

Broncospasmo Indotto da Esercizio (EIB) definizione

