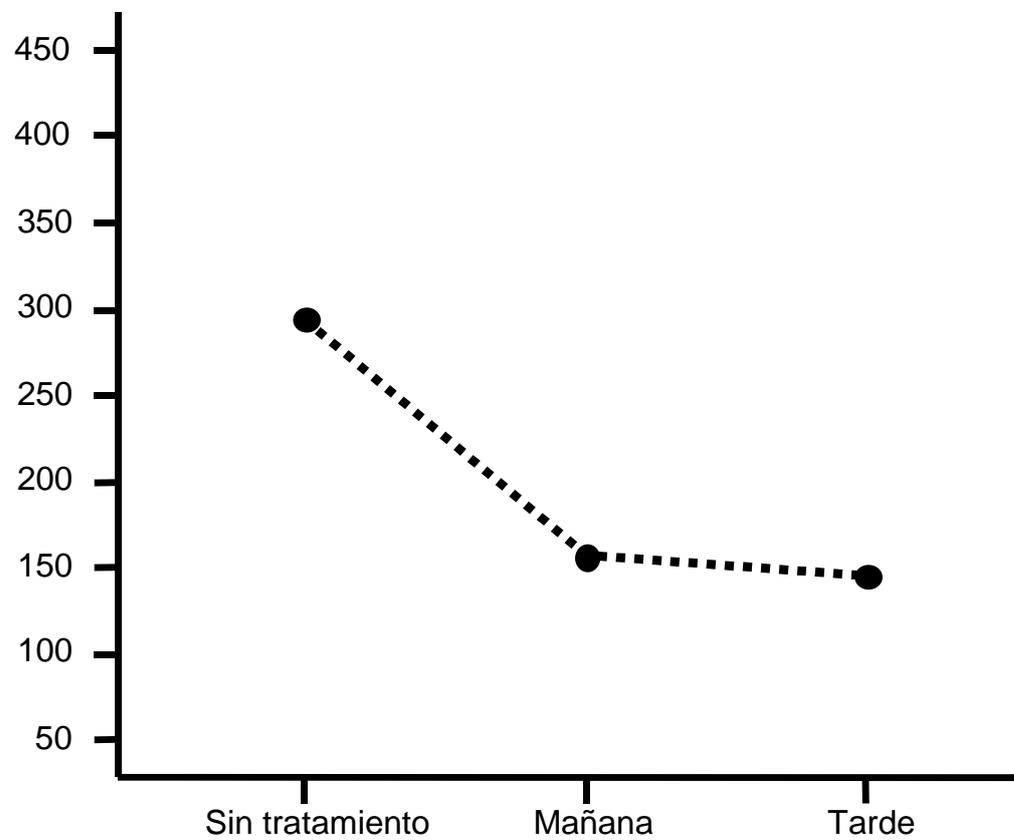


Figura 11. Media de disminución del área bajo la curva en el FVC

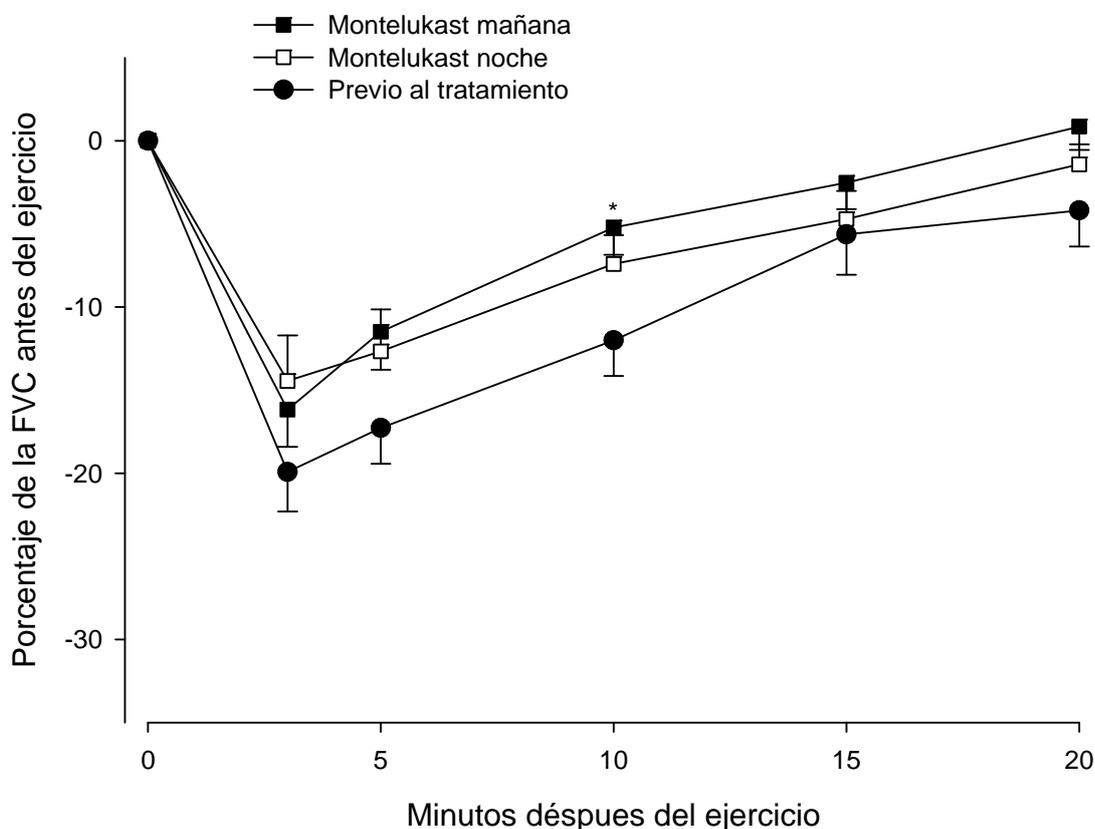


Figura 12. Porcentaje de caída de la FVC en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \* $p < 0.05$ , † $p = 0.005$ , ‡ $p = 0.001$  vs. Pretratamiento.

Al ser un parámetro tan sensible al esfuerzo de los niños al realizar la espirometría no encontramos diferencias cuando valoramos los minutos espirométricos de forma aislada, salvo un valor no muy significativo en el minuto 10, pero la media del área bajo la curva es menor cuando tomamos tratamiento, en toma diurna o nocturna. Figura 12



## 8.5. $MEF_{25}$

Cuando medimos el flujo tras el 25% del esfuerzo respiratorio inicial nos sorprende una muy significativa disminución en la máxima caída tras el ejercicio cuando la toma es por la mañana con una diferencia en la media de aproximadamente el 32%. Algo bien distinto se produce al estudiar el AUC donde encontramos una diferencia significativamente mayor en la toma de la noche que en la de la mañana al ser mucho más rápida la recuperación tras el ejercicio pero en ambos casos existen diferencias estadísticamente significativas a favor de las pruebas tras tomar medicación mañana o noche, con una disminución media aproximada del 50% y 66% respectivamente. Tabla 5, Figuras 13 y 14.

	$MEF_{25}$		
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	38.23 ± 15.38	25.94 ± 9.98***	28.66 ± 16.80
AUC	441.58 ± 297.99	223.78 ± 193.45*	150.21 ± 308.69***

\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.006$  con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 5. Máximas caídas del  $MEF_{25}$  y  $AUC_{MEF_{25}}$  con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

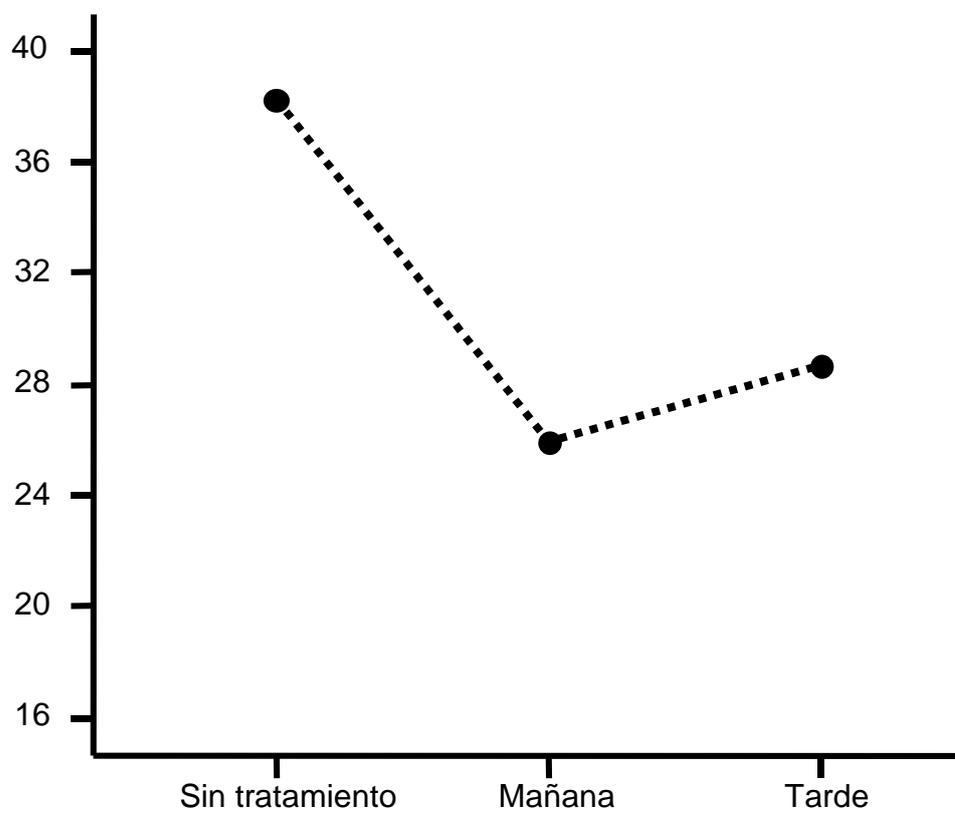


Figura 13. Índice máximo de caída en el MEF<sub>25</sub>

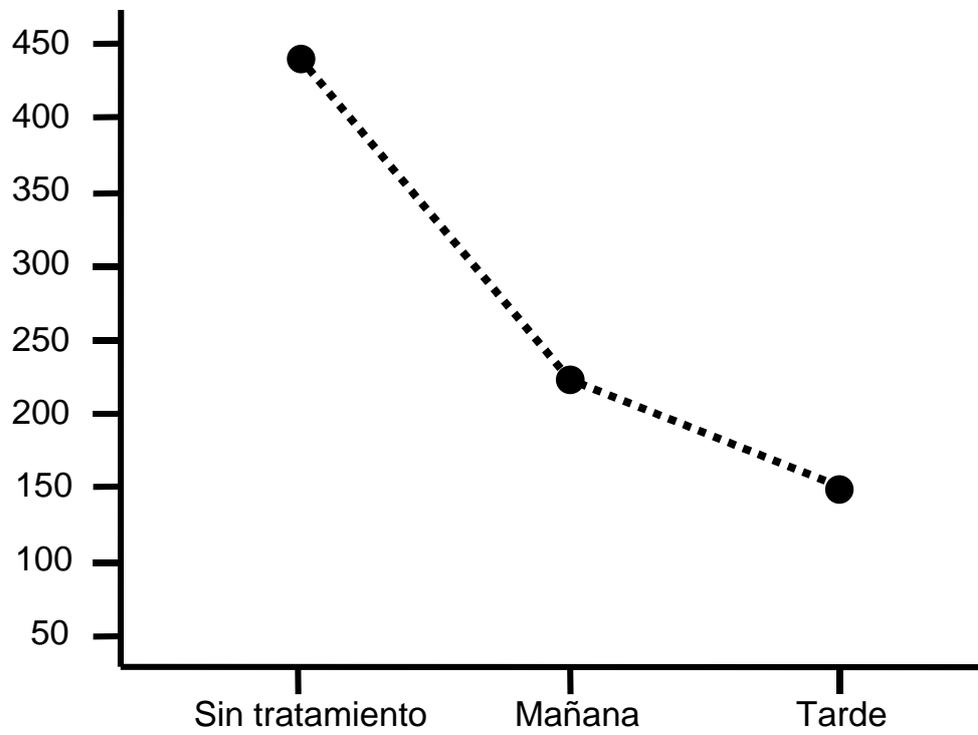


Figura 14.

Media de disminución del área bajo la curva en el MEF<sub>25</sub>

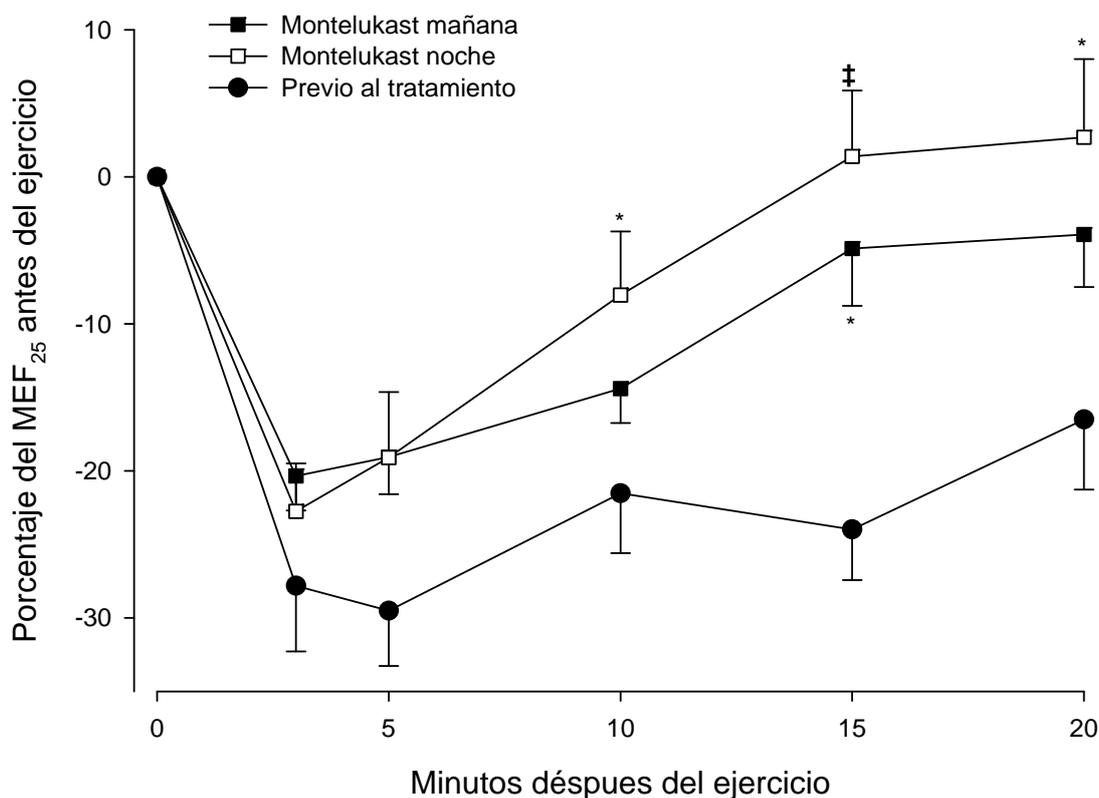


Figura 15. Porcentaje de caída del  $MEF_{25}$  en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \* $p < 0.05$ , ‡ $p < 0.001$  vs. Pretratamiento.

Cando estudiamos los minutos espirométricos de forma independiente (Figura 15) encontramos una mejoría muy significativa en los minutos 10 a 20 coincidiendo con los datos obtenidos de una recuperación mucho más rápida en la toma de medicación, y en



especial cuando es por la noche la administración del fármaco, dato no obtenido para la toma de la mañana.



## 8.6. MEF<sub>50</sub>

En el 50% del esfuerzo espiratorio se repite la situación del parámetro anterior en la que las máximas caídas son más intensas en la toma de la mañana cuando lo estudiamos de forma conjunta con una caída media menor en ambos casos, solo significativa para la toma de la mañana. (Figura 16) Cuando estudiamos el AUC (Figura 17) las diferencias son significativas para ambos casos pero con una disminución del 50% para la toma de la mañana y de un 60% para la toma de la noche. (Tabla 6)

MEF <sub>50</sub>			
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	36.60 ± 19.70	25.04 ± 12.01*	27.31 ± 15.05
AUC	435.33 ± 366.78	217.99 ± 172.98*	166.02 ± 237.73***

\*p<0.05, \*\*\*p<0.006 con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 6. Máximas caídas del MEF<sub>50</sub> y AUC<sub>MEF50</sub> con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

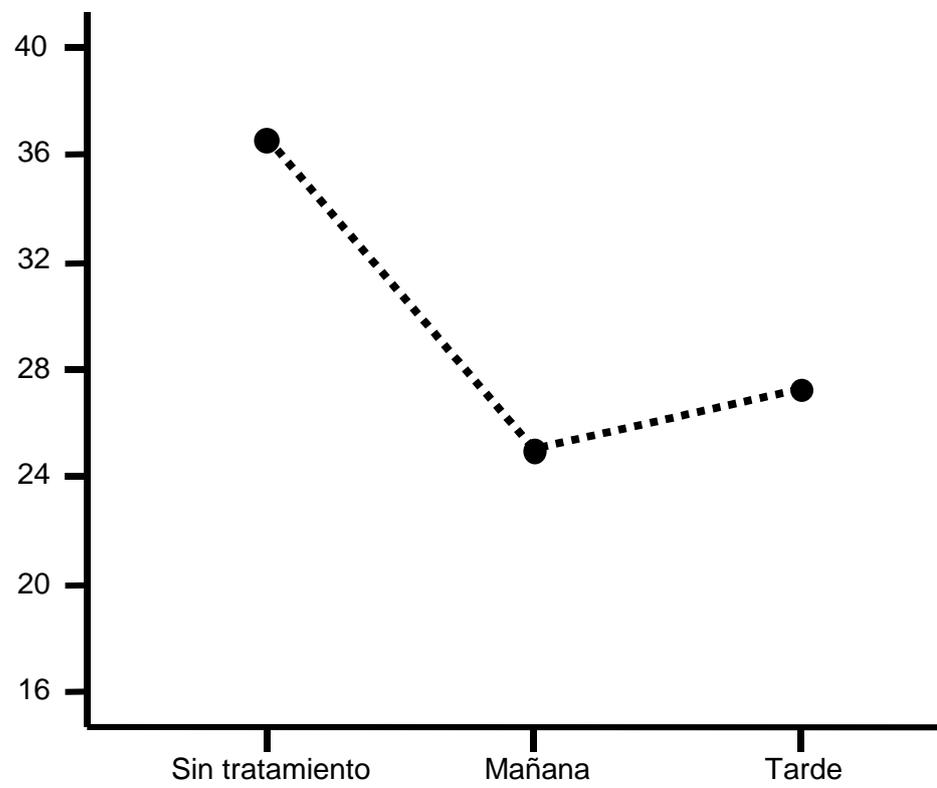


Figura 16. Índice máximo de caída del MEF<sub>50</sub>

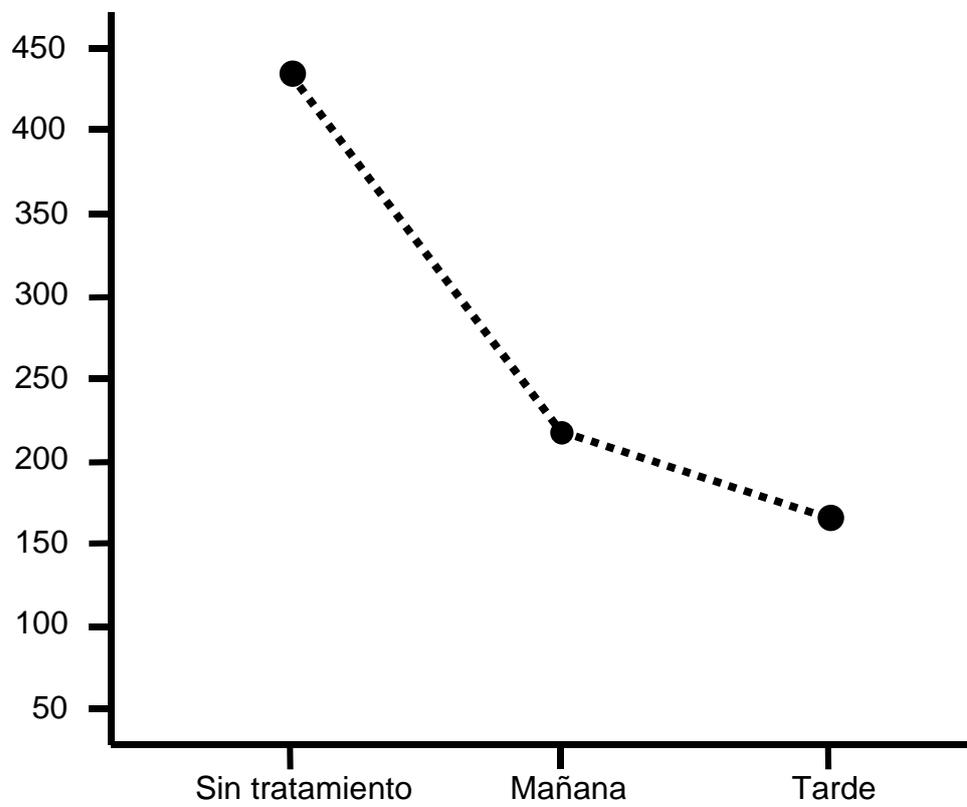


Figura 17.

Media de disminución del área bajo la curva en el MEF<sub>50</sub>

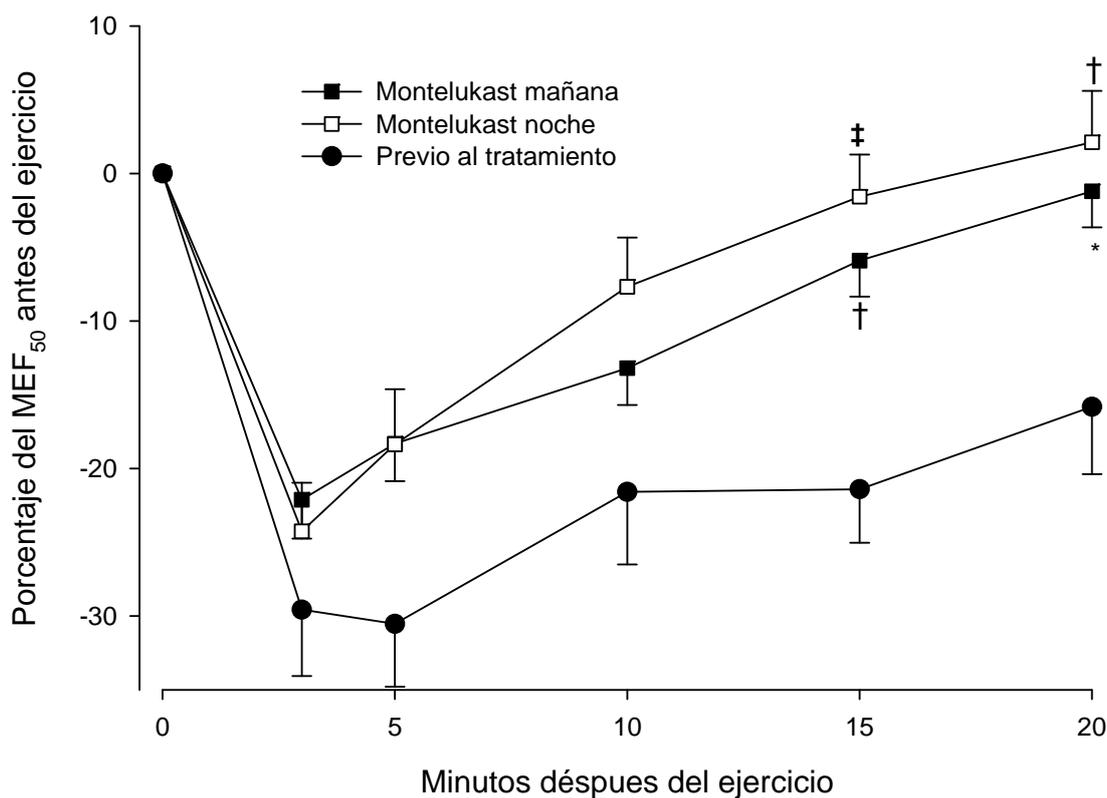


Figura 18. Porcentaje de caída del  $MEF_{50}$  en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \* $p < 0.05$ , † $p < 0.005$ , ‡ $p < 0.001$  vs. Pretratamiento.

Cuando estudiamos los minutos espirométricos de forma aislada (Figura 18) se observa la tendencia a una recuperación más rápida con el uso de tratamiento que en su ausencia, como en la casi totalidad del resto de parámetros estudiados.



Encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la prueba basal en los minutos 15 y 20 pero no entre la toma de mañana y noche en ninguno de los minutos espirométricos.



## 8.7. MEF<sub>75</sub>

Se repite la situación de los parámetros que estudian los mesoflujos con diferencias significativas para la máxima caída de la mañana (Figura 19) y al estudiar AUC (Figura 20) la significativa es la mejoría con la toma de la noche con respecto a la medida basal, (Tabla 7) aunque la máxima caída es menor en la toma de la mañana. (Figura 19) Da lugar a una discordancia entre los resultados obtenidos para la máxima caída, menor por la mañana, y los valores de AUC, mejores para la toma de la noche, y en ambos casos resultados estadísticamente significativos con respecto a la medida basal.

	MEF <sub>75</sub>		
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	35.52 ± 14.72	20.36 ± 16.76*	22.75 ± 19.70
AUC	388.38 ± 268.71	153.01 ± 347.31	117.98 ± 403.48*

\*p<0.05 con respecto a la medida basal previa al tratamiento

Tabla 7. Máximas caídas del MEF<sub>75</sub> y AUC<sub>MEF75</sub> con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

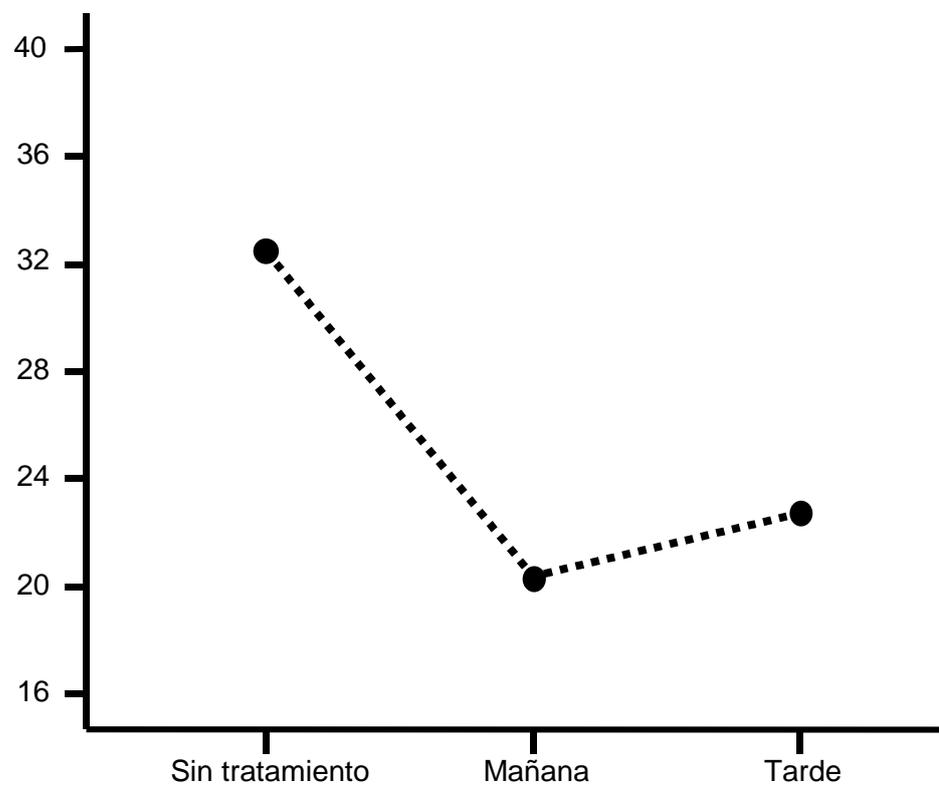


Figura 19. Índice máximo de caída en el MEF<sub>75</sub>

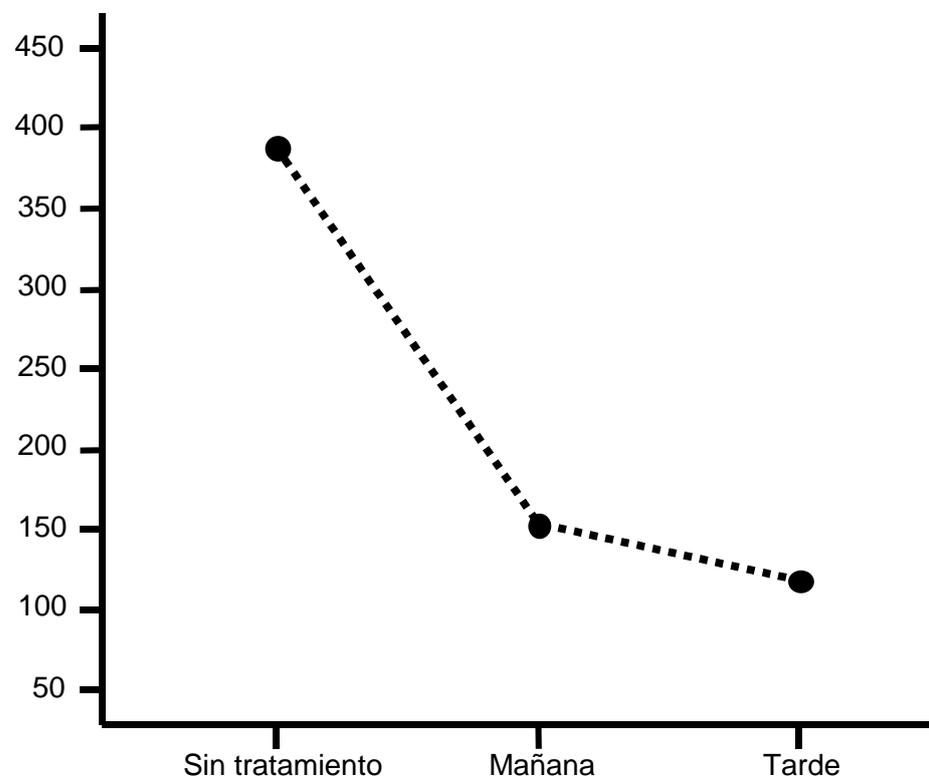


Figura 20.

Media de disminución del área bajo la curva en el MEF<sub>75</sub>

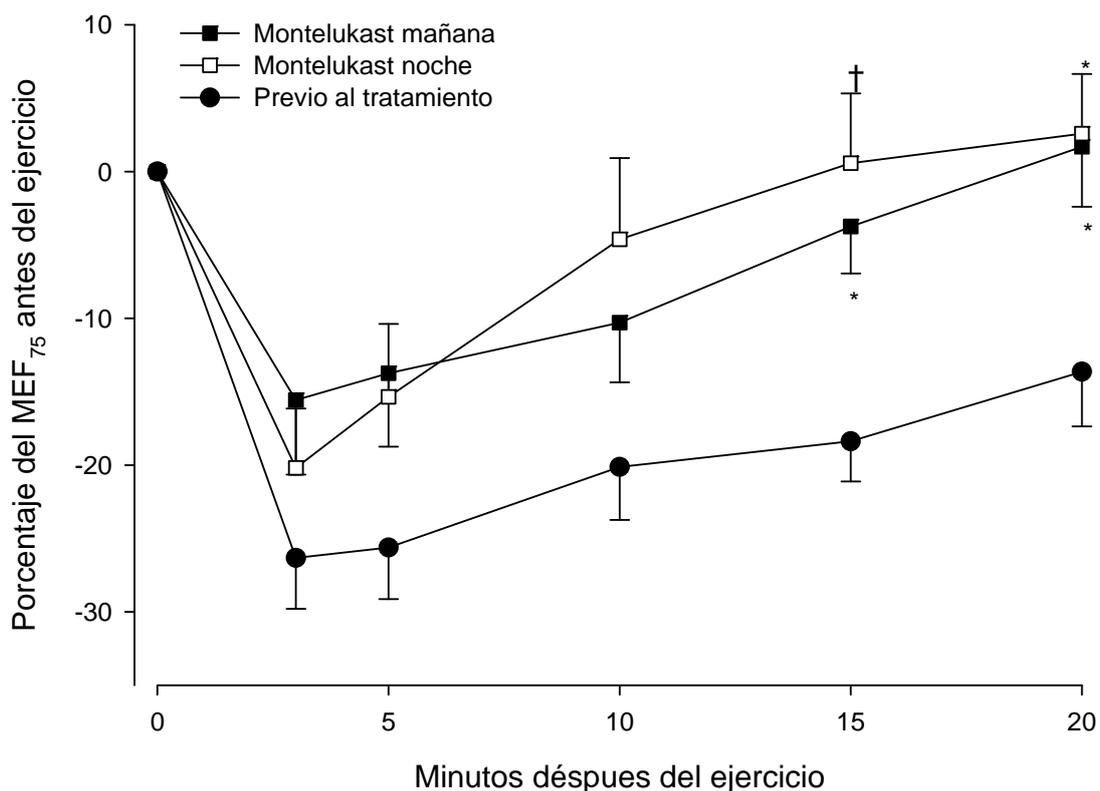


Figura 21. Porcentaje de caída del MEF<sub>75</sub> en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \*p<0.05, †p<0.005 vs. Pretratamiento.

Se confirma de igual manera la tendencia a una recuperación rápida y clara con el uso de medicación en toma de mañana y noche frente a ausencia de tratamiento cuando analizamos los minutos



espirométricos por separado, donde se hace patente la diferencia en los minutos 15 y 20 con respecto a la toma basal. (Figura 21)



## 8.8. PEF

En este parámetro, tan dependiente del esfuerzo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos valores obtenidos para el PEF en el AUC y máxima caída entre la toma de mañana y noche dada la gran variabilidad observada después de todas las pruebas.

	PEF		
	Basal	Mañana	Noche
Máxima caída	26.80 ± 12.85	16.48 ± 34.24	18.53 ± 16.81
AUC	306.93 ± 217.42	53.02 ± 644.76	104.12 ± 353.72

Tabla 8. Máximas caídas del PEF y  $AUC_{PEF}$  con respecto a la espirometría basal previa al tratamiento y tras la toma de Montelukast en la mañana o en la noche.

No es necesario estudiar la máxima caída ni el AUC al no encontrar caídas significativas con respecto a la toma basal, aunque gráficamente se observa la tendencia a la mejoría para ambos valores en la toma de mañana y noche. (Figura 22 y 23)

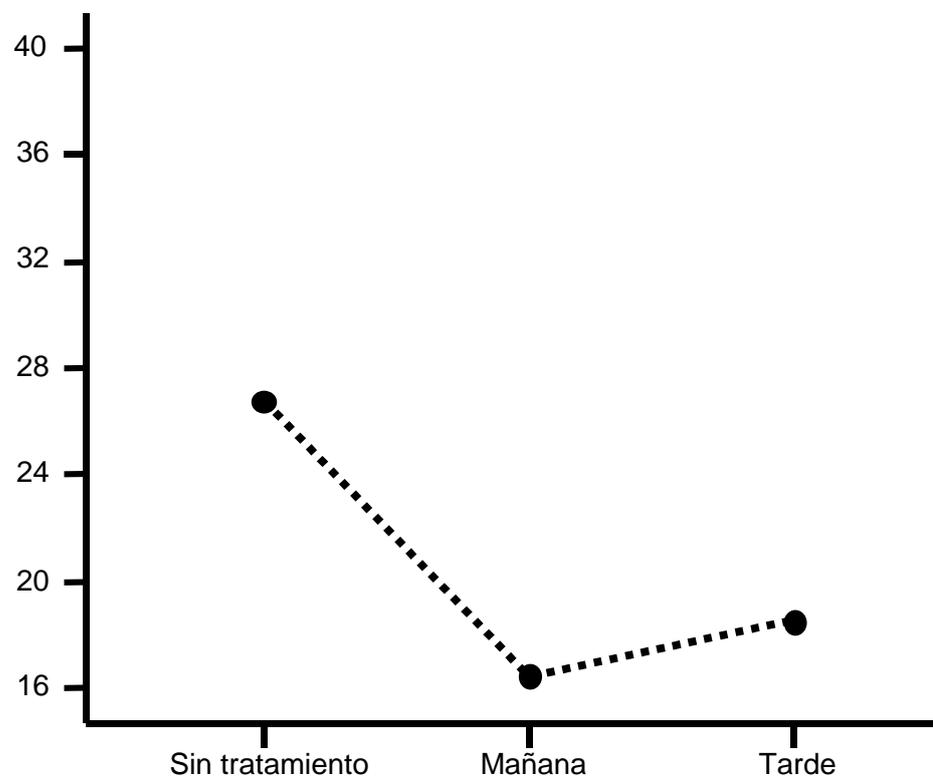


Figura 22. Índice máximo de caída en el PEF

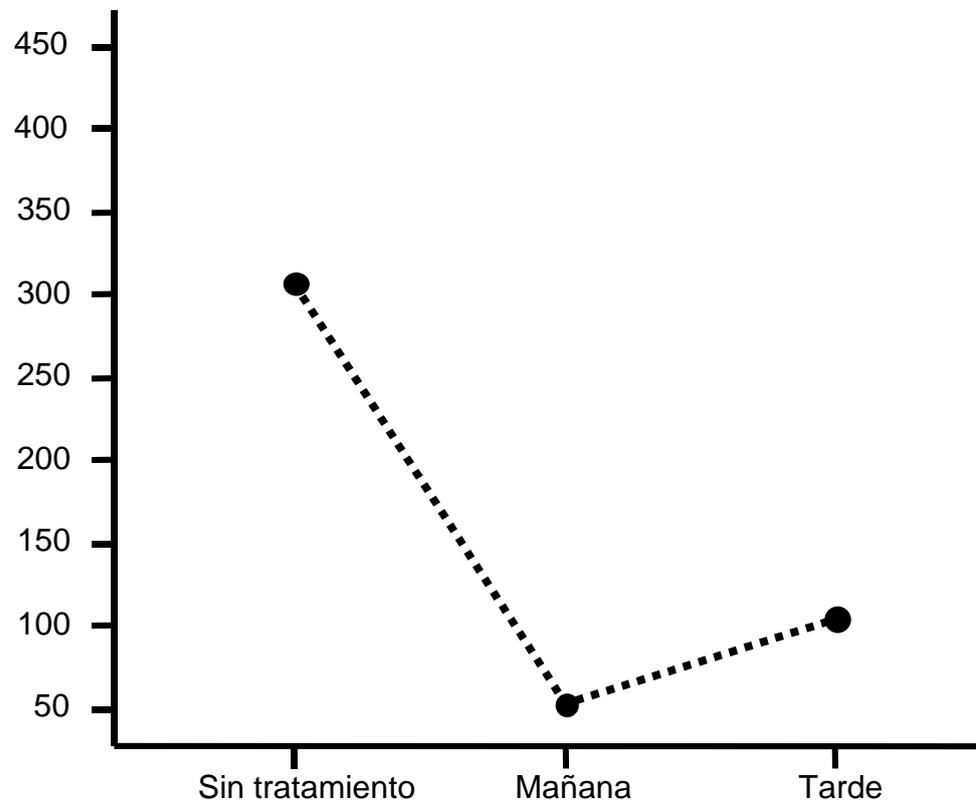


Figura 23. Media de disminución del área bajo la curva en el PEF

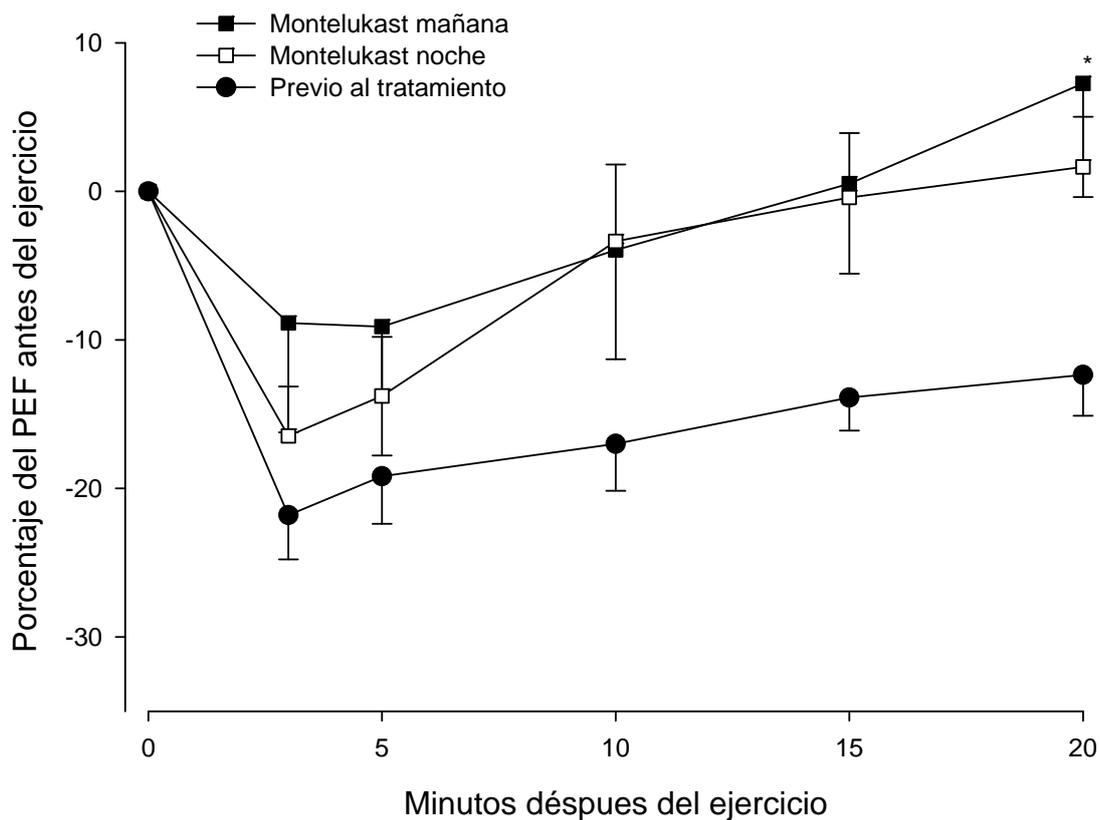


Figura 24. Porcentaje de caída del PEF en los diferentes minutos de la prueba de esfuerzo. Antes de iniciar el tratamiento y después de tomar montelukast en la mañana o la noche. \* $p < 0.05$  vs. Pretratamiento.

La tendencia a una recuperación en los minutos espirométricos finales se vuelve a observar pero sin alcanzar diferencias



significativas salvo en el minuto 20 y solo para la toma de la mañana.  
(Figura 24)



# DISCUSION



## 9. DISCUSIÓN

El broncoespasmo inducido por ejercicio aparece aproximadamente en el 50% de los asmáticos y en pacientes diagnosticados de asma inducido con ejercicio sin asma.<sup>(150),(151)</sup> Su patogenia todavía no es bien comprendida aunque se sabe que las condiciones ambientales de frío y humedad del aire, así como el volumen de aire inspirado pueden ser el desencadenante inicial.<sup>(152),(32),(55)</sup>

Aunque sabemos que el ejercicio físico puede provocar ataques agudos de broncoespasmo en niños asmáticos, no hemos considerado la posibilidad de que el ejercicio intenso pueda desarrollar asma en el deportista hasta hace poco tiempo. En especial podemos encontrar deportistas con asma de esfuerzo, con hiperreactividad bronquial o que utilizan tratamiento para el control del asma, entre aquellos que realizan ejercicio físico de forma intensa o en ambientes fríos y secos.<sup>(153)</sup>

Hay estudios que demuestran, que sujetos sanos presentan una prueba con metacolina positivo después de inhalar, durante un corto periodo de tiempo, aire a  $-17^{\circ}\text{C}$ , lo cual demuestra, que no es un síntoma específico del asma, y que puede aparecer en otras enfermedades respiratorias, en sujetos sanos o infecciones virales.<sup>(154)</sup>



En el asma está presente la inflamación bronquial hasta en los pacientes recién diagnosticados,<sup>(155),(156)</sup> desde el inicio aparece el daño epitelial, infiltración de eosinófilos, linfocitos, mastocitos, macrófagos y el remodelado de la vía respiratoria con engrosamiento de la membrana basal epitelial y la masa de músculo liso bronquial. En los lavados alveolares de adolescentes, esquiadores de competición no asmáticos, encontramos un aumento en el número de linfocitos y mastocitos,<sup>(103)</sup> en la biopsia destaca el aumento en el número de neutrófilos sobre los pacientes asmáticos no deportistas que por contra tienen un mayor número de linfocitos, eosinófilos y matocitos que los deportistas.<sup>(123)</sup> Además los cambios inflamatorios, en la biopsia bronquial, los encontramos tanto en deportistas con hiperreactividad bronquial como en los que no la presentan al estudiarlos con la prueba de metacolina.

En pacientes no asmáticos que desarrollan broncoespasmo inducido con ejercicio de forma exclusiva por respirar grandes cantidades de aire frío y seco, no encontramos mejoría en parámetros clínicos, espirométricos e inflamatorios con la administración de Montelukast.<sup>(123)</sup> Cabe, entonces, justificar la teoría de una mejoría del asma que se manifiesta con el esfuerzo en niños al controlar su asma de base. La causa de mejora, al realizar la prueba de esfuerzo, sería el uso de montelukast para el control del asma y no la prevención del broncoespasmo inducido con ejercicio.

Otro tipo de pacientes,. asmáticos o no, pero que realizan grandes consumos de aire frío y seco, dan lugar a un tipo de



inflamación semejante a la producida por irritantes de la vía aérea donde, en general, los fármacos para el control del asma no tienen efecto al predominar los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio. Estos resultados los encontramos en esquiadores, patinadores y nadadores de elite,<sup>(157),(154),(158),(159)</sup> donde el broncoespasmo inducido con ejercicio puede no considerarse una primera manifestación de su asma, como ocurre en la población normal y en los niños en concreto.

Es fácil plantearse si con otro fármaco menos complejo, en su administración y en la valoración de resultados obtenidos para el control del asma de esfuerzo, como son los broncodilatadores y en concreto salmeterol, activo en todos los pacientes y en todos los tipos de asma inducido con el ejercicio,<sup>(160)</sup> se obtendría el mismo o mejor resultado.

Esta claro que el porcentaje mayor de descamación de células epiteliales del árbol bronquial se relaciona con un aumento de la severidad del asma por aumento de la resistencia respiratoria que se traduce en una disminución del FEV<sub>1</sub> después de la prueba de ejercicio.<sup>(161)</sup>

Cuando se desencadena el broncoespasmo inducido con ejercicio los niveles de histamina, triptasa, y CysLTs se incrementan en el esputo inducido mientras que disminuyen TXB<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>. Esta demostrado que las concentraciones de histamina y CysLTs se relacionan de forma directamente proporcional a la concentración de



células epiteliales en el esputo inducido después de la prueba de ejercicio.

Cuando tratamos con montelukast y loratadina no se modifica el volumen del esputo ni su concentración y fórmula celular pero disminuyen los niveles de histamina y CysLTs tanto en el esputo basal como en el recogido después del esfuerzo y entre ellos. Es decir, histamina y CysLTs, no influyen sobre la descamación de células epiteliales y por tanto debemos suponer que no actúan sobre la persistencia de los síntomas a largo plazo. Los datos estudiados con lavado broncoalveolar no muestran estas diferencias al tomarse de la zona mas distal de la vía respiratoria, mientras que el esputo inducido si muestra estas diferencias al tomarse de los conductos alveolares, bronquiolos y bronquios segmentarios.<sup>(162)</sup> En estos estudios se ha encontrado un aumento de los mastocitos valorados por la excreción urinaria de sus mediadores, incluidos los CysLTs,<sup>(122),(163)</sup> y es la alteración del balance entre estos y PGE2 lo que puede favorecer la broncoconstricción después del ejercicio, lo que se favorece por el daño en la célula epitelial y por tanto por la liberación de CysLTs.<sup>(164)</sup> La liberación de LTB<sub>4</sub> (no inhibida por el uso de Montelukast) favorecería el reclutamiento de neutrófilos característico de la inhalación de aire frío y seco y del broncoespamo inducido con ejercicio en deportistas de elite,<sup>(165)</sup> sin acompañarse de un incremento significativo de los eosinófilos.

La liberación de células epiteliales originada por el daño crónico que se produce sobre ellas, resulta en estos casos un factor



determinante de la susceptibilidad al broncoespasmo inducido con ejercicio, al provocar la vasodilatación en la vía aérea, la liberación de mediadores, edema y el aumento de la permeabilidad lo que se asocia con la severidad del espasmo bronquial.<sup>(166)</sup>

Estos datos indican que montelukast puede ser efectivo para reducir la severidad de la broncoconstricción inducida con ejercicio pero no para evitarlo de forma total. Tres razones fundamentales lo justificarían. La primera es que no solo se produce por la liberación de CysLTs, sino que un gran número de mediadores y células distintas se involucran en este proceso dando lugar a efectos distintos a los que producen los CysLTs y montelukast tiene una afinidad por el receptor Cys-LT1 entre 2.5 y 5 veces menor que LTD4.<sup>(167)</sup>

La segunda razón, hace referencia a que montelukast no se basta por si solo para evitar el asma y el remodelado de la vía aérea, es un complemento de los Broncodilatadores de larga duración y de los corticoides inhalados.

La tercera resulta la mas compleja, ¿a qué llamamos asma inducido con ejercicio o broncoespasmo inducido por ejercicio?. En el deportista de elite sin asma podemos encontrar síntomas relacionados, uso de medicamentos relacionados e incluso remodelado, en mas intensidad cuanto más seco, mas frío y más volumen de aire se respire. En estos deportistas, predomina el reclutamiento de neutrófilos sobre el de eosinófilos y el fenómeno



determinante del proceso es la deshidratación de la vía respiratoria que da lugar a descamación del epitelio bronquial, vasodilatación, aumento de la permeabilidad, edema, liberación de mediadores y broncoconstricción. Hay estudios que demuestran la ineficacia del producto en deportistas con síntomas de asma de esfuerzo exclusivamente.<sup>(123)</sup> Por tanto, podemos pensar que los niños que diagnosticamos de asma inducido con ejercicio deberíamos de diagnosticarlos como niños con asma bronquial no controlado, que precisan un ajuste en su medicación al sufrir un broncoespasmo inducido con ejercicio. Por ello debemos valorar la necesidad de cambiar la indicación de Montelukast para el asma inducido con ejercicio por la única y exclusiva de control del asma (persistente o no) y considerar como asma inducido con ejercicio, la enfermedad que sufren sujetos sanos, deportistas y trabajadores con una fuerte carga ventilatoria en condiciones ambientales adversas de frío y sequedad del aire ambiental.

Cabe postular, que el broncoespasmo inducido con ejercicio se produce ante el estímulo irritativo que produce el paso de una gran cantidad de aire frío y seco por el árbol respiratorio en pacientes sanos o asmáticos y que da lugar a broncoconstricción por estímulo físico directo, deshidratación y alteración de la osmolaridad del moco y que este umbral está disminuido en niños con asma activo (excluye polinosis fuera de estación) lo que da lugar en un 50% de los casos a la aparición de asma con el ejercicio cuando se realiza en condiciones ideales de temperatura y humedad. Quizás todo el proceso se activa



por los macrófagos alveolares que atraen neutrófilos mediante el LTB<sub>4</sub>.<sup>(168)</sup>

No tenemos gran cantidad de estudios que justifiquen el uso de Montelukast en la mañana o en la noche, únicamente encontramos los estudios previos al lanzamiento del fármaco<sup>(140)</sup> que, con un número no muy grande de pacientes, nos hablan de un mejor perfil fármaco dinámico vinculado a la actividad diaria cuando utilizamos este fármaco por la noche, al producirse el pico de máxima concentración tras las 2-4 horas de haberlo ingerido en niños. Nos planteamos si, por esta causa, los niños deben de realizar el ejercicio físico tras dos horas de la ingestión de montelukast y durante cuanto tiempo les protegería. Probablemente desde la segunda hora tras la toma hasta 24 horas después según la farmacocinética. El único estudio encontrado sobre este tema<sup>(169)</sup> refleja que el efecto protector no se produce a las dos ni a las 24 horas, lo hace aproximadamente a las doce horas después de tomarlo a dosis única, pero con datos contrapuestos con otros autores que describen una utilidad máxima entre una hora y cuatro para Zafirlukast.<sup>(160),(170)</sup> Estudios iniciales,<sup>(171)</sup> demuestran que montelukast no tiene utilidad a las 36 horas y si a las 24 horas de tomarlo, de forma más intensa según la dosis sea mas alta. Es fácil llegar a la conclusión que lo importante no es dar el fármaco por la mañana o por la noche, si no según el tipo de asma, predominantemente nocturno o no, y las horas en que el niño realiza actividad física, mañana o tarde. Sabemos que el pico de Montelukast en sangre no se correlaciona con la mejoría clínica,<sup>(122)</sup>



aunque la mejoría si es dosis dependiente y se ha utilizado para calcular la dosis eficaz del fármaco.<sup>(171)</sup>

Nuestro planteamiento se basó, en pensar si el asma que se pone de manifiesto con el ejercicio en el niño se controla gracias al uso continuado de medicación, es lógico suponer, que no es necesario utilizar el fármaco por la noche y que lo que estaríamos buscando es la disminución del broncoespasmo con el ejercicio a través de un mejor control del asma bronquial.

Obtenemos datos adicionales sobre la protección de montelukast en el asma inducido con ejercicio en niños de entre 6 y 14 años de edad, al igual que demostramos la inexistencia de diferencias significativas cuando la toma se realiza por la mañana o por la noche.

Hay pocos estudios sobre la prevención que produce Montelukast en el asma inducido con ejercicio en niños de seis a catorce años. El primero fue realizado por Kemp et al.<sup>(146)</sup> como un estudio doble ciego, placebo-control. Estudian el efecto protector de la toma de dos días en la tarde de montelukast 5 mg sobre el ejercicio, al realizar la prueba de esfuerzo al día siguiente de la segunda dosis. El tiempo de recuperación es de 18 minutos en los que toman Montelukast y 28 minutos en los que toman el placebo, realizan espirometrías hasta los 60 minutos desde el minuto 5. En nuestro estudio, realizamos espirometrías desde los 3 hasta los 20 minutos y el tiempo de recuperación es similar. La caída máxima es comparable



en los dos estudios con un 18% y 19% para la dosis de mañana y tarde respectivamente. El porcentaje de reducción del área bajo la curva comparada con placebo fue del 45%, frente al 53% y 49% para la toma de mañana y la de noche respectivamente.

Peroni<sup>(169)</sup> tiene un planteamiento distinto al estudiar el efecto de una dosis única de este fármaco con y sin la toma coincidente de loratadina, en dosis también única, para el control del asma inducido con ejercicio.<sup>(172)</sup> Montelukast muestra un efecto protector a las 12 horas de la toma. A las 8 y 24 horas el fármaco no tiene ningún efecto cuando se toma a dosis única, probablemente porque necesite más de una dosis para alcanzar la concentración necesaria en plasma para obtener protección tras 24 horas de la última dosis administrada. En este estudio los niños tomaban corticoides inhalados lo que le hace discrepar del estudio de Kemp y no existen cambios cuando se añade Loratadina.

Recientemente, Melo,<sup>(173)</sup> estudia la capacidad de Montelukast para disminuir la fase inicial y tardía del asma inducido con ejercicio en niños de 7 a 16 años. En total 22 niños, algunos inhalando corticoides, fueron estudiados después de tomar una semana placebo o Montelukast a la hora de acostarse con un periodo previo de dos semanas sin tomar medicación. La caída máxima se atenuó de un 35% a un 17%.

En un estudio, randomizado, cruzado, placebo-contróles, publicado recientemente por Kim<sup>(174)</sup> los autores estudian la



administración a largo plazo del fármaco, durante 8 semanas, en un grupo de 64 pacientes. Observan una reducción de la caída del FEV<sub>1</sub> de un 37% a un 28%. Se establece una diferencia de un 10% entre placebo y montelukast para todos los autores excepto para Melo que la establece en un 17%.

Una limitación de nuestro estudio es el bajo número de pacientes, lo que implica que solo se detecten caídas en el FEV<sub>1</sub> entre grupos que tengan una diferencia igual o mayor al 7%, pero diferencias menores no son relevantes desde el punto de vista clínico.

Analizamos la máxima caída en el FEF<sub>25-75</sub> y el área bajo la curva de este parámetro con el fin de valorar los menores grados de obstrucción.<sup>(175)</sup> Parecen existir diferencias, aunque no estadísticamente significativas, cuando se toma por la noche y se podría especular que aumentando el número de pacientes estas diferencias aumentarían. Si así fuera, Montelukast, ejercería su acción antiinflamatoria más intensa a lo largo de todo el día, tras la toma de la noche, al alcanzar en ese momento su nivel plasmático más alto.

La vía respiratoria periférica, incluida en el parénquima pulmonar es reconocida como la zona de predominio de la obstrucción respiratoria en asmáticos,<sup>(176)</sup> y en efecto, es donde se produce la mayor respuesta a metacolina<sup>(177)</sup> asumiendo que también es importante en el asma inducido con el ejercicio. Se puede postular, que al ser Montelukast una medicación sistémica alcanza mejor la vía



aérea pequeña en comparación con la medicación inhalada, lo que la haría más específica de esta vía pequeña y por tanto su administración por la noche obtendría un mayor efecto por la mañana al estar en sus niveles plasmáticos más altos a primeras horas de la mañana. Por otra parte también puede ser que Montelukast ejerza su efecto cuando hay una mayor concentración de linfocitos CD4+ como ocurre en el asma nocturna.<sup>(178)</sup> Hay un ritmo circadiano de los linfocitos CD4+ en sangre periférica que les hace alcanzar su máximo nivel entre la media noche y las ocho de la mañana.<sup>(179)</sup> Es muy especulativa pero sugerente, la hipótesis de un pico antiinflamatorio de montelukast durante la noche. Sin embargo debemos tomarlo con precaución, los valores de FEF<sub>25-75</sub> son muy variables y realmente el número de pacientes no es lo suficientemente grande como para que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

Otra limitación del estudio es la falta de un grupo placebo y la comparación se realiza solo con la prueba previa al tratamiento pero los resultados son consistentes y coincidentes con trabajos previos.



# CONCLUSIONES



## 10. CONCLUSIONES

- 1.- Cuando valoramos la máxima caída y el área bajo la curva del FEV<sub>1</sub>, la protección de Montelukast en el broncoespasmo inducido por ejercicio en niños de 6 a 14 años es similar, tanto si se da en la mañana como en la noche.
- 2.- Cuando estudiamos la caída en el FEF<sub>25-75</sub>, la toma de la noche es más efectiva que la de la mañana para el control del asma inducido con ejercicio.
- 3.- El índice de protección de Montelukast, para prevenir el broncoespasmo inducido por ejercicio medido mediante el FEV<sub>1</sub>, es de aproximadamente un 32%, al administrarlo en la mañana o en la noche. Esta protección es insuficiente, clínicamente, para que podamos recomendarlo como monoterapia en la prevención y tratamiento del broncoespasmo inducido por ejercicio.



# ANEXOS



## **ANEXO 1.**

Ficha técnica.

### **SINGULAIR 5 mg.**

#### RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: SINGULAIR®\* 5 MG COMPRIMIDOS MASTICABLES Marca registrada de MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Un comprimido masticable contiene montelukast sódico, equivalente a 5 mg de montelukast. Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA: Comprimido masticable Rosa, redondo, biconvexo, de 9,5 mm de diámetro con SINGULAIR grabado en un lado, MSD 275 en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS:

4.1 Indicaciones terapéuticas:

SINGULAIR 5 mg está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas  $\beta$  de acción corta “a demanda” proporcionan un control clínico insuficiente del asma.



SINGULAIR 5 mg también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

#### 4.2 Posología y forma de administración:

La dosis pediátrica para pacientes de 6-14 años de edad es de un comprimido masticable de 5 mg diario, que se tomará al acostarse. Si se toma en relación con alimentos, SINGULAIR 5 mg debe tomarse una hora antes o dos horas después de ellos. No es necesario ajustar la dosis en este grupo de edad.

Recomendaciones generales. El efecto terapéutico de SINGULAIR sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando SINGULAIR aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

Tratamiento con SINGULAIR en relación con otros tratamientos para el asma:

SINGULAIR puede añadirse al régimen de tratamiento actual del paciente.

Tratamiento con agonistas  $\beta$ : SINGULAIR puede añadirse al régimen de tratamiento de los pacientes en quienes no se logre un control adecuado con un agonista  $\beta$  de acción corta “a demanda”. Cuando se manifieste una respuesta clínica (habitualmente después de la primera dosis), el paciente puede reducir el uso del agonista  $\beta$  de acción corta “a demanda”.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con SINGULAIR puede utilizarse como terapéutica adicional en los pacientes cuando otros fármacos, como los corticosteroides inhalados, no consigan un control clínico suficiente. No



deben sustituirse los corticosteroides inhalados por SINGULAIR (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Para adultos de 15 años de edad o mayores, hay disponibles comprimidos de 10 mg.

#### 4.3 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Debe indicarse a los pacientes que no utilicen nunca los comprimidos orales de montelukast para tratar las crisis agudas de asma y que mantengan disponible su medicación de rescate apropiada habitual. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un agonista  $\beta$  inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisan más inhalaciones de las habituales de un agonista  $\beta$  de acción corta.

No deben sustituirse los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

No existen datos que demuestren que se pueden reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast concomitantemente.

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes anti-asmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta características clínicas de vasculitis, coherente con el síndrome de Churg-Strauss, situación a menudo tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono de la terapia corticosteroide



oral. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deberían estar alerta de si sus pacientes presentan eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y sus regímenes de tratamiento evaluados.

SINGULAIR contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina. Los pacientes con fenilcetonuria deben tener en cuenta que cada comprimido masticable de 5 mg contiene fenilalanina en una cantidad equivalente a 0,842 mg de fenilalanina por dosis.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Montelukast puede administrarse con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no causó efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los fármacos siguientes: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre conjuntamente con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

#### 4.6 Embarazo y lactancia:



Puesto que no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia, montelukast sólo debe utilizarse durante el embarazo o en la lactancia si se considera claramente necesario. (Véase la sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se espera que montelukast afecte a la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, en casos muy raros, los individuos han comunicado somnolencia.

#### 4.8 Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas fueron generalmente leves y no obligaron por lo general a interrumpir el tratamiento.

Se han evaluado los comprimidos con cubierta pelicular de montelukast 10 mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores en estudios clínicos. En dos ensayos clínicos de diseño similar, controlados con placebo y de 12 semanas de duración, sólo se comunicaron generalmente 2 experiencias adversas, dolor abdominal y cefalea como relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con montelukast.

Se han evaluado los comprimidos masticables de montelukast 5 mg en aproximadamente 1.100 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. En un ensayo clínico controlado con placebo, de 8 semanas de duración, la única experiencia adversa generalmente comunicada como relacionada con el fármaco en los pacientes tratados con montelukast fue cefalea.



En ensayos clínicos se comunicaron las siguientes reacciones adversas en adultos y en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad independientemente de la etiología:

CLASIFICACIÓN POR SISTEMAS	ADULTOS	PEDIÁTRICOS (de 6 a 14 años de edad)
Sistémicas	Frecuentes: astenia/fatiga, fiebre, dolor abdominal, traumatismo	Frecuentes: fiebre
Alteraciones del sistema digestivo	Frecuentes: diarrea, dispepsia, gastroenteritis infecciosa, dolor de dientes	Frecuentes: diarrea, nauseas
Sistema nervioso/psiquiátrico	Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: mareo, insomnio	
Alteraciones del sistema respiratorio	Frecuentes: congestión nasal, tos, gripe	Muy frecuentes: faringitis Frecuentes: gripe, sinusitis
Alteraciones de la piel/anejos cutáneos:	Frecuentes: erupción cutánea	
Muy frecuentes: >1/10; Frecuentes: >1/100, <1/10		
El perfil de reacciones adversas con tratamientos prolongados en ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, hasta 2 años para adultos y hasta 6 meses para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, no cambió.		

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas muy raramente tras la comercialización:

Sistémicas: astenia/fatiga, malestar general, edema, reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria, prurito, erupción cutánea y un caso aislado de infiltración eosinofílica hepática.



Sistema nervioso/psiquiátrico: mareos, anomalías del sueño incluyendo pesadillas, alucinaciones, somnolencia, insomnio, irritabilidad, inquietud, convulsiones

Alteraciones musculoesqueléticas: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares,

Alteraciones del sistema digestivo: diarrea, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos

Alteraciones cardiovasculares: mayor posibilidad de hemorragia, hematoma, palpitaciones.

Casos muy raros del Síndrome de Churg-Strauss (SCC) han sido informados durante el tratamiento con montelukast en pacientes asmáticos. Sin embargo, la causalidad de montelukast no ha sido establecida (Véase la sección 4.4).

#### 4.9 Sobredosis:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de las sobredosis de montelukast. En estudios en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes durante 22 semanas, y en estudios a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin experiencias adversas de importancia clínica.

Ha habido informes de sobredosis aguda con montelukast en niños en la experiencia tras la comercialización y en estudios clínicos de hasta al menos 150 mg/día. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en pacientes adultos y pediátricos mayores. No hubo comunicación de experiencias adversas en la mayoría de los informes de sobredosis. Las experiencias adversas más frecuentes observadas fueron sed, somnolencia, midriasis, hipercinesia, y dolor abdominal.



Se desconoce si montelukast es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiasmáticos de uso sistémico, antagonista de los receptores de leucotrienos.

Código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteinílicos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT) que se encuentran en las vías respiratorias del hombre y causan varias acciones en ellas, incluidas broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT<sub>1</sub>. En estudios clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por  $LTD_4$  inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un agonista  $\beta$  fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un estudio distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.



En estudios en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con un placebo se demostraron mejorías significativas del FEV<sub>1</sub> de primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de agonistas  $\beta$  (cambios respecto a la situación basal de -26,1 y -4,6 %, respectivamente). La mejoría de las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con placebo.

Estudios realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados (% de cambio del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de agonistas  $\beta$ : -8,70 % frente a 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200  $\mu$ g dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast mostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el estudio de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; uso de agonistas  $\beta$ : -28,28 % y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50 % de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV<sub>1</sub> de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad,, 5 mg de montelukast una vez al día, en comparación con un placebo,



mejoraron significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEF<sub>R</sub> matinal respecto a los valores basales) y disminuyeron el uso de agonistas  $\beta$  “a demanda” (cambios de -11,7% y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un estudio en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV<sub>1</sub>, 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV<sub>1</sub> basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del período de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un estudio a corto plazo en pacientes pediátricos (descensos máximos del FEV<sub>1</sub>, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV<sub>1</sub> basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos estudios se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, orales o de ambos tipos, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, causó una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso total de agonistas  $\beta$  de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas:

Absorción. Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido con cubierta pelicular de 10 mg, la concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) se obtiene en 3 horas ( $T_{max}$ ) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la  $C_{max}$  no se ven afectadas por una



comida estándar. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido con cubierta pelicular de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

Con el comprimido masticable de 5 mg, la  $C_{max}$  se alcanzó a las 2 horas de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73 % y disminuye al 63 % con una comida estándar.

Distribución. Montelukast se une en más de un 99 % a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado de equilibrio de montelukast es en promedio de 8-11 litros. Los estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones de material radiomarcado 24 horas después de la dosis fueron mínimas en todos los demás tejidos.

Biotransformación. Montelukast se metaboliza ampliamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado equilibrio en adultos y niños.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. Sobre la base de otros resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

Eliminación. El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45 ml/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86 % de la radiactividad se recuperó en recogidas fecales de 5 días y < 0,2 % se recuperó en orina. Este dato, unido a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que



montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

Características en los pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis desde 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios sobre animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica.

En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (>69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso



corporal de las crías. En estudios en conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición clínica sistémica observada con la dosis clínica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha demostrado que montelukast cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes tras la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg en ratones y ratas, (15.000 mg/m<sup>2</sup> y 30.000 mg/m<sup>2</sup> en ratones y ratas, respectivamente) la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (basado en un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutágeno en las pruebas in vitro e in vivo ni tumorigeno en especies de roedores.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Relación de excipientes:

Manitol, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa, óxido férrico rojo (E172), croscarmelosa sódica, sabor a cereza , aspartamo y estearato magnésico.

### 6.2 Incompatibilidades: No aplicable.

### 6.3 Período de validez: 2 años.



6.4 Precauciones especiales de conservación: No conservar a temperatura superior de 30°C. Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:

Envasado en envase blister de aluminio/PVC/poliamida en:

56, Blisters (con los días de la semana marcados), en envases de: 7, 14, 28, 98 y 140 comprimidos.

Blisters (sin los días de la semana marcados), en envases de: 10, 20, 28, 30, 50, 100 y 200 comprimidos.

Blisters (unidos) en envases de 49, 50 y 56 comprimidos.

No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.

6.6 Instrucciones de uso /manipulación: Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A.

C/ Josefa Valcárcel, 38

28027 MADRID

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: 61.979

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:  
31 de julio de 2002.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Octubre de 2002.



## **ANEXO 2.**

Ficha técnica.

### **Singulair 10 mg.**

#### RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** SINGULAIR®\* 10 MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR. Marca registrada de MERCK & CO., INC.,

Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido con cubierta entérica contiene montelukast sódico, equivalente a 10 mg de montelukast. Lista de excipientes en 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto Beige, cuadrado redondeado, recubierto, 7,9 mm x 7,9 mm de tamaño con SINGULAIR 10 mg grabado en un lado, MSD 117 en el otro.

**4. DATOS CLÍNICOS:**

**4.1 Indicaciones terapéuticas:**

SINGULAIR 10 mg está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente leve a moderada no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas  $\beta$  de acción corta “a demanda” proporcionan un control clínico insuficiente del asma.

---



SINGULAIR 10 mg también está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

#### 4.2 Posología y forma de administración:

La dosis para adultos a partir de 15 años de edad es de un comprimido de 10 mg al día, que se tomará al acostarse.

Recomendaciones generales. El efecto terapéutico de SINGULAIR sobre los parámetros de control del asma se produce en un día. SINGULAIR 10 mg puede tomarse con o sin alimentos. Debe indicarse a los pacientes que continúen tomando SINGULAIR aunque su asma esté controlada, así como durante los períodos de empeoramiento del asma.

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática leve o moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis es la misma para varones y mujeres.

Tratamiento con SINGULAIR en relación con otros tratamientos para el asma:

SINGULAIR puede añadirse al régimen de tratamiento actual del paciente.

Tratamiento con agonistas  $\beta$ : SINGULAIR puede añadirse al régimen de tratamiento de los pacientes en quienes no se logre un control adecuado con un agonista  $\beta$  de acción corta “a demanda”. Cuando se manifieste una respuesta clínica (habitualmente después de la primera dosis), el paciente puede reducir el uso del agonista  $\beta$  de acción corta “a demanda”.

Corticosteroides inhalados: El tratamiento con SINGULAIR puede utilizarse como terapéutica adicional en los pacientes cuando otros fármacos, como los corticosteroides inhalados, no consigan un control clínico suficiente. No deben sustituirse los corticosteroides inhalados por SINGULAIR (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).



Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años hay disponibles comprimidos masticables de 5 mg.

#### 4.3 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

#### 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo:

Debe indicarse a los pacientes que no utilicen nunca los comprimidos orales de montelukast para tratar las crisis agudas de asma y que mantengan disponible su medicación de rescate apropiada habitual. Si se presenta una crisis aguda, se deberá usar un agonista  $\beta$  inhalado de acción corta. Los pacientes deben pedir consejo médico lo antes posible si precisaran más inhalaciones de las habituales de un agonista  $\beta$  de acción corta.

No deben sustituirse los corticosteroides inhalados u orales por montelukast.

No existen datos que demuestren que se pueden reducir los corticosteroides orales cuando se administra montelukast concomitantemente.

En ocasiones raras, los pacientes en tratamiento con agentes anti-asmáticos, incluyendo montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, que algunas veces presenta características clínicas de vasculitis, coherente con el síndrome de Churg-Strauss, situación a menudo tratada con corticosteroides sistémicos. Estos casos generalmente, pero no siempre, se han asociado con la reducción o el abandono de la terapia corticosteroide oral. No puede ni excluirse ni establecerse la posibilidad de que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puedan asociarse a la aparición de la enfermedad de Churg-Strauss. Los médicos deberían estar



alerta de si sus pacientes presentan eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Los pacientes que desarrollen estos síntomas deben ser examinados de nuevo y sus regímenes de tratamiento evaluados.

El tratamiento con montelukast no altera la necesidad de que los pacientes con asma sensible a la aspirina eviten tomar aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Montelukast puede administrarse con otros tratamientos utilizados sistemáticamente en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma. En estudios de interacciones farmacológicas, la dosis clínica recomendada de montelukast no causó efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de los fármacos siguientes: teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales (etinil estradiol/noretindrona 35/1), terfenadina, digoxina y warfarina.

El área bajo la curva de concentración plasmática (ABC) de montelukast disminuyó aproximadamente en un 40 % en pacientes que recibían simultáneamente fenobarbital. Puesto que montelukast se metaboliza por CYP 3A4, debe tenerse cuidado, sobre todo en niños, cuando se administre conjuntamente con inductores de CYP 3A4, tales como fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

#### 4.6 Embarazo y lactancia:



Puesto que no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia, montelukast sólo debe utilizarse durante el embarazo o en la lactancia si se considera claramente necesario. (Véase la sección 5.3 Datos preclínicos de seguridad.)

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se espera que montelukast afecte a la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, en casos muy raros, los individuos han comunicado somnolencia.

#### 4.8 Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas fueron generalmente leves y no obligaron por lo general a interrumpir el tratamiento.

Se han evaluado los comprimidos con cubierta pelicular de montelukast 10-mg en aproximadamente 4.000 pacientes adultos de 15 años de edad o mayores en estudios clínicos. En dos ensayos clínicos de diseño similar, controlados con placebo y de 12 semanas de duración, sólo se comunicaron generalmente 2 experiencias adversas, dolor abdominal y cefalea como relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con montelukast.

Se han evaluado los comprimidos masticables de montelukast 5 mg en aproximadamente 1.100 pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad. En un ensayo clínico controlado con placebo, de 8 semanas de duración, la única experiencia adversa generalmente comunicada como relacionada con el fármaco en los pacientes tratados con montelukast fue cefalea.



En ensayos clínicos se comunicaron las siguientes reacciones adversas en adultos y en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad independientemente de la etiología:

CLASIFICACIÓN POR SISTEMAS	ADULTOS	PEDIÁTRICOS (de 6 a 14 años de edad)
Sistémicas	Frecuentes: astenia/fatiga, fiebre, dolor abdominal, traumatismo	Frecuentes: fiebre
Alteraciones del sistema digestivo	Frecuentes: diarrea, dispepsia, gastroenteritis infecciosa, dolor de dientes	Frecuentes: diarrea, nauseas
Sistema nervioso/psiquiátrico	Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: mareo, insomnio	
Alteraciones del sistema respiratorio	Frecuentes: congestión nasal, tos, gripe	Muy frecuentes: faringitis Frecuentes: gripe, sinusitis
Alteraciones de la piel/anejos cutáneos:	Frecuentes: erupción cutánea	
Muy frecuentes: >1/10; Frecuentes: >1/100, <1/10		
El perfil de reacciones adversas con tratamientos prolongados en ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, hasta 2 años para adultos y hasta 6 meses para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, no cambió.		

Las siguientes reacciones adversas han sido comunicadas muy raramente tras la comercialización:

Sistémicas: astenia/fatiga, malestar general, edema, reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria, prurito, erupción cutánea y un caso aislado de infiltración eosinofílica hepática.



Sistema nervioso/psiquiátrico: mareos, anomalías del sueño incluyendo pesadillas, alucinaciones, somnolencia, insomnio, irritabilidad, inquietud, convulsiones

Alteraciones musculoesqueléticas: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares,

Alteraciones del sistema digestivo: diarrea, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos

Alteraciones cardiovasculares: mayor posibilidad de hemorragia, hematoma, palpitaciones

Casos muy raros del Síndrome de Churg-Strauss (SCC) han sido informados durante el tratamiento con montelukast en pacientes asmáticos. Sin embargo, la causalidad de montelukast no ha sido establecida (Véase la sección 4.4).

#### 4.9 Sobredosis:

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de las sobredosis de montelukast. En estudios en asma crónica, se ha administrado montelukast a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes durante 22 semanas, y en estudios a corto plazo a dosis de hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana, sin experiencias adversas de importancia clínica.

Ha habido informes de sobredosis aguda con montelukast en niños en la experiencia tras la comercialización y en estudios clínicos de hasta al menos 150 mg/día. Los hallazgos clínicos y de laboratorio observados fueron consistentes con el perfil de seguridad en pacientes adultos y pediátricos mayores. No hubo comunicación de experiencias adversas en la mayoría de los informes de sobredosis. Las experiencias adversas más frecuentes observadas fueron sed, somnolencia, midriasis, hipercinesia, y dolor abdominal.



Se desconoce si montelukast es dializable por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiasmáticos de uso sistémico, antagonista de los receptores de leucotrienos.

Código ATC: R03D C03

Los leucotrienos cisteinílicos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) son potentes eicosanoides inflamatorios liberados por diversas células, incluidos los mastocitos y los eosinófilos. Estos importantes mediadores proasmáticos se unen a los receptores de los leucotrienos cisteinílicos (CysLT) que se encuentran en las vías respiratorias del hombre y causan varias acciones en ellas, incluidas broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor CysLT<sub>1</sub>. En estudios clínicos, montelukast inhibió la broncoconstricción inducida por  $LTD_4$  inhalado a dosis tan bajas como 5 mg. Se observó broncodilatación dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. El efecto de broncodilatación causado por un agonista  $\beta$  fue aditivo al producido por montelukast. El tratamiento con montelukast inhibió la broncoconstricción de la fase temprana y la tardía debida al contacto con antígenos. Montelukast, en comparación con un placebo, redujo los eosinófilos de la sangre periférica en pacientes adultos y pediátricos. En un estudio distinto, el tratamiento con montelukast redujo significativamente los eosinófilos en las vías aéreas (determinados en el esputo) y en la sangre periférica, al tiempo que mejoraba el control clínico del asma.



En estudios en adultos, al administrar 10 mg de montelukast una vez al día en comparación con un placebo se demostraron mejorías significativas del FEV<sub>1</sub> de primera hora de la mañana (cambios respecto a los valores basales del 10,4 y del 2,7 %, respectivamente) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal (cambios respecto a los valores basales de 24,5 y 3,3 l/min, respectivamente), así como una reducción significativa del uso total de agonistas  $\beta$  (cambios respecto a la situación basal de -26,1 y -4,6 %, respectivamente). La mejoría de las puntuaciones de los síntomas de asma diurnos y nocturnos notificadas por los pacientes fue significativamente superior a la observada con el placebo.

Estudios realizados en adultos demostraron la capacidad de montelukast para complementar el efecto clínico de los corticosteroides inhalados (% de cambio del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales con beclometasona inhalada más montelukast y beclometasona sola, respectivamente: 5,43 y 1,04%; uso de agonistas  $\beta$ : -8,70 % frente a 2,64 %). En comparación con la beclometasona inhalada (200  $\mu$ g dos veces al día con un dispositivo espaciador), montelukast mostró una respuesta inicial más rápida, aunque durante el estudio de 12 semanas beclometasona proporcionó un mayor efecto promedio del tratamiento (% de cambio del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales con montelukast y beclometasona, respectivamente: 7,49 y 13,3 %; uso de agonistas  $\beta$ : -28,28 % y -43,89%). Sin embargo, en comparación con beclometasona, un elevado porcentaje de pacientes tratados con montelukast obtuvieron respuestas clínicas similares (p. ej., el 50 % de los pacientes tratados con beclometasona lograron una mejoría del FEV<sub>1</sub> de alrededor del 11 % o más respecto al valor basal, mientras que aproximadamente el 42 % de los tratados con montelukast consiguieron la misma respuesta).

En un estudio de 8 semanas en pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad, 5 mg de montelukast una vez al día, en comparación con un placebo,



mejoraron significativamente la función respiratoria (cambios del 8,71 y 4,16 % del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales; cambios de 27,9 y 17,8 l/min del PEF<sub>R</sub> matinal respecto a los valores basales) y disminuyeron el uso de agonistas  $\beta$  “a demanda” (cambios de -11,7% y +8,2 % respecto a los valores basales).

En un estudio en adultos de 12 semanas de duración se demostró una reducción significativa de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE) (descenso máximo del FEV<sub>1</sub>, 22,33 % con montelukast y 32,40 % con placebo; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV<sub>1</sub> basal, 44,22 y 60,64 min, respectivamente). Este efecto fue constante durante la totalidad del período de estudio de 12 semanas. También se demostró la reducción de la BIE en un estudio a corto plazo en pacientes pediátricos (descensos máximos del FEV<sub>1</sub>, 18,27 y 26,11 %; tiempo hasta la recuperación a un valor diferente en menos del 5 % del FEV<sub>1</sub> basal, 17,76 y 27,98 min). El efecto de ambos estudios se demostró al final del intervalo de dosificación de una vez al día.

En pacientes asmáticos sensibles a la aspirina que recibían simultáneamente corticosteroides inhalados, orales o de ambos tipos, el tratamiento con montelukast, comparado con placebo, causó una mejora significativa del control del asma (cambios del FEV<sub>1</sub> respecto a los valores basales del 8,55 % y -1,74 % y disminución del uso total de agonistas  $\beta$  de -27,78 % en comparación con un 2,09 % de cambio respecto al valor basal).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas:

Absorción. Montelukast se absorbe de forma rápida tras su administración oral. Con el comprimido con cubierta pelicular de 10 mg, la concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) se obtiene en 3 horas ( $T_{max}$ ) tras la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 64 %. La biodisponibilidad oral y la  $C_{max}$  no se ven afectadas por una



comida estándar. La seguridad y la eficacia se demostraron en ensayos clínicos en los que se administró un comprimido con cubierta pelicular de 10 mg, independientemente del momento de la ingestión de alimentos.

Con el comprimido masticable de 5 mg, la  $C_{max}$  se alcanzó a las 2 horas de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es del 73 % y disminuye al 63 % con una comida estándar.

Distribución. Montelukast se une en más de un 99 % a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución en estado de equilibrio de montelukast es en promedio de 8-11 litros. Los estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una distribución mínima a través de la barrera hematoencefálica. Además, las concentraciones de material radiomarcado 24 horas después de la dosis fueron mínimas en todos los demás tejidos.

Biotransformación. Montelukast se metaboliza ampliamente. En estudios con dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado de equilibrio en adultos y niños.

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que las enzimas del citocromo P450 3A4, 2A6 y 2C9 participan en el metabolismo de montelukast. Sobre la base de otros resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de montelukast no inhiben los citocromos P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ó 2D6. La aportación de los metabolitos al efecto terapéutico de montelukast es mínima.

Eliminación. El aclaramiento plasmático promedio de montelukast es de 45 ml/min en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86 % de la radiactividad se recuperó en recogidas fecales de 5 días y < 0,2 % se recuperó en orina. Este dato, unido a las



estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar.

Características en los pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática leve a moderada. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que montelukast y sus metabolitos se eliminan por la vía biliar, no es de esperar que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay datos sobre la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9).

Con dosis elevadas de montelukast (20 y 60 veces la dosis recomendada en adultos), se observó una disminución de la concentración plasmática de teofilina. Este efecto no se observó a la dosis recomendada de 10 mg una vez al día.

### 5.3 Datos preclínicos de seguridad:

En estudios de toxicidad animal, se observaron alteraciones menores de la bioquímica sérica de la ALT, glucosa, fósforo y triglicéridos, que fueron de carácter transitorio. Los signos de toxicidad en animales fueron el aumento de excreción de saliva, síntomas gastrointestinales, deposiciones sueltas y desequilibrio de iones. Estos se produjeron con dosis que originaban >17 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica. En monos, los efectos adversos aparecieron con dosis desde 150 mg/kg/día (>232 veces la exposición sistémica observada con la dosis clínica). En estudios sobre animales, montelukast no influyó en la fertilidad ni en la capacidad reproductora con una exposición sistémica que superaba en más de 24 veces la exposición clínica sistémica. En el estudio de fertilidad en ratas hembra con 200 mg/kg/día (>69 veces la exposición clínica sistémica), se observó un ligero descenso del peso corporal de las crías. En estudios en



conejos, se observó una incidencia más alta de osificación incompleta en comparación con animales de control con una exposición sistémica >24 veces superior a la exposición clínica sistémica observada con la dosis clínica. No se observaron anomalías en ratas. Se ha demostrado que montelukast cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna de animales.

No se produjeron muertes tras la administración oral única de montelukast sódico a dosis de hasta 5.000 mg/kg en ratones y ratas, (15.000 mg/m<sup>2</sup> y 30.000 mg/m<sup>2</sup> en ratones y ratas, respectivamente) la dosis máxima probada. Esta dosis es equivalente a 25.000 veces la dosis diaria recomendada en adultos humanos (basado en un paciente adulto de 50 kg de peso).

Se determinó que montelukast no era fototóxico en ratones para espectros de luz UVA, UVB ni visible a dosis de hasta 500 mg/kg/día (alrededor de >200 veces basándose en la exposición sistémica).

Montelukast no fue mutágeno en las pruebas in vitro e in vivo ni tumorigeno en especies de roedores.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Relación de excipientes:

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (89,3 mg), croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa y estearato magnésico.

Recubrimiento: hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio (E 171), óxido férrico rojo (E 172), y amarillo (E 172) y cera carnauba.

### 6.2 Incompatibilidades: No aplicable.



- 6.3 Período de validez: 3 años.
- 6.4 Precauciones especiales de conservación: No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original.
- 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:
- Envasado en envase blister de aluminio/PVC/poliamida en:  
Blisters (con los días de la semana marcados), en envases de: 7, 14, 28, 56, 98 y 140 comprimidos.  
Blisters (sin los días de la semana marcados), en envases de: 10, 20, 28, 30, 50, 100 y 200 comprimidos.  
Blisters (unidosis), en envases de: 49, 50 y 56 comprimidos.
- No todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.
- 6.6 Instrucciones de uso /manipulación: Ninguna especial.
7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN De COMERCIALIZACIÓN:
- MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A.  
C/ Josefa Valcárcel, 38  
28027 MADRID
8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:  
61.980
9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:  
31 de julio de 2002.
10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:  
Octubre de 2002.



## ANEXO 3.

Pediatric Pulmonology 41:222–227 (2006)

# Montelukast Administered in the Morning or Evening to Prevent Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children

Manuel Pajaron-Fernandez, MD,<sup>1</sup> Servando Garcia-Rubia, MD,<sup>2</sup>  
Manuel Sanchez-Solis, MD,<sup>3,4</sup> and Luis Garcia-Marcos, MD<sup>4\*</sup>

**Summary.** Montelukast is recommended to be taken in the evening. The effectiveness of this drug to prevent exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in children was already evaluated. However, there is no information to determine if this effectiveness could vary depending on dosage time. Children ( $n = 24$ ) with a documented history of EIB performed an exercise challenge test before starting montelukast treatment. Twelve children were randomly allocated to receive the drug in the morning for 2 weeks, and another 12 to receive it in the evening. After this treatment period and after a week of washout, the children were crossed over. An exercise test was repeated after the first and second periods of treatment. Values obtained after morning or evening dosage were compared with pretreatment values for the whole group of children. There was a significant effect of montelukast for protecting against EIB, measured both as percent of maximum fall in forced expired volume in 1 sec ( $FEV_1$ ) ( $18.9 \pm 9.7$ , morning,  $18.7 \pm 11.3$ , evening, vs.  $27.5 \pm 9.8$ , pretreatment;  $P < 0.05$ ) or as area under the curve ( $156.4 \pm 102.0$ , morning,  $145.4 \pm 130.6$ , evening, vs.  $294.3 \pm 156.5$ , pretreatment;  $P < 0.005$ ). There were no statistical differences between taking the drug in the morning or evening. In conclusion, montelukast, taken for 2 weeks, is equally effective in exercise-induced bronchoconstriction when dosing either in the morning or in the evening. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41:222–227. © 2006 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** children; exercise-induced bronchoconstriction; exercise-induced asthma; montelukast; leukotriene receptor antagonists; treatment.

## INTRODUCTION

Montelukast was shown to be effective in controlling asthma symptoms after exercise both in adults<sup>1,2</sup> and in children.<sup>3–6</sup> Specifically, it is approved<sup>7</sup> in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction (EIB) from 2 years of age. According to the product monograph, this drug should be administered at bedtime both in children and in adults.<sup>7</sup> Almost all clinical trials performed in children adhered to the night dosing. Knorr et al., in the first trials of montelukast in schoolchildren<sup>8</sup> and preschool children,<sup>9</sup> used montelukast 5 mg chewable tablet at bedtime. This was also the dosage time of more recent trials.<sup>10</sup> Moreover, most of the short-term trials of this drug administered it in the evening.<sup>11–14</sup>

Studies of extension periods of those trials, like the one by Williams et al.<sup>15</sup> comparing montelukast with inhaled beclomethasone in adults and children 4–16 years old, used the night-time dosing. Other studies comparing montelukast and inhaled corticosteroids, such as the one by Peroni et al.<sup>16</sup> comparing the leukotriene antagonist and budesonide, preferred administering the drug at night. Again, studies adding montelukast to inhaled corticosteroids also used the night dosage.<sup>17</sup>

Most trials designed to test the effectiveness of montelukast in EIB in children also preferred to have the

dose at night. For instance, Kemp et al. demonstrated the effectiveness of montelukast against EIB in children 6–14 years of age after 2 days of taking the drug at night-time.<sup>3</sup> The same dosage time was used by Melo et al.,<sup>6</sup> who studied children 7–16 years old. Furthermore, several

<sup>1</sup>Allergy Section, Elda General Hospital, Alicante, Spain.

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Murcia Center Health Center, Murcia, Spain.

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, University Children's Hospital "Virgen de la Arrixaca," Murcia, Spain.

<sup>4</sup>Institute of Respiratory Health, University of Murcia, Murcia, Spain.

Grant sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD) Spain; Grant sponsor: Instituto de Salud Carlos III, Red de Centros Spanish Epidemiology on Public Health Centers Net (RCESP); Grant number: C03/09.

\*Correspondence to: Luis Garcia-Marcos, M.D. Institute of Respiratory Health, Pabellon Docente Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA), Campus Ciencias de la Salud, 30120 El Palmar, Murcia, Spain. E-mail: lgmarcos@um.es

Received 3 October 2005; Accepted 2 November 2005.

DOI 10.1002/ppul.20377

Published online 20 January 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).



studies on the effect of montelukast for reducing exhaled nitric oxide also dosed the drug at night.<sup>18,19</sup>

Only one study, performed in a group of preschool children in whom the protective effect of this drug from bronchial provocation with cold dry air was evaluated, declared that montelukast (5 mg) was taken in the morning.<sup>20</sup> Several studies did not clearly state if the daily dose of montelukast was administered in the morning or evening.<sup>21–26</sup>

Montelukast is rapidly and almost completely absorbed after administration, and this absorption is not influenced by meals when taken either in the morning or evening. The mean peak plasma concentration is achieved between 3–4 hr after administration, and the mean plasma half-life ranges from 4.5–7 hr.<sup>27,28</sup> In terms of pharmacokinetics, no difference was noted between dosing in the morning or evening.<sup>27</sup> To date, however, no data exist on the efficacy of montelukast dosed in the morning or in the evening to protect patients from EIB.

The aim of the present study was to compare the response to EIB of a group of children after montelukast was administered for 2 weeks in either the morning or the evening. It was hypothesized that the effect of the drug on the response to an exercise challenge test in asthmatic children should be comparable when taken in the morning or evening.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients and Methods

Children with a mean age of  $9.04 \pm 2.3$  (range, 6–14 years) were recruited among those attending the pediatric pneumology clinic of the University Children's Hospital "Virgen de la Arrixaca" (Murcia, Spain). Children who were only on inhaled  $\beta_2$ -agonists on demand, and had a history suggestive of EIB, were invited to participate in the study. Being on inhaled corticosteroids made them ineligible. The children had not suffered from a lower respiratory infection or asthma episode during the 2 months before the first challenge test. They were also examined prior to the beginning of each test.

All children underwent a baseline exercise test before being randomly allocated to one of two groups which had 12 children each in the final analysis: the first group started taking montelukast 5 mg daily in the morning and subsequently took it in the evening, and the second group took montelukast first in the evening and then in the morning. The final morning dose was administered the same day of the exercise challenge test. The treatment periods lasted for 2 weeks each, and there was a washout period of 1 week between them. The use of bronchodilators was suspended 48 hr before the test.

The study was approved by the local Ethics Committee, each child gave oral informed consent, and one of the

child's parents signed a written informed consent according to the Declaration of Helsinki.

### Exercise Challenge Test

The exercise challenge test was performed according to American Thoracic Society guidelines<sup>29</sup> between 10 AM–1 PM by means of a treadmill (Cintergotest Elite, Spain), with steadily increasing speed up to submaximal heart rate. The slope of the treadmill was maintained at 5% during the whole test. During the first minute, the speed was set at 3–6 km/hr and increased to <14 km/hr, until a heart rate of 80% of maximum was reached as measured by telemetry (Cardiolife Tec-7200, Spain). The effort was subsequently maintained for 6 additional min. Room temperature was kept between 22–24°C, and the relative humidity was under 50%. Postexercise spirometry was performed at 3, 5, 10, 15, and 20 min by means of a Micro S 200 pneumotacograph (Pozh Millas, Spain). All tests were carried out between October–April, away from the main pollen season.

The main outcome variable was maximum percent fall in force expired volume in 1 sec (FEV<sub>1</sub>). The secondary outcome variables were maximum percent fall in forced expiratory flow at 25–75% of forced vital capacity (FEF<sub>25–75</sub>) and area under the curve (AUC) for the percent fall of both FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25–75</sub> for the whole test period.

### Statistics and Sample Size Power

The children's data were grouped according to dosage time. The crossing-over and washout period allowed us to establish three different groups of challenge tests: baseline, after the morning dosing period, and after the evening dosing period.

For each challenge test, the maximum percentage fall in FEV<sub>1</sub> (in liters) after exercise was calculated as:

$$\frac{((\text{FEV}_1 \text{ before exercise} - \text{minimum FEV}_1 \text{ after exercise}) / \text{FEV}_1 \text{ before exercise}) \times 100.$$

The percentage fall from pre-exercise at each time point (tp) of the challenge test was calculated according to the formula:

$$\frac{((\text{FEV}_1 \text{ before exercise} - \text{FEV}_1 \text{ at tp}) / \text{FEV}_1 \text{ before exercise}) \times 100.$$

The area under the curve (AUC) for the percent fall in FEV<sub>1</sub> for the whole 20-min period of the challenge test was calculated using the trapezoidal rule by means of SigmaPlot version 9.01 (Systat Software, Inc., Richmond, CA). The difference in percent fall at each time point was tested using an analysis of variance (ANOVA) with challenge test (baseline, morning dose, and evening dose)



224 Pajaron-Fernandez et al.

and time point as factors. The difference in maximum percent fall and in AUC for each test was equally tested by an ANOVA but with only one factor, i.e., the challenge test. Those calculations were made by means of SPSS version 12 software (SPSS, Chicago, IL). The same methods were used to compare falls in  $FEV_{25-75\%}$ .

The sample size of 24 patients (the number reached in this study) in each challenge test allowed the detection of a difference in fall of 7% in  $FEV_1$ , considering a standard deviation of 10% in each test and a correlation coefficient between two of the tests of 0.7, as well as a power of 80% and an alpha level of 0.05. Fall differences lower than 7% would yield nonsignificant results.

RESULTS

In total, 48 children were invited to participate in the study. Twenty-two were dismissed, as their initial exercise challenge test was not positive (defined as a decrease of  $FEV_1 \geq 15\%$ ). Consequently, 26 children entered the study. Two of them did not complete all its phases, and thus 24 in total were included in the analysis.

As shown in Table 1, the maximum fall in  $FEV_1$  was very similar when montelukast was taken in either the morning or the evening. There was a statistically significant difference between those falls and the one achieved prior to medication. This difference was probably not very substantial ( $\approx 9\%$ ). Furthermore, the individual effect of the drug was quite variable (Fig. 1). However, the area under curve ( $AUC_{FEV_1}$ ) was reduced to approximately half after 2 weeks of montelukast treatment, taken in either the morning or the evening. There were no statistical differences in maximum percent fall in  $FEV_1$  or in  $AUC_{FEV_1}$  between montelukast given in either the morning or the evening.

With regard to maximum percent fall in  $FEF_{25-75}$  and its AUC, the decrease after dosing montelukast in the morning was somewhat lower than when it was dosed in the evening. In fact, the maximum fall after taking the leukotriene antagonist in the evening was (in statistical terms) only marginally different from the maximum fall obtained before taking the drug. However, the

$AUC_{FEF_{25-75}}$  was significantly smaller after taking montelukast, in either the morning or the evening, as compared to the  $AUC_{FEF_{25-75\%}}$  achieved before taking it (Table 1).

The curves of different challenge tests at different time points for  $FEV_1$  and  $FEF_{25-75\%}$  are shown in Figures 2 and 3, respectively. There is a clear effect of montelukast, in both  $FEV_1$  and  $FEF_{25-75\%}$ , independent of when taken. Although the percent falls at 3 and 5 min between challenge tests before or after montelukast are substantial in the graph, those differences are not statistically significant. In general, differences become significant from minute 10. What is most important is the fact that at 20 min, both  $FEV_1$  and  $FEF_{25-75\%}$  measurements return to pre-exercise values in both groups taking montelukast, whereas in the tests performed prior to treatment, the values are far from recovery level:  $FEV_1$  is still more than 10% lower than the pre-exercise value. The corresponding value for  $FEF_{25-75\%}$  is greater than 15%.

The  $FEV_1$  curves performed after taking montelukast in the morning or evening are almost superimposed, indicating no difference in effect when the drug is taken in either of the two schedules. However, with respect to  $FEF_{25-75\%}$ , there seems to be a difference (although far from statistically significant) favoring the evening schedule.

DISCUSSION

The present study offers additional data on the protective effect of montelukast against EIB in children 6–14 years of age. Its results also show that there is not a substantial difference between dosing the drug in the morning or in the evening.

There are few studies on montelukast preventing EIB in children. The first one, by Kemp et al.,<sup>3</sup> was a double-blind, placebo-controlled, crossover trial in children 6–14 years old. This trial studied the effect of 2 days of montelukast 5 mg in the evening to protect against EIB from an exercise test taken 20–24 hr after the second dose. In this study, the mean time to recovery to the pre-exercise  $FEV_1$  was 18 min for montelukast, whereas for the placebo it was 28 min. The authors extended spirometry at

TABLE 1—Maximum  $FEV_1$  and  $FEF_{25-75}$  Falls Prior to Any Treatment and After 5 mg Montelukast Daily Either in Morning or Evening

	$FEV_1$			$FEF_{25-75}$		
	Pretreatment	Morning	Evening	Pretreatment	Morning	Evening
Maximum fall (%)	27.5 ± 9.8	18.9 ± 9.7*	18.7 ± 11.3*	36.9 ± 16.3	25.7 ± 0.8*	27.4 ± 14.7**
AUC	294.3 ± 156.5	156.4 ± 102.0***	145.4 ± 130.6***	442.4 ± 311.2	236.8 ± 160.7*	159.6 ± 265.7***

\* $P < 0.05$  vs. pretreatment.  
\*\* $P = 0.06$  vs. pretreatment.  
\*\*\* $P < 0.005$  vs. pretreatment.  
\*\*\*\* $P = 0.001$  vs. pretreatment.  
AUC=area under curve.

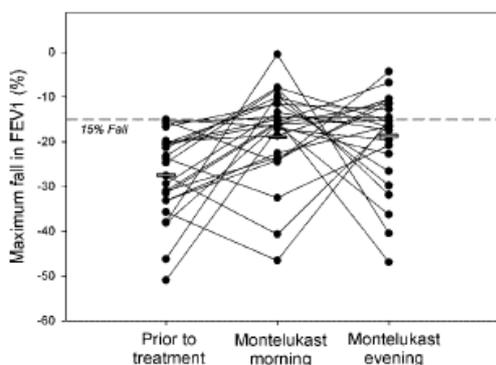


Fig. 1. Maximum percent fall in FEV<sub>1</sub> in each individual prior to treatment and after morning and evening dosing of montelukast, indicating mean of each group (horizontal rectangles) and 15% fall limit (dashed line).

different points from 5 to 60 min. In the present study, the last maneuver was performed at 20 min. With both the evening or morning dose of montelukast, children reached their pre-exercise FEV<sub>1</sub> value at approximately that point, whereas FEV<sub>1</sub> pretreatment was still far away from recovery value. In fact, it was still 10% lower, the maximum fall being 27.5%. The time to recovery with montelukast is thus comparable between the study of Kemp et al.<sup>3</sup> and the present one. The maximum falls of the two studies are also perfectly comparable: 18% in the above-mentioned study and 19% in the present one, for both the morning and the evening dosage. The percent reduction of AUC as compared to placebo or pretreatment was approximately 45% in the aforementioned study, and

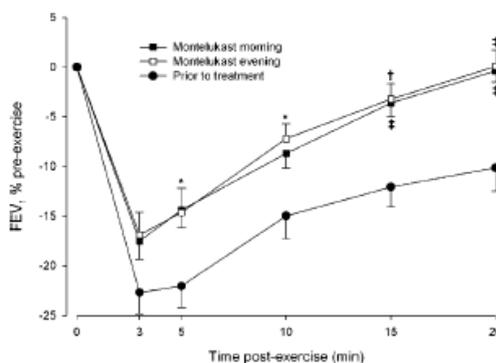


Fig. 2. Percent fall in FEV<sub>1</sub> at different time points of exercise challenge tests before taking montelukast and after taking it either in morning or evening. \* $P < 0.05$ , † $P = 0.005$ , ‡ $P = 0.001$  vs. pretreatment.

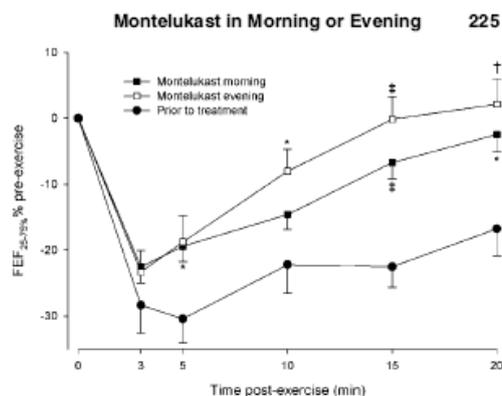


Fig. 3. Percent fall in FEF<sub>25-75%</sub> at different time points of exercise challenge tests before taking montelukast and after taking it either in morning or evening. \* $P < 0.05$ , † $P = 0.005$ , ‡ $P = 0.001$  vs. pretreatment.

in the present study, 53% and 49%, respectively, for montelukast in the morning or evening.

Different from the study by Kemp et al.<sup>3</sup> and from the present one, the two studies by Peroni et al. studied the effect of a single dose of montelukast<sup>4</sup> or a single dose of this drug combined with one dose of loratadine<sup>30</sup> on exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast showed a significant protective effect 12 hr after the dosage. At 2 or 24 hr, the drug had no significant effect. It is probable that more than one dose is needed to achieve a sufficient plasma concentration to offer significant protection 24 hr after the last dose. Also, the fact that all children in Peroni et al.<sup>4</sup> were on inhaled corticosteroids (ICS) is an important difference from the study by Kemp et al.<sup>3</sup> and the present study. Those two facts (one single dose and children being on ICS) would explain the discrepancy between the results of Peroni et al.<sup>4</sup> and those obtained by Kemp et al.<sup>3</sup> (who excluded children taking ICS 1 month prior to the trial) with respect to the response after 24 hr of the last dose of montelukast. The addition of a single dose of loratadine to a single dose of montelukast did not change the results obtained with a single dose of montelukast.<sup>30</sup>

More recently, Melo et al.<sup>6</sup> tested the ability of montelukast to attenuate early and late responses to exercise in children 7–16 years old. In total, 22 children, most on ICS, were tested after 1 week of placebo or montelukast (5 or 10 mg at bedtime) in a sequential fashion, with a washout period between the 2 intervention weeks. The maximum falls in FEV<sub>1</sub> (early response) after montelukast or placebo were 17% and 35%, respectively. The most recently published study on montelukast as a preventive of EIB was by Kim et al.<sup>14</sup> The authors tested the long-term administration of the drug (8 weeks) in a group of 64 patients in a randomized, crossover, placebo-



226 Pajaron-Fernandez et al.

controlled study. Treatment with montelukast reduced the maximum fall in FEV<sub>1</sub> as compared to pretreatment (28% vs. 37%). The entry criteria in this case were very similar to those of the present study. The fact that the maximum fall in FEV<sub>1</sub> was substantially greater is difficult to explain, as the exercise test was also comparable. The difference in maximum falls in FEV<sub>1</sub> between placebo and montelukast remains quite stable throughout most studies (10%), except for Melo et al.<sup>6</sup> (17%).

In the present study, the maximum fall in FEF<sub>25-75%</sub> and the AUC of this parameter was also analyzed as a way of detecting lower degrees of airway obstruction.<sup>31</sup> There seems to be a difference, albeit not statistically significant, between morning and evening dosing when FEF<sub>25-75%</sub> and not FEV<sub>1</sub> is used to evaluate the changes. As seen in Figure 3 and Table 1, recovery is faster and the AUC is smaller when montelukast is taken in the evening. It could be speculated that with larger numbers of individuals, the difference in percent fall in FEF<sub>25-75%</sub> could have reached statistical significance. If this were the case, it could be hypothesized that montelukast exerts a more intense action at night, either because of a higher plasma concentration at the moment of the challenge test, or because of a better anti-inflammatory effect during the first hours of the morning, or both. Nevertheless, this action seems to be limited to smaller airways, the change of which cannot be detected by FEV<sub>1</sub> measurements. The peripheral airway, including lung tissue, is recognized as a predominant site of obstruction in asthmatic individuals,<sup>32</sup> and they, in fact, account for the majority of hyperresponsiveness to methacholine.<sup>33</sup> It could be assumed that airway also plays a role in EIB. Being a systemic drug, montelukast could reach the small airways more extensively than inhaled medication. Evening dosing probably allows this drug to better prepare the smaller airways for a challenge test in the morning as a result of plasma levels being maximal in the first hours of the morning. Furthermore, montelukast could exert its anti-inflammatory effect when there may be a higher concentration of alveolar-tissue CD4+ lymphocytes, as shown among nocturnal asthmatics.<sup>34</sup> The circadian change of concentration of T-lymphocytes in the lungs is not known. However, there is a rhythm of CD4+ lymphocytes in peripheral blood which peaks around midnight and reaches a nadir around 8:00 AM.<sup>35</sup> Although very speculative, the idea of montelukast blunting an "inflammatory peak" during the night is seductive. However, caution must be taken, as FEF<sub>25-75%</sub> has a very high variability, and it is not certain that a larger number of patients would have rendered significant differences in this parameter. The main limitation of the present study is that there is no placebo group, and the comparison was made with only one pretreatment test. However, the results are quite consistent with other previous studies, thus making them more reliable. Another limitation derives from the rela-

tively low number of individuals, which only allowed the detection of differences in fall of FEV<sub>1</sub> between groups of 7% or higher. However, differences lower than this figure are probably nonrelevant from the clinical point of view.

In conclusion, according to the main outcome variable (maximum percent fall in FEV<sub>1</sub>), montelukast protects against exercise testing in children 6–14 years old with EIB, and this protection is comparable when taking it in the morning or evening. However, when the fall in FEF<sub>25-75%</sub> is considered, there is a trend toward evening dosing being somewhat more effective.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Mr. Anthony Carlson for editorial assistance.

#### CONFLICTS OF INTEREST

S.G.-R. received a fee for one lecture to local pediatricians and was reimbursed by MSD, the manufacturer of montelukast, for attending a postgraduate course. M.S.-S. was paid by MSD for giving a lecture to local paediatricians. L.G.-M. and M.P.-F. received reimbursement from MSD for attending an international meeting.

#### REFERENCES

1. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, DeLucca PT, Gormley GJ, Pearlman DS. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:97–104.
2. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, Langley SJ, Gunawardena KA, Suskovic S, Laurenzi M, Jasan J, Menten J, Leff JA. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547–553.
3. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424–428.
4. Peroni DG, Piacentini GL, Ressa M, Bodini A, Loiacono A, Aralla R, Boner AL. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:434–437.
5. Berkman N, Avital A, Bardach E, Springer C, Breuer R, Godfrey S. The effect of montelukast on bronchial provocation tests and exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Isr Med Assoc J* 2003;5:778–781.
6. Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:301–307.
7. Merck Frosst Canada & Co. Singulair product monograph. Kirkland, Quebec, Canada: Merck Frosst Canada & Co.; 2004.
8. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181–1186.



9. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, Michele TM, Reiss TF, Nguyen HH, Bratton DL. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:48.
10. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, Pinacho DC, Kosa L, Vrijens F, Leff JA. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin* 2001;17:96-104.
11. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophilic cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:257-263.
12. Karaman O, Sunneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Kose S, Tezcan D, Coker C, Erbayraktar Z. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:21-27.
13. Kukreja S, Sanjay S, Ghosh G, Aggarwal KK, Moharana A. Montelukast—evaluation in 6 to 14 year old children with persistent asthma—Pediatric Montelukast Study Group. *Indian J Pediatr* 2004;71:811-815.
14. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Shim JY, Hong TJ, Hong SJ. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:162-166.
15. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, Matz J. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy* 2001;31:845-854.
16. Peroni D, Bodini A, Miraglia DG, Loiacono A, Baraldi E, Boner AL, Piacentini G. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy* 2005;60:206-210.
17. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Leff JA. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-698.
18. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-1231.
19. Bratton DL, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school-age children with chronic asthma: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:402-407.
20. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-190.
21. Migoya E, Kearns GL, Hartford A, Zhao J, van Adelsberg J, Tozzi CA, Knorr B, Deutsch P. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. *J Clin Pharmacol* 2004;44:487-494.
22. Piacentini GL, Peroni DG, Del Giudice MM, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Boner AL. Effect of montelukast on exhaled NO in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:137-139.
23. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:264-269.
24. Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, Knorr BA, Bratton DL. The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma. *Clin Ther* 2004;26:1895-1904.
25. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-322.
26. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, Wildhaber JH. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;25:289-294.
27. Knorr B, Larson P, Nguyen HH, Holland S, Reiss TF, Chervinsky P, Blake K, van Nispen CH, Noonan G, Freeman A, Haesen R, Michiels N, Rogers JD, Amin RD, Zhao J, Xu X, Seidenberg BC, Gertz BJ, Spielberg S. Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol* 1999;39:786-793.
28. Zhao JJ, Rogers JD, Holland SD, Larson P, Amin RD, Haesen R, Freeman A, Seiberling M, Merz M, Cheng H. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997;18:769-777.
29. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-329.
30. Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De Gasperi W, Sabbion A, Micciolo R, Boner AL. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children. *Eur Respir J* 2002;20:104-107.
31. Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:19-22.
32. Wagner EM, Bleeker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:447-452.
33. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1220-1225.
34. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:228-234.
35. Levi FA, Canon C, Toutou Y, Sulon J, Mechakouri M, Ponsart ED, Touboul JP, Vannetzel JM, Mowzowicz I, Reinberg A. Circadian rhythms in circulating T lymphocyte subtypes and plasma testosterone, total and free cortisol in five healthy men. *Clin Exp Immunol* 1988;71:329-335.



## ANEXO 4.

# Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running

Servando Garcia de la Rubia,\* Manuel J Pajarón-Fernandez,†‡ Manuel Sanchez-Solís,†  
Ignacio Martinez-Gonzalez Moro,‡ Domingo Perez-Flores,§ and Manuel Pajarón-Ahumada†

**Background:** Exercise is one of the most common precipitating factors of acute asthmatic crises in childhood. Although it has been described as more frequent among children, this is probably due to their more abundant physical activity. Nevertheless, it also occurs at other ages.

**Objective:** The aim of this study is to assess possible differences in postexercise spirometry after treadmill and free running provocation tests.

**Methods:** We compared the results obtained in a treadmill test performed by 30 asthmatic children and 30 healthy children with the results obtained with these same children in a free running test, keeping similar environmental conditions (temperature and humidity), exercise intensity (assessed by heart rate), and airway status at the time of the test.

**Results:** Seventy-three percent of the patients had positive treadmill tests and 63.3% had positive free running tests. For the spirometric parameters studied, there were no significant differences in the percent decrease in postexercise performance after either of the provocation tests. For FEV<sub>1</sub>, which is the most sensitive diagnostic parameter, the sensitivity was 53.3% in treadmill running and 56.7% in free running, with a specificity of 100% in both tests.

**Conclusions:** If environmental conditions, exercise intensity, and airway status are controlled at the time of the test, treadmill and free running can be used indistinctly as asthma-inducing exercises.

Ann Allergy Asthma Immunol 1998;80:232-6.

## INTRODUCTION

The close relation between exercise and asthma has always been known. This relation is now used as a diagnostic tool such as in cases when the diagnosis of asthma is uncertain,<sup>1,2</sup> the assessment of the long-term effects of asthma,<sup>3,4</sup> and the study of

new drugs and their protective effect in exercise-induced asthma.<sup>5-9</sup> It has also been used in epidemiologic studies of bronchial hyperreactivity in wheezing children and their families.<sup>10,11</sup>

Free running is considered the most asthma-inducing exercise. Nevertheless treadmill running is considered to be more useful in determining bronchial response to exercise, since the intensity and the environmental conditions in which it is performed can be more thoroughly controlled.<sup>12,13</sup> Several authors have insisted that these variables could influence the results obtained, making comparisons between free and treadmill running very difficult.<sup>14-20</sup>

The aim of this study is to assess any possible differences in postexercise spirometry after treadmill and free running provocation tests under similar environmental conditions.

## MATERIALS AND METHODS

Sixty children aged 6 to 14 years were studied, 30 of whom had been diagnosed with extrinsic asthma according to a widely accepted definition of asthma.<sup>21</sup> None had been hospitalized or had visited emergency services in the previous year. They were asymptomatic at the time of the test. All had FVC greater than 65% of the predicted value.<sup>22</sup> The other 30 children were healthy controls who had never presented symptoms of asthma and had no history of allergy. All the tests were performed in the presence of the child's parents, who had previously given informed consent.

The treadmill running test was performed with a digitally controlled Cintergotest Elite model (variable speed up to 25 km/h and variable slope from 0% to 25%). The speed was varied to obtain the maximum heart rate and the slope was kept constant at 5%. Treadmill and free running were performed at an indoor sports center in order to maintain similar environmental conditions. All the participants performed both treadmill testing and free running within seven days of each other.

Heart rate and electrocardiogram were recorded by means of a radiotelemeter ("Cardiolife Tec-7200", Ferrys, Spain) which can also perform defibrillation-cardioversion. In order to perform remote monitoring, its capabilities were increased by means of a ZB-312PA transmitter and a ZR-701VK receptor (Nihon Kohden, Japan). Heart rate was recorded by the minute (for both treadmill and free running). Once this heart rate was over 170 pulses per minute, running was continued for six to eight minutes. The percentage of maximum heart rate

\* Pediatrician, Health Center, La Alberca, Murcia.

† Department of Pediatrics, University of Murcia School of Medicine, Murcia, Spain.

‡ Department of Physiotherapy, University of Murcia School of Medicine, Murcia, Spain.

§ Department of Biostatistics, University of Murcia School of Medicine, Murcia, Spain.

¶ Department of Allergology and Clinical Immunology, University Clinic of Navarra, University of Navarra School of Medicine, Pamplona, Spain.

This study was performed at the University of Murcia Medical Sports Center.

Received for publication February 18, 1997.

Accepted for publication in revised form November 25, 1997.



( $HR_{max} = 220 - \text{child's age}$ ) was subsequently calculated.

Forced breathing spirometry was performed with a computerized Micro-s 200 (Pozh Millas, Spain) and was recorded before and two, five, ten, fifteen and twenty minutes after exercise challenge. Environmental temperature and humidity were recorded simultaneously. The temperature ranged from 19 to 22°C, and the humidity from 52% to 60%.

The percent decrease in (PD) performance for each parameter was assessed by means of the following formula:

$$PD = Bv - Pv/Bv \times 100$$

where Bv = Basal value or pre-exercise value and Pv = worst post-exercise value.

A positive test was defined as a percent decrease equal to or greater than two standard deviations below the mean value for the nonasthmatic control group.

For statistical analysis the database was proofed and errors were corrected, reaching a frequency distribution for each variable and summarizing the values of quantitative variables into different groups, by mean standard error (SE). Simple and multiple linear regression analyses were used to analyze several quantitative variables simultaneously. Comparison between means was performed through the ANOVA of repeated measures and the paired Students' *t* test for paired samples and the pooled Student's *t* test for independent samples. Sensitivity, specificity, and predictive value were evaluated using Pearson's chi-square test and McNeman's test. The agreement between categorized spirometric values was evaluated with the Kappa statistic.

## RESULTS

The mean age of the asthmatic children was  $9.80 \pm 0.35$  years and the mean age of the controls was  $10.70 \pm 0.37$  years ( $t = 0.75$ , ns). The average height was  $140.16 \pm 2.34$  cm in asthmatic children and  $144.20 \pm 2.52$  cm in controls ( $t = 1.17$ , ns).

The average temperature and humidity for free running were 19.96°C ( $\pm 0.13^\circ\text{C}$ ) and 54.73% ( $\pm 0.44\%$ ). For treadmill running, they were 19.06°C ( $\pm 0.18^\circ\text{C}$ ) and 53.69% ( $\pm 0.69\%$ ), respectively.

The percent of maximum heart rate in asthmatic children ranged from 70% to 90% in treadmill running, and between 82% and 93% in free running. The heart rate did not have a significant effect on spirometry (Table 1).

There were no statistically significant differences between the postexercise spirometry values obtained after the treadmill when compared with those obtained after free running. Significant differences between the percent decreases in postexercise spirometry variables were not found for either of the two groups except for MMEF (in asthmatic group) (Table 2). The greatest decreases occurs in the asthmatic group between the second and tenth minutes.

Comparison between the average percent decrease in the spirometry parameters studied showed no statistically significant differences either for the asthmatic or control groups in treadmill or free running (Table 3).

The spirometric values representing two standard deviations below the mean for each variable studied in the control group were considered as reference values (Table 4).

Using these values we obtained an overall treadmill test sensitivity of 73.3% and a specificity of 90% and an overall free running test sensitivity of 63.3% and a specificity of 93.3%.

The sensitivity obtained for FVC in both treadmill and free running was 40%, and the specificity near 100%. Sensitivity of FEV<sub>1</sub> in treadmill testing was 53.33% and in free running 56.7%. Specificity in both cases was 100%. Peak expiratory flow has a sensitivity of 43.3% in treadmill and 26.7% in free running, with specificities of 93.3% and 96.7% respectively. MMEF has a sensitivity of 16% in treadmill and 40% in free running, with 100% and 96.7% specificity, respectively. The only significant difference found was for the sensitivity of MMEF.

Regarding the comparison between the different spirometric categorized variables in both tests a statistically significant difference was obtained only in MMEF ( $P < .01$ ) (Table 5).

## DISCUSSION

Most authors<sup>1,2,23,24</sup> consider that free running is more asthmagenic than cycling, walking, swimming, or the treadmill.<sup>25</sup> Our results show that if we control for environmental conditions and exercise intensity, there is no difference in asthmagenicity between treadmill and free running.

Table 1. Relationship of the Maximal Heart Rate to Maximal Change in FEV<sub>1</sub>\*

	Treadmill†		Free Running†	
	Regression Coefficient	P	Regression Coefficient	P
Asthmatic patients				
FVC	0.052	n.s.	0.115	n.s.
FEV <sub>1</sub>	-0.0032	n.s.	-0.114	n.s.
PEF	0.0023	n.s.	0.019	n.s.
MMEF	-0.051	n.s.	0.068	n.s.
Controls				
FVC	-0.006	n.s.	-0.108	n.s.
FEV <sub>1</sub>	0.037	n.s.	-0.234	n.s.
PEF	-0.052	n.s.	0.036	n.s.
MMEF	-0.033	n.s.	0.099	n.s.

\* Influence of maximum heart rate obtained during test performance in relation to age on the percentage of decrease of the spirometric parameters between treadmill and free running.

† Linear simple regression.



Table 2. Percent Decrease in Spirometric Parameters Obtained After Exercise in Asthmatic Patients

	Minutes Postexercise				
	2	5	10	15	20
FVC					
Treadmill	-11.64 ± 2.74	-14.75 ± 2.44	-8.83 ± 1.90	-6.71 ± 1.64	-2.79 ± 1.62
Free running	-12.11 ± 2.81	-10.88 ± 2.73	-9.53 ± 2.41	-4.59 ± 1.87	-3.96 ± 1.56
P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FEV <sub>1</sub>					
Treadmill	-15.59 ± 2.55	-15.17 ± 2.76	-12.78 ± 1.99	-9.89 ± 1.67	-4.46 ± 1.90
Free running	-15.88 ± 2.91	-17.11 ± 2.83	-13.37 ± 2.70	-10.46 ± 2.48	-1.79 ± 2.03
P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PEF					
Treadmill	-18.07 ± 3.87	-17.55 ± 4.91	-17.89 ± 3.60	-14.38 ± 3.39	-6.89 ± 3.14
Free running	-16.35 ± 3.98	-15.32 ± 3.77	-13.57 ± 4.01	-8.97 ± 3.92	-8.01 ± 3.03
P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
MMEF					
Treadmill	-21.63 ± 3.95	-19.81 ± 4.58	-18.29 ± 3.66	-14.23 ± 3.48	-5.39 ± 3.35
Free running	-21.73 ± 3.91	-26.22 ± 4.19	-21.00 ± 4.15	-17.62 ± 3.76	-15.90 ± 3.10
P	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P < .05

Table 3. Maximum Percentage Decrease in Spirometric Parameters in Asthmatic Patients and in Controls (mean ± SE)

	Treadmill	Free Running	P
Asthmatic patients			
FVC	17.43 ± 2.33	17.34 ± 2.84	n.s.
FEV <sub>1</sub>	21.02 ± 2.29	21.82 ± 2.78	n.s.
PEF	28.43 ± 3.56	24.83 ± 3.45	n.s.
MMEF	30.60 ± 3.21	33.85 ± 3.37	n.s.
Controls			
FVC	5.61 ± 1.18	5.41 ± 1.15	n.s.
FEV <sub>1</sub>	7.77 ± 1.14	5.64 ± 0.98	n.s.
PEF	11.19 ± 1.99	7.41 ± 2.21	n.s.
MMEF	17.08 ± 2.62	12.04 ± 2.49	n.s.

Table 4. Reference Values Obtained in the Control Group

	Treadmill, %	Free Running, %
FVC	18.5	18
FEV <sub>1</sub>	20	16.5
PEF	33	30
MMEF	46	39.5

Deal, et al<sup>26</sup> have demonstrated the influence of humidity and temperature on exercise-induced asthma. Other studies have also demonstrated the influence of these on exercise provocation tests<sup>27-29</sup> and on eucapnic volun-

tary hyperventilation challenges.<sup>30,31</sup> The sensitivity of diagnostic tests for asthma can be increased by making the patient breathe cool and dry air which has led some physicians to substitute the exercise provocation test by breathing cool air for the diagnosis of exercise-induced asthma. Our tests were performed within a narrow range of temperature and humidity and therefore these variables did not have an influence on the results we obtained.

It is well known that heart rates of 170 to 180 beats per minute cause oxygen intakes of 65% to 85%,<sup>19</sup> having

been shown that the effort which produces these heart rates is the most efficient for exercise-induced asthma. Heart rate is the most simple method for assessing cardiac behavior. We have shown that free running provokes a quick increase in heart rate to over 180 beats per minute in every child within the first minute of testing. Following protocols similar to the ones used by Bar-Or and Cropp,<sup>11,17</sup> we obtained the same changes in heart rate within the first minute on the treadmill as in free running.

The mean value of the different spirometry parameters before exercise (mean ± SE) in the group of asthmatic patients presented no statistical differences in any of the tests. Nevertheless, when compared with the means of the control group, there were differences, as was to be expected.

Comparison of the percent decreases in postexercise performance in both treadmill and free running presented no differences for any of the spirometric parameters studied. Sensitivity and specificity for FEV<sub>1</sub>,<sup>21,22</sup> which is the most sensitive parameter for diagnosis, was 53.3% in treadmill and 56.7% in free running, obtaining 100% specificity in both tests. This disagrees with the results of Anderson et al<sup>12</sup> who consider that free running is more sensitive than treadmill running. Nevertheless, they did not assess the influence of environmental factors on their results.

Shapiro et al<sup>34</sup> obtained sensitivities of 65%, 56%, and 74% when the patients practiced free running or treadmill running with heart rates of 180 and 170 beats per minute, respectively.

The differences between these results and ours are explained, first, because they used different groups of children for each type of test; second, because in free running the heart rate increases very quickly over to 180 beats per minute, which was their limit in the treadmill test; and third, because again they did not control for the influence of environmental factors during their tests.

The most important decrease in spirometric parameters is produced be-



Table 5. Asthmatic Patients' Response to Exercise Using our Reference Values

	Treadmill		Free Running		$\chi^2$ Test	Kappa
	Reference Value (Percentage)	Results	Reference Value (Percentage)	Results		
FVC	$\geq 18.5$	12 (40%)	$\geq 18$	12 (40%)	n.s.	—
FEV <sub>1</sub>	$\geq 20$	16 (53.3%)	$\geq 16.5$	17 (56.7%)	n.s.	0.260 $\pm$ 0.17 n.s.
PEF	$\geq 33$	13 (43.3%)	$\geq 30$	8 (26.7%)	n.s.	0.360 $\pm$ 0.16 (P < .05)
MMEF	$\geq 46$	5 (16.7%)	$\geq 39.5$	12 (40%)	P < .01	0.462 $\pm$ 0.15 (P < .001)
<b>Total</b>		<b>22 (73.3%)</b>		<b>19 (63.3%)</b>	<b>n.s.</b>	<b>0.315 <math>\pm</math> 0.29 n.s.</b>

tween two and ten minutes postexercise.<sup>36</sup> There are no significant differences when comparing the percent drop in spirometric parameters at any time postexercise except for MMEF. This is the most important parameter to determine the small airway function although it is as well the most variable parameter.

We conclude that if we control for environmental conditions, exercise intensity and airway status at the time of the test, treadmill and free running can be used interchangeably as the asthmagenic stimulus without any significant differences in the results obtained, especially when using FEV<sub>1</sub> as the diagnostic parameter.

#### REFERENCES

- Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise test in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972;47:882-9.
- Orenstein DM. Assessment of exercise pulmonary function. In: Rowland TW, ed. *Pediatric laboratory exercise testing. Clinical guidelines.* Human Kinetics Publishers, Inc. Champaign 1993:141-64.
- Anderson SD, Silverman M, König P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1975;69:1-39.
- Mansfiel L, McDonnell J, Morgan W, Souhrada JF. Airway response in asthmatic children during and after exercise. *Respiration* 1979;38:135-43.
- Silverman M, König P, Godfrey S. Use of serial exercise tests to assess the efficacy and duration of drugs for asthma. *Thorax* 1973;28:574-9.
- Morton AR, Ogle SL, Fitch KD. Effects of nedocromil sodium, cromolyn sodium, and a placebo in exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1992;68:143-6.
- Vilsvik J, Schaanning J, Stahl E, Holthe S. Comparison between Bricanyl Turbuhaler and Ventolin metered dose inhaler in the treatment of exercise-induced asthma in adults. *Ann Allergy* 1991;67:315-8.
- Svenonius E, Arborelius M, Wiberg R, et al. A comparison of terbutaline inhaled by Turbuhaler and by a chlorofluorocarbon (CFC) inhaler in children with exercise-induced asthma. *Allergy* 1994;49:408-12.
- Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29-33.
- Tsanakas JN, Milner RDG, Bannister OM, Boon AW. Free running asthma screening test. *Arch Dis Child* 1988;63:261-5.
- König P, Godfrey S. Prevalence of exercise-induced bronchial lability in families of children with asthma. *Arch Dis Child* 1973;48:513-7.
- Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971;26:396-401.
- James L, Faciane J, Sly RM. Effect of treadmill exercise on asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:408-16.
- Bar-Or O. Non cardiopulmonary pediatric exercise test. In: Rowland TW, ed. *Pediatric laboratory exercise testing. Clinical guidelines.* Human Kinetics Publishers, Inc. Champaign 1993:141-64.
- Haynes RL, Ingran RH, McFadden ER. An assessment of the pulmonary response to exercise in asthma and an analysis of the factors influencing it. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:739-52.
- Eschenbacher WL, Shepard D. Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnic hyperpnea with dry air. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:894-901.
- McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;12:1362-7.
- Exercise Induced Asthma. Eggleston PA. In: Tinkelman DG, Naspitz CK, eds. *Childhood asthma. Pathophysiology and treatment.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc, 1993:429-46.
- Godfrey S, Silverman M, Anderson S. The use of treadmill for assessing EIA and the effect of varying the severity and duration of exercise. *Pediatrics* 1975;56:893-9.
- Cropp GJA. The exercise broncho-provocation test: standardization of procedures and evaluation of response. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:627-33.
- National Heart, Lung and Blood Institute. National asthma Education Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:425-534.
- Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA. Guidelines for the methacholine and exercise Challenge. Broncho-Provocation Committee (Study Group on Exercise Challenge. Broncho-Provocation Committee, American Academy on Allergy). *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:642-5.
- Kilham H, Tooley M, Silverman M. Running, walking and hyperventilation causing asthma in children. *Thorax* 1979;34:582-6.
- Fitch KD, Morton AR, Blanksby BA. Effects of swimming training on children with asthma. *Arch Dis Child* 1976;51:190-4.
- Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972;47:882-9.
- Deal EC, McFadden ER, Ingran RH. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol: Respir Envi-*



- ron Exercise Physiol 1979;46:467-75.
27. Anderson SD, Daviskas E, Schoeffel RF, Unger SF. Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet* 1979;2:629-34.
  28. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, et al. A Re-interpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:575-9.
  29. Amirav I, Panz V, Joffe BI, et al. Effects of inspired air conditions on catecholamine response to exercise in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:99-103.
  30. Smith CM, Anderson SD. Hyperosmolarity and the stimulus to asthma induced by hyperventilation? *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:729-36.
  31. Rosenthal RR. Simplified eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:676-9.
  32. Zach M, Polgar G, Kump H, Kroisel P. Cold air challenge of airway hyper-reactivity in children: practical application and theoretical aspects. *Pediatr Res* 1984;18:469-78.
  33. Gilbert IA, McFadden ER Jr. Airway cooling and rewarming: the second reaction sequence in exercise induced asthma. *J Clin Invest* 1992;90:699-704.
  34. Shapiro GG, Pierson WE, Furukawa CT, Bierman CW. A comparison of the effectiveness of free-running and treadmill exercise for assessing exercise induced bronchospasm in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:609-11.
  35. Cross D, Nelson HS. The role of peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:120-8.
  36. Spector SL. Update on exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1993;71:517-7.

*Request for reprints should be addressed to:*  
Servando García de la Rubia  
A/Río Segura Nº6, 8ºI  
30002 Murcia  
Spain



## Anexo 5.

### Comportamiento del FEV<sub>1</sub> y del PEFr en la prueba de carrera libre para la detección del asma inducida por ejercicio en la infancia

S. García de la Rubia<sup>1</sup>, M.J. Pajarón Fernández<sup>2</sup>, I. Martínez González-Moro<sup>3</sup>, M. Sánchez-Solís de Querol<sup>2</sup>, D. Pérez Flores<sup>4</sup>, M. Pajarón de Ahumada<sup>2</sup>

**Resumen.** *Objetivos:* Estudiar el comportamiento y validez del PEFr y FEV<sub>1</sub> en la prueba de ejercicio mediante carrera libre para la detección del asma inducido por ejercicio en la infancia.

*Métodos:* Estudiamos a 30 niños asmáticos extrínsecos y 30 controles, realizándoles una prueba de provocación mediante el ejercicio en carrera libre en gimnasio. La temperatura y la humedad relativa fueron iguales en ambos grupos. La intensidad del ejercicio la controlamos a través de la frecuencia cardíaca monitorizada con radiotelemedría. A todos se les realizó espirometría preejercicio mediante espirometro con el que valoramos el FEV<sub>1</sub> y con el "Mini-Wright Peak Flow Meter" obtuvimos el PEFr. Realizamos mediciones tras el ejercicio a los 2,5, 10, 15 y 20 minutos.

Los valores de normalidad para la prueba los obtuvimos considerando positivo todo valor superior a la media de caída en la toma basal de los controles más dos desviaciones estándar (FEV<sub>1</sub>  $\leq$  16,5% o del PEFr  $\geq$  18,5%).

*Resultados:* El FEV<sub>1</sub> fue positivo en 17 niños asmáticos (56,7%) y el PEFr resultó positivo en 14 niños (46,7%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos resultados. La especificidad fue semejante para ambos métodos, resultando del 100% para el FEV<sub>1</sub>, y del 96,7% para el PEFr. El minuto 5 fue el de máxima caída de ambos parámetros espirométricos.

*Conclusiones:* Según nuestros resultados, en una prueba de provocación mediante ejercicio en carrera libre en la que mantengamos unas condiciones previamente establecidas, podemos valorar la respuesta mediante un aparato tan simple de utilización como es el "Peak Flow Meter".

*An Esp Pediatr 1998;49:237-240.*

**Palabras clave:** Asma; Ejercicio; Carrera; PEFr; FEV<sub>1</sub>; Peak flow meter; Espirometría; Provocación.

#### FEV<sub>1</sub> AND PEFR IN THE FREE RUNNING TEST TO DETECT EXERCISE INDUCED ASTHMA IN CHILDHOOD

**Abstract.** *Objective:* Our aim was to study the behavior and validity of PEFr and FEV<sub>1</sub> in the free-running exercise test in order to diagnose exercise-induced asthma during childhood.

*Patients and methods:* We studied 30 asthmatic children and 30 healthy children as controls. A provocation test was performed by

means of free-running exercise in an indoor sports center. Environmental temperature and humidity were equal in both groups. Forced breathing spirometry and the "Mini-Wright peak flow meter" test were recorded before and two, five, fifteen and twenty minutes after the exercise challenge. The spirometric values representing two standard deviations below the mean for each variable studied in the control group were considered as reference values (FEV<sub>1</sub>  $\geq$  83.5% and PEFr  $\geq$  81.5%).

*Results:* There was a decrease in FEV<sub>1</sub> in 17 asthmatic children (56.7%) and a decrease in PEFr occurred in 14 children (46.7%). No statistically significant differences were found in either test. Specificity was 100% for FEV<sub>1</sub> and 96.7% for PEFr. The greatest decrease in both spirometric parameters occurred at five minutes.

*Conclusions:* According to our results, in a free-running provocation test if we maintain previously controlled environmental conditions and exercise intensity "forced breathing spirometry" and "Mini-Wright peak flow" can be used interchangeably in order to diagnose exercise-induced asthma.

**Key words:** Asthma. Exercise. Free-running. PEFr. FEV<sub>1</sub>. Peak flow meter. Spirometry. Provocation test.

#### Introducción

El asma inducido por el ejercicio es una de las manifestaciones de la hiperreactividad bronquial inespecífica del niño asmático. Su estudio mediante pruebas de provocación con el ejercicio, se ha utilizado para la investigación de nuevos medicamentos para el asma<sup>(1-3)</sup>, y en la detección de probables asmáticos mediante la exploración de gran número de niños en los colegios<sup>(4)</sup>.

En las pruebas de provocación para detectar el asma inducida por el ejercicio, numerosos autores han encontrado<sup>(5,6)</sup> que el FEV<sub>1</sub> es el parámetro más discriminativo para su valoración mediante la espirometría convencional. Mientras que el PEFr, es el más fácil y económico de obtener, por la sencillez y comodidad en el manejo del aparato de medida<sup>(7,8)</sup>.

Nuestro objetivo fue estudiar la similitud de ambos métodos de medida en los resultados, obtenidos tras la prueba de ejercicio en carrera libre con control de la frecuencia cardíaca mediante telemetría y en condiciones ambientales constantes de temperatura y humedad.

#### Material y método

Estudiamos a 60 niños entre 6 y 14 años. 30 de ellos diagnosticados de asma bronquial extrínseco<sup>(9)</sup>. Ninguno había esta-

<sup>1</sup>Centro de Atención Primaria de la Alberca. Murcia. <sup>2</sup>Departamento de Pediatría. <sup>3</sup>Departamento Fisioterapia. <sup>4</sup>Departamento Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. <sup>5</sup>Unidad de Alergología. Clínica San José. Alcantarilla. Murcia.

Trabajo realizado en el Centro de Medicina del Deporte de la Universidad de Murcia. Espinardo, Murcia.

Correspondencia: Servando García de la Rubia.

Av. Río Segura, 6 - 8<sup>o</sup>-L. 30002 Murcia

Recibido: Noviembre 1997

Aceptado: Junio 1998

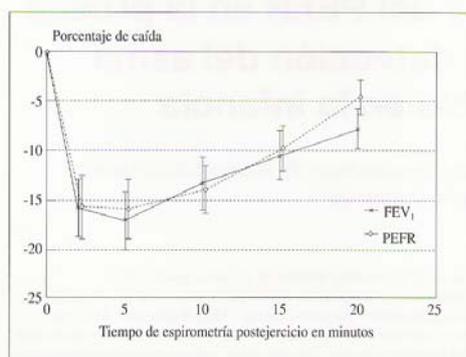


Figura 1. Porcentaje de caída respecto al inicio del FEV<sub>1</sub> y PEFr con ejercicio en carrera libre en asmáticos.

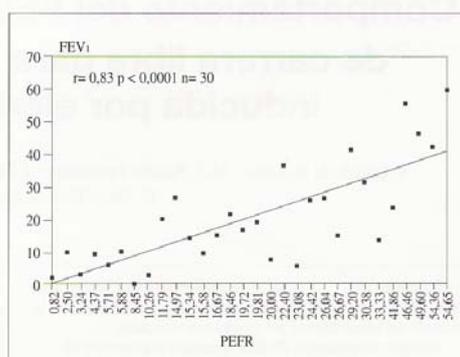


Figura 2. Porcentaje de caída del PEFr y FEV<sub>1</sub> en niños asmáticos. Análisis de regresión lineal.

do ingresado, ni había asistido a urgencias en el último año. No presentaban sintomatología en el momento de la prueba, ni se encontraban en tratamiento con fármacos de ningún tipo. Todos tenían una capacidad vital forzada superior al 65% de la prevista<sup>(10)</sup>. Los otros 30 niños eran controles sanos que nunca habían presentado clínica de asma y carecían de antecedentes personales y familiares de alergia. Todas las pruebas se realizaron en presencia de los padres de los niños que previamente habían sido informados y dado su consentimiento.

Esta muestra nos aporta, para una diferencia superior al 25% entre ambos grupos, un nivel de confianza del 95% y una potencia del estudio del 90%.

A los dos grupos se les realiza una prueba de carrera libre en pabellón deportivo cubierto con el fin de mantener constantes las condiciones ambientales en que se llevaron a cabo. La temperatura del pabellón osciló en un intervalo de 18-22°C y la humedad relativa entre el 52-60% de agua, reconvirtiéndose para cada prueba mediante termómetro e higrómetro. (19,06 ± 0,18 y 53,73 ± 0,69 como medias respectivamente)

Se monitorizó electrocardiográficamente a todos los niños mediante radiotelémetro "Cardiolife Tec-7200" (Ferrys, España), que permite realizar las funciones de desfibrilación-cardioversión y monitorización ECG, ampliándose sus funciones mediante transmisor "ZB-312PA" y un receptor "ZR-701VK" (Nihon Kohden, Japón), para realizar la monitorización con telemetría. Recogimos la frecuencia cardíaca que presentaban los niños en cada minuto, calculando posteriormente el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima según la edad mediante la fórmula: 220-edad del niño. Una vez conseguida la frecuencia cardíaca por encima de 170 latidos por minuto se mantenía la carrera durante 6-8 minutos.

La función pulmonar se valoró mediante el espirometro modelo "Micro S 200" computarizado (Pozh Millas, España). Tomamos tres medidas del PEFr con un "Peak Flow Meter Mini

Wright" (Clement Clarke International LTD. England. UK), escogiendo la mejor de las medidas. Ambos métodos se practicaron previos al ejercicio y tras el ejercicio se les vuelve a realizar espirometría y determinamos el pico de flujo a los 2, 5, 10, 15 y 20 minutos. Si algún niño presenta una caída por debajo del 80% en el FEV<sub>1</sub>, se le administra un broncodilatador y se les vuelve a realizar nueva espirometría a los 30 minutos.

Valoramos el índice máximo de caída (IC) de cada uno de los parámetros, mediante la fórmula:

IC = Valor basal - Valor de máxima caída postejercicio / Valor basal x 100.

Obtuvimos los valores de referencia a partir de la media más dos desviaciones estándar del índice máximo de caída del grupo control.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se depuraron los datos obteniendo una distribución de frecuencias de cada variable, resumiendo los valores de los distintos grupos en cuanto a variables cuantitativas, mediante la media ± error estándar. La comparación de dos muestras apareadas se realizó mediante t de Student apareadas y si la muestras eran independientes se utilizó la t de Student combinada. La validez interna del test se estudió con el Test de McNemar. La relación entre FEV<sub>1</sub> y PEFr se evaluó mediante análisis de regresión lineal.

### Resultados

Comparamos los índices máximos de caída del FEV<sub>1</sub> (variable más discriminativa obtenida mediante espirometría convencional) y los índices máximos de caída obtenidos con el PEFr (Fig. 1) no encontrando diferencias estadísticamente significativas en el grupo de asmáticos ni en el de controles. El mayor índice de caída fue de 21,82 ± 2,38% para el FEV<sub>1</sub> y de 22,2 ± 3,13 para el PEFr.



Comparamos los porcentajes de caída que se producían en los minutos espirométricos postejercicio, en asmáticos no existieron diferencias significativas para ninguno de los minutos comparados. Las máximas caídas se produjeron entre los 2 y 10 minutos, siendo el momento de mayor caída el minuto 5 ( $17,11 \pm 2,84$  para el FEV<sub>1</sub> y de  $16,0 \pm 3,03$  para el PEFr) (Fig. 1). El grupo control tampoco presenta diferencias significativas, máximas caídas de  $2,08 \pm 1,84\%$  y  $2,35 \pm 1,18\%$  para el FEV<sub>1</sub> y el PEFr respectivamente.

Los valores de referencia fueron para el FEV<sub>1</sub> de  $16,5\%$  y del PEFr del  $18,5\%$  (obtenidos a partir del grupo control). La sensibilidad para el FEV<sub>1</sub> fue de  $56,7\%$  y para el PEFr del  $46,7\%$  ( $\chi^2=1,28$ ) La especificidad fue del  $100\%$  y del  $96,7\%$  respectivamente ( $\chi^2=1$ ) no existiendo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones.

El análisis de regresión lineal entre FEV<sub>1</sub> y PEFr muestra una  $r=0,83$  para los 30 niños asmáticos, la significación estadística es  $p < 0,0001$  (Fig. 2). Este resultado nos da idea de la intensa similitud encontrada entre ambos métodos de medida cuando realizamos las pruebas en condiciones ambientales semejantes.

### Discusión

La realización e interpretación de una prueba de esfuerzo en el niño asmático presenta gran dificultad por la cantidad de factores a tener en cuenta: factores ambientales<sup>(10,11)</sup>, tipo de ejercicio<sup>(12)</sup>, intensidad de ejercicio<sup>(13)</sup>, lugar de realización de la prueba<sup>(14)</sup> y período estacional<sup>(15)</sup>, entre otros<sup>(16)</sup>. Estudiamos paso a paso el comportamiento del FEV<sub>1</sub> y PEFr, en primer lugar globalmente, mediante el estudio de los índices de caída, obteniendo unos valores similares en sus resultados. Luego, a través del porcentaje de caída para cada espirometría postejercicio que realizamos, viendo que los resultados seguían una evolución superponible para ambas variables. Comparamos las sensibilidades obtenidas para ambas variables, no obteniendo diferencias significativas.

Según nuestros resultados el PEFr medido mediante Peak Flow Meter presenta unos resultados similares al valor de la variable espirométrica más sensible que habíamos obtenido con el espirómetro convencional; es decir el FEV<sub>1</sub>. Shapiro<sup>(17)</sup> utiliza ambos parámetros de medida en la prueba en tapiz obteniendo unas sensibilidades muy similares para ambas variables (FEV<sub>1</sub>  $84\%$ , PEFr  $83\%$ ). Wiens y cols<sup>(19)</sup>, en un estudio con niños con dolor torácico diagnosticados de asma inducida por ejercicio, utiliza ambas variables de medida en distintos grupos de niños en la prueba de tapiz, encontrando sensibilidades del  $54,5\%$  para el FEV<sub>1</sub> y del  $61,3\%$  con el PEFr. Kattan y cols<sup>(18)</sup> obtiene igualmente los resultados más discriminativos en una prueba de ejercicio con la medida del FEV<sub>1</sub> y del PEFr. No obstante, el espirómetro nos aporta una valoración de la función pulmonar mucho más completa del niño al ser un estudio global de ésta.

El Peak Flow Meter puede ser utilizado en pruebas de screening para la detección de niños con hiperreactividad bronquial<sup>(4)</sup>, estudio de la reacción tardía postejercicio<sup>(20,21)</sup>, para valoracio-

nes evolutivas a domicilio o respuestas a diversos tratamientos<sup>(1,2)</sup>, ya que es un aparato tan fiable como la espirometría, sencillo de utilizar, fácil de transportar y económico<sup>(22)</sup>.

### Conclusiones

Para la evaluación de la prueba de esfuerzo mediante carrera libre es tan válida la medida del PEFr como del FEV<sub>1</sub>, siempre que se realice en condiciones ambientales y de esfuerzo similares, en el screening de asma inducido por el ejercicio.

La mayor caída de ambas variables espirométricas se produjo en el minuto 5 tras concluir la carrera.

### Agradecimientos:

A la inestimable ayuda de la Profesora Doña Enriqueta Martínez Morcillo y del Dr. Christian Squitieri.

### Bibliografía

- 1 Boner AL, Spezia E, Piovesan P, Chiocca E, Maiocchi G. Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**:935-939.
- 2 Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Veneruso G, Vierucci A. The preventive effect of nedocromil or furosemide alone or in combination on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; **94**:201-206.
- 3 Kemp JP, Dockhorn RJ, Busse WW, Bleecker ER, Van As A. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **161**:1612-1615.
- 4 Tsanakas JN, Milner RDG, Bannister OM, Boon AW. "Free running asthma screening test". *Arch Dis Child* 1988; **63**:261-265.
- 5 Anderson SD. Exercise-induced asthma. En: Middleton F, Reed C, Ellis E, Adkinson NF y Yunginger JW (eds) *Allergy: Principles and Practice*. 3rd Edition. St Louis 1988: 1156-1175
- 6 Cropp GJA. The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response. *J Allergy Clin Immunol* 1979; **64**:627-633.
- 7 Burr MI, Eldridge BA, Borysiewicz LK. Peak expiratory flow rates before and after exercise in school children. *Arch Dis Child* 1974; **49**:923-927.
- 8 Cross D, Nelson HS. The role of peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; **87**:120-128.
- 9 National Heart, Lung and Blood Institute. National asthma Education Program. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; **88**:425-534.
- 10 Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA. Guidelines for the methacholine and exercise Challenge. Broncho-Provocation Committee (Study Group on Exercise Challenge, Broncho-Provocation Committee, American Academy on Allergy). *J Allergy Clin Immunol* 1979; **64**:642-645.
- 11 Deal EC, MacFadden ER, Ingram RH. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol: Respir Environ Exercise Physiol* 1979; **46**:467-475.
- 12 Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971; **26**:396-401.
- 13 Godfrey S, Silverman M, Anderson S. The use of treadmill for assessing EIA and the effect of varying the severity and duration of exercise. *Pediatrics* 1975; **56**:893-899.



- 14 Rusznak C; Devalia JL; Davies RJ. The impact of pollution on allergic disease. *Allergy* 1994; **49**(18 Suppl):21-27.
- 15 Silvers WS. "Exercise-induced allergies: the role of histamine release". *Ann-Allergy* 1992; **68**:58-63.
- 16 Haynes RL, Ingran RH, McFadden ER. An Assessment of the Pulmonary Response to Exercise in Asthma and an Analysis of the Factors Influencing It. *Am Rev Respir Dis* 1976; **114**:739-752.
- 17 Shapiro GG, Pierson WE, Furukawa CT, Bierman CW. A comparison of the effectiveness of free-running and treadmill exercise for assessing exercise-induced bronchospasm in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 1979; **64**:609-611.
- 18 Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H. "The response to exercise in normal and asthmatic children". *J Pediatr* 1978; **92**:718-721.
- 19 Wiens L, Sabath R, Ewing L, Gowdamarajan R, Portnoy J, Scaglioti D. "El dolor torácico en niños y adolescentes sanos es causado con frecuencia por asma inducida por el ejercicio". *Pediatrics* (ed. esp) 1992; **34**:113-116.
- 20 Verhoeff NPLG, Speelberg B, Van Den Berg N. "Real and Pseudo Late Asthmatic Reactions after Submaximal Exercise Challenge in Patients with Bronchial Asthma". *Chest* 1990; **98**:1194-1199.
- 21 Speelberg B, Panis EAH, Bijl D, Van Herwaarden CLA, Bruynzeel PLB. "Late asthmatic responses after exercise challenge are reproducible". *J Allergy Clin Immunol* 1991; **87**:1128-1137.
- 22 García de la Rubia S, Pajarón MJ, Sánchez-Solís M, Martínez-González I, Pérez-Flores D, Pajarón M. "Exercise-Induced Asthma in Children: a Comparative Study of free and Treadmill Running". *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; **80**:232-236.



# **BIBLIOGRAFIA**



## 12. BIBLIOGRAFIA.

(1) Schachter HM, Kovesi T, Ducharme F, Langford S, Clifford T, Moher D. The challenges of early assessment: leukotriene receptor antagonist. Ottawa: Canadian Office for technology assessment, 2001. Technology report no. 19.

(2) Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2001.

(3) Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2002. <http://www.ginasthma.com>, NHLBI/WHO Workshop report.

(4) Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1720-45.

(5) Sears M. Natural History and epidemiology. En: Fitzgerald J, Ernst P, Boulet L, O'Byrne P, editors. *Evidenced-asthma management*. Hamilton(Ont): BC Decker Inc. 2001.

(6) Anderson S. Exercise-induced asthma. En: Kay A, editor. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1997. p.692-711.

(7) Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999; 14(3):659-68.

(8) Garcia dIR, Pajaron-Fernandez MJ, Sanchez-Solis M, Martinez-Gonzalez M, I, Perez-Flores D, Pajaron-Ahumada M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(3):232-6.



(9) Godfrey S. Exercise-induced asthma. Clinical, physiological, and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56(1):1-17.

(10) Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002; 177 Suppl:S61-S63.

(11) Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351(9111):1225-32.

(12) Fernandez BM, Guillen F, Marin B, Pajaron MJ, Brun C, Aguinaga I et al. International study of asthma and allergies in childhood. Results of the first phase of the I.S.A.A.C. project in Pamplona, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6(5):288-93.

(13) Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* 1997; 314(7097):1795-9.

(14) Ng Man KG, Proctor A, Billings C, Duggan R, Das C, Whyte MK et al. Increasing prevalence of asthma diagnosis and symptoms in children is confined to mild symptoms. *Thorax* 2001; 56(4):312-4.

(15) Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001; 17(5):881-6.

(16) Grupo español para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2003; 39(supl 5):1-42.

(17) Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8(3):483-91.



- (18) Miles DS, Cox MH, Bomze JP, Gotshall RW. Acute recovery profile of lung volumes and function after running 5 miles. *J Sports Med Phys Fitness* 1991; 31(2):243-8.
- (19) Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995; 8(5):729-36.
- (20) Riedler J, Reade T, Dalton M, Holst D, Robertson C. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(6 Pt 1):1632-9.
- (21) Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9(10):2094-8.
- (22) Rupp NT, Brudno DS, Guill MF. The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 1993; 70(4):339-42.
- (23) Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1):1749-65.
- (24) Wjst M, Fischer G, Immervoll T, Jung M, Saar K, Rueschendorf F et al. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group. *Genomics* 1999; 58(1):1-8.
- (25) Cookson WO. Asthma genetics. *Chest* 2002; 121(3 Suppl):7S-13S.
- (26) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358(9288):1129-33.
- (27) Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314(7086):999-1003.



(28) Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56(3):192-7.

(29) Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53(3):204-12.

(30) Garcia-Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO<sub>2</sub>) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2):96-100.

(31) Salvi S, Holgate ST. Mechanisms of particulate matter toxicity. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(9):1187-94.

(32) Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is .. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):453-9.

(33) Soler M, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(6):545-9.

(34) Bellido JB, Sunyer J. [The evolution of mortality due to asthma in the age groups 5-34 and 5-44. Spain, 1975-1991]. *Gac Sanit* 1997; 11(4):171-5.

(35) Esdaile JM, Feinstein AR, Horwitz RI. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. Can general mortality data implicate a therapeutic agent? *Arch Intern Med* 1987; 147(3):543-9.

(36) Picado C, Montserrat JM, Lloberes P, Luengo M, Serra-Batlle J, Agusti A. [Death from asthma. Analysis of 21 cases]. *Med Clin (Barc)* 1986; 87(16):653-6.

(37) Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990; 45(3):170-5.



(38) Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268(24):3462-4.

(39) Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41(11):833-9.

(40) Becker JM, Rogers J, Rossini G, Mirchandani H, D'Alonzo GE, Jr. Asthma deaths during sports: report of a 7-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2):264-7.

(41) Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12(6):1322-6.

(42) Kelly CS, Andersen CL, Pestian JP, Wenger AD, Finch AB, Strobe GL et al. Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(5):509-16.

(43) Compte Torrero L, Perpiña Tordera M. Epidemiología del asma inducida con ejercicio. En: Drobic F, editor. *Asma inducida por esfuerzo*. Madrid: Medical & marketing communications. 2000. p.39-51.

(44) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332(3):133-8.

(45) Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1):1473-80.

(46) Howel J. Introducción. En: Holgate S, editor. *El papel de los procesos inflamatorios en la hiperreactividad de las vías aéreas*. Oxford: Blackwell Scientific. 1989. p.1-3.



(47) Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Storr J. Biometeorological triggers in childhood asthma. *Clin Allergy* 1988; 18(4):351-8.

(48) Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5(1):68-75.

(49) Anderson SD, Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5(2):116-22.

(50) McFadden ER, Jr., Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. *J Clin Invest* 1986; 78(1):18-25.

(51) Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(5 Pt 2):660-5.

(52) Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Chan HK, Cook P, Fulton R. Changes in mucociliary clearance during and after isocapnic hyperventilation in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1995; 8(5):742-51.

(53) McFadden ER, Jr., Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1):221-6.

(54) Davis MS, Daviskas E, Anderson SD. Airway surface fluid desiccation during isocapnic hyperpnea. *J Appl Physiol* 2003; 94(6):2545-6.

(55) Anderson SD. How does exercise cause asthma attacks? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(1):37-42.

(56) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):1107-36.

(57) Sanchís J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. *Arch Bronconeumol* 1989; 25:132-42.



(58) Bardagí S, Calvo E, Casan P, De Diego A, Cimas J, Hernández E. Recomendaciones para la atención al paciente con asma. Recomendaciones SEPAR-semFYC. Arch Bronconeumol 1998; 34:394-9.

(59) Pardos C, Fuertes J, Nerín I, González Pérez-Yarza E. Cuádo se considera positivo el test de broncodilatación. Ann Esp Pediatr 2005; 57:5-11.

(60) Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? Eur Respir J 2001; 18(4):655-60.

(61) Enright PL, Linn WS, Avol EL, Margolis HG, Gong H, Jr., Peters JM. Quality of spirometry test performance in children and adolescents : experience in a large field study. Chest 2000; 118(3):665-71.

(62) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(1):309-29.

(63) García-de-la-Rubia S, Pajarón-Fernández MJ, Martínez-González-Moro I, Sánchez-Solís M, Pérez-Flores D, Pajaron-Ahumada M. Comportamiento del FEV1 y del PEFr en la prueba de carrera libre para la detección del asma inducido por ejercicio en la infancia. Ann Esp Pediatr 1998; 49:237-40.

(64) Bar-Or O. Non cardiopulmonary pediatric exercise test. En: Rowland T, editor. Pediatric laboratory exercise testing. Clinical guidelines. Champaign: Human Kinetics Publishers, Inc. 1993. p.141-64.

(65) Froelicher VF, Jr., Wolthius R, Keiser N, Stewart A, Fischer J, Longo MR, Jr. et al. A comparison of two bipolar exercise electrocardiographic leads to lead V5. Chest 1976; 70(5):611-6.



(66) James FW, Blomqvist CG, Freed MD, Miller WW, Moller JH, Nugent EW et al. Standards for exercise testing in the pediatric age group. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Ad hoc committee on exercise testing. *Circulation* 1982; 66(6):1377A-97A.

(67) Eggleston PA, Guerrant JL. A standardized method of evaluating exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58(3):414-25.

(68) Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J* 1971; 4(787):577-81.

(69) Fitch KD, Morton AR, Blanksby BA. Effects of swimming training on children with asthma. *Arch Dis Child* 1976; 51(3):190-4.

(70) Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971; 26(4):396-401.

(71) Fisher HK, Holton P, Buxton RS, Nadel JA. Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101(6):885-96.

(72) James L, Faciane J, Sly RM. Effect of treadmill exercise on asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57(5):408-16.

(73) Kilham H, Tooley M, Silverman M. Running, walking, and hyperventilation causing asthma in children. *Thorax* 1979; 34(5):582-6.

(74) Anderson SD, Daviskas E, Schoeffel RE, Unger SF. Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet* 1979; 2(8143):629.

(75) Godfrey S, Silverman M, Anderson SD. The use of the treadmill for assessing exercise-induced asthma and the effect of varying the severity and duration of exercise. *Pediatrics* 1975; 56(5 pt-2 suppl):893-8.



(76) Bevegard S, Eriksson BO, Graff-Lonnevig V, Kraepelien S, Saltin B. Circulatory and respiratory dimensions and functional capacity in boys aged 8-13 years with bronchial asthma. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1971; 217:86-9.

(77) Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Allergy* 1978; 33(5):229-37.

(78) Greenburg L, Field F, Reed JI, Erhardt CL. Asthma and temperature change. An epidemiological study of emergency clinic visits for asthma in three large new york hospitals. *Arch Environ Health* 1964; 34:642-7.

(79) Chen WY, Horton DJ. Airways obstruction in asthmatics induced by body cooling. *Scand J Respir Dis* 1978; 59(1):13-20.

(80) Mansfield L, McDonnell J, Morgan W, Souhrada JF. Airway response in asthmatic children during and after exercise. *Respiration* 1979; 38(3):135-43.

(81) Bar-Or O, Neuman I, Dotan R. Effects of dry and humid climates on exercise-induced asthma in children and preadolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60(3):163-8.

(82) Strauss RH, McFadden ER, Jr., Ingram RH, Jr., Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 1977; 297(14):743-7.

(83) Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977; 34(6):305-13.

(84) Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972; 47(256):882-9.

(85) Anderson SD, Silverman M, Konig P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1975; 69(1):1-39.

(86) Silverman M, Konig P, Godfrey S. Use of serial exercise tests to assess the efficacy and duration of action of drugs for asthma. *Thorax* 1973; 28(5):574-8.



(87) König P, Godfrey S. Prevalence of exercise-induced bronchial lability in families of children with asthma. *Arch Dis Child* 1973; 48(7):513-8.

(88) Shapiro GG. Methacholine challenge relevance for the allergic athlete. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(5 Pt 2):670-5.

(89) Spector SL. Bronchial provocation test. En: Weiss E, Stein M, editors. *Bronchial asthma*. New York: Little, Brown and Company. 2006. p.501-16.

(90) Pajaron-Fernandez M, Garcia-Rubia S, Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L. Montelukast administered in the morning or evening to prevent exercise-induced bronchoconstriction in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(3):222-7.

(91) Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA, Anderton R, Bierman CW, Bleecker ER et al. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. Study Group on Exercise Challenge, Bronchoprovocation Committee, American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64(6 pt 2):642-5.

(92) Asma. Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad asmática en el niño. *Ann Esp Pediatr* 2002; 56(Supl 7):37-43.

(93) Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. [Summary of the recommendations of the Canadian Consensus Conference on Asthma 1999. Canadian Asthma Consensus Group]. *CMAJ* 1999; 161(11 Suppl Resume):SF1-14.

(94) British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(Suppl 1):1-94.

(95) Villa-Asensi JR, Pérez-Frías J. Tratamiento farmacológico del asma. En: Garcia-Marcos L, editor. *Asma en pediatría*. Barcelona: Edipharma. 2002. p.153-83.



(96) North of England evidence based guidelines development project: summary version of evidence based guideline for the primary care management in adults. North of England Asthma Guideline Development Group. *BMJ* 1996; 312(7033):762-6.

(97) Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001; 138(5):694-8.

(98) Satta A. Exercise training in asthma. *J Sports Med Phys Fitness* 2000; 40(4):277-83.

(99) Welsh L, Roberts RG, Kemp JG. Fitness and physical activity in children with asthma. *Sports Med* 2004; 34(13):861-70.

(100) Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med* 2000; 34(3):162-7.

(101) Wilson BA, Bar-Or O, Seed LG. Effects of humid air breathing during arm or treadmill exercise on exercise-induced bronchoconstriction and refractoriness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(2):349-52.

(102) Koh YI, Choi IS. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity. *Respiration* 2002; 69(1):38-45.

(103) Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339(3):147-52.

(104) Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, Wood RJ, Koskela H, Morton AR et al. Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(6):893-900.



(105) Goubault C, Perault MC, Leleu E, Bouquet S, Legros P, Vandell B et al. Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax* 2001; 56(9):675-9.

(106) van Baak MA, de Hon OM, Hartgens F, Kuipers H. Inhaled salbutamol and endurance cycling performance in non-asthmatic athletes. *Int J Sports Med* 2004; 25(7):533-8.

(107) Rohr AS, Siegel SC, Katz RM, Rachelefsky GS, Spector SL, Lanier R. A comparison of inhaled albuterol and cromolyn in the prophylaxis of exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 1987; 59(2):107-9.

(108) Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001183.

(109) Storm van's GK, Mattes J, Grossklauss E, Zurmuhl A, Moseler M, Kuhr J. Preventive effect of 2 and 10 mg of sodium cromoglycate on exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Pediatr* 2000; 159(10):759-63.

(110) Patel KR, Berkin KE, Kerr JW. Dose-response study of sodium cromoglycate in exercise-induced asthma. *Thorax* 1982; 37(9):663-6.

(111) Albazzaz MK, Neale MG, Patel KR. Dose duration of nebulized nedocromil sodium in exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1992; 5(8):967-9.

(112) Spooner C, Rowe BH, Saunders LD. Nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2000; 16(1):30-7.

(113) de Benedictis FM, Tuteri G, Pazzelli P, Bertotto A, Bruni L, Vaccaro R. Cromolyn versus nedocromil: duration of action in exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(4):510-4.



(114) Gronnerod TA, von Berg A, Schwabe G, Soliman S. Formoterol via Turbuhaler gave better protection than terbutaline against repeated exercise challenge for up to 12 hours in children and adolescents. *Respir Med* 2000; 94(7):661-7.

(115) Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3 Pt 1):547-53.

(116) Anderson SD, Brannan JD. Long-acting beta 2-adrenoceptor agonists and exercise-induced asthma: lessons to guide us in the future. *Paediatr Drugs* 2004; 6(3):161-75.

(117) Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144(12):904-12.

(118) Thio BJ, Slingerland GL, Nagelkerke AF, Roord JJ, Mulder PG, Dankert-Roelse JE. Effects of single-dose fluticasone on exercise-induced asthma in asthmatic children: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(2):115-21.

(119) Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(6):655-8.

(120) Jonasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(2):120-5.

(121) Jonasson G, Carlsen KH, Jonasson C, Mowinckel P. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma. *Allergy* 2000; 55(8):740-8.



(122) Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E et al. Increased urinary excretion of LTE<sub>4</sub> after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52(12):1030-5.

(123) Helenius I, Lumme A, Ounap J, Obase Y, Ryttilä P, Sarna S et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004; 59(1):39-44.

(124) Plaza Moral V. Antileucotrienos: historia, tipos y situación actual en el tratamiento del asma. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(supl 3):25-9.

(125) Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340(3):197-206.

(126) Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151:416-35.

(127) Borgeat P, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of a novel dihydroxyeicosatetraenoic acid. *J Biol Chem* 1979; 254(8):2643-6.

(128) Williams TJ, Piper PJ. The action of chemically pure SRS-A on the microcirculation in vivo. *Prostaglandins* 1980; 19(5):779-89.

(129) Rodríguez Hermosa JL, Calle M, Álvarez-Sala JL. Antileucotrienos: mecanismo de acción, indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios. *Arch Bronconeumol* 2001; 37(supl 3):30-4.

(130) Nothacker HP, Wang Z, Zhu Y, Reinscheid RK, Lin SH, Civelli O. Molecular cloning and characterization of a second human cysteinyl leukotriene receptor: discovery of a subtype selective agonist. *Mol Pharmacol* 2000; 58(6):1601-8.



(131) Hui KP, Barnes NC. Lung function improvement in asthma with a cysteinyl-leukotriene receptor antagonist. *Lancet* 1991; 337(8749):1062-3.

(132) Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1):45-52.

(133) Glennie J, Trindade E, Topfer L. Assessing and emerging health technologies: the example of antileukotrienes for asthma. *Annu Meet Int Soc Technol Asses Health Care* 1998; 14:35.

(134) Holgate ST, Bradding P, Sampson AP. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(1):1-13.

(135) Cohen P, Noveral JP, Bhala A, Nunn SE, Herrick DJ, Grunstein MM. Leukotriene D4 facilitates airway smooth muscle cell proliferation via modulation of the IGF axis. *Am J Physiol* 1995; 269(2 Pt 1):L151-L157.

(136) Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73(2):191-201.

(137) Cheng H, Leff JA, Amin R, Gertz BJ, De Smet M, Noonan N et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm Res* 1996; 13(3):445-8.

(138) Knorr B, Larson P, Nguyen HH, Holland S, Reiss TF, Chervinsky P et al. Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(8):786-93.

(139) Zhao JJ, Rogers JD, Holland SD, Larson P, Amin RD, Haesen R et al. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18(9):769-77.



(140) Singulair (montelukast sodium) tablets and chewable tablets. Prescribing information. 2000. Whitehouse Station, NJ 08889, USA. March, 2000. Merck, Inc.

(141) Knorr B, Holland S, Schwartz J, Douglas Rogers J. Clinical pharmacology of montelukast. *Clin Experimen Allergy Rev* 2001; 1:254-60.

(142) Chiba M, Xu X, Nishime JA, Balani SK, Lin JH. Hepatic microsomal metabolism of montelukast, a potent leukotriene D4 receptor antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(9):1022-31.

(143) Chervinsky P, Lambert G, Soandell A. Plasma profile of MK-0476, a leukotriene D4 antagonist, in adolescent patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A378.

(144) Balani SK, Xu X, Pratha V, Koss MA, Amin RD, Dufresne C et al. Metabolic profiles of montelukast sodium (Singulair), a potent cysteinyl leukotriene1 receptor antagonist, in human plasma and bile. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(11):1282-7.

(145) Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. *Pediatric Montelukast Study Group. JAMA* 1998; 279(15):1181-6.

(146) Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133(3):424-8.

(147) Hay DW, Torphy TJ, Udem BJ. Cysteinyl leukotrienes in asthma: old mediators up to new tricks. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16(9):304-9.

(148) Aragonés Clemente MT, Casajus Mallen JA, Rodríguez Guisado F, Cabañas Armesilla MD. *Protocolo de medidas antropométricas*. España: FEMEDE. 1993.



- (149) Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books. 1988.
- (150) Cabral AL, Conceicao GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6):1819-23.
- (151) Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, Martin DP, Schoene RB, Sullivan SD et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr* 2002; 141(3):343-8.
- (152) McFadden ER, Jr., Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; 330(19):1362-7.
- (153) Leuppi JD, Kuhn M, Comminot C, Reinhart WH. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *Eur Respir J* 1998; 12(1):13-6.
- (154) Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6):962-8.
- (155) Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Association between type of training and risk of asthma in elite athletes. *Thorax* 1997; 52(2):157-60.
- (156) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilckka V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341(8851):989-90.
- (157) Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Bjermer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6):2086-91.



(158) Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):646-52.

(159) Pennanen AS, Salonen RO, Alm S, Jantunen MJ, Pasanen P. Characterization of air quality problems in five Finnish indoor ice arenas. *J Air Waste Manag Assoc* 1997; 47(10):1079-86.

(160) Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER, Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):500-6.

(161) Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR, Jr., Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(6):679-86.

(162) Kotaru C, Coreno A, Skowronski M, Muswick G, Gilkeson RC, McFadden ER, Jr. Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations. *J Appl Physiol* 2005; 98(3):1028-36.

(163) Mickleborough TD, Murray RL, Ionescu AA, Lindley MR. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(10):1181-9.

(164) Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR, Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1 Suppl):S18-S34.

(165) Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1302-7.



(166) Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002; 122(1):166-70.

(167) Jarvis B, Markham A. Montelukast. *Drugs* 2000; 59(4):891-931.

(168) Nicod L. Overview of the pulmonary response. En: Lambrecht B, Hoogsteden H, Diamant Z, editors. *The immunological basis of asthma*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2003. p.1-17.

(169) Peroni DG, Piacentini GL, Ressa M, Bodini A, Loiacono A, Aralla R et al. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(6):434-7.

(170) Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonuccelli CM, Hanby LA. The leukotriene D4-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999; 134(3):273-9.

(171) Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(5):556-61.

(172) Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De Gasperi W, Sabbion A et al. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children. *Eur Respir J* 2002; 20(1):104-7.

(173) Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):301-7.

(174) Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Shim JY, Hong TJ et al. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(2):162-6.



(175) Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(1):19-22.

(176) Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(2):447-52.

(177) Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5):1220-5.

(178) Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):228-34.

(179) Levi FA, Canon C, Touitou Y, Sulon J, Mechkouri M, Ponsart ED et al. Circadian rhythms in circulating T lymphocyte subtypes and plasma testosterone, total and free cortisol in five healthy men. *Clin Exp Immunol* 1988; 71(2):329-35.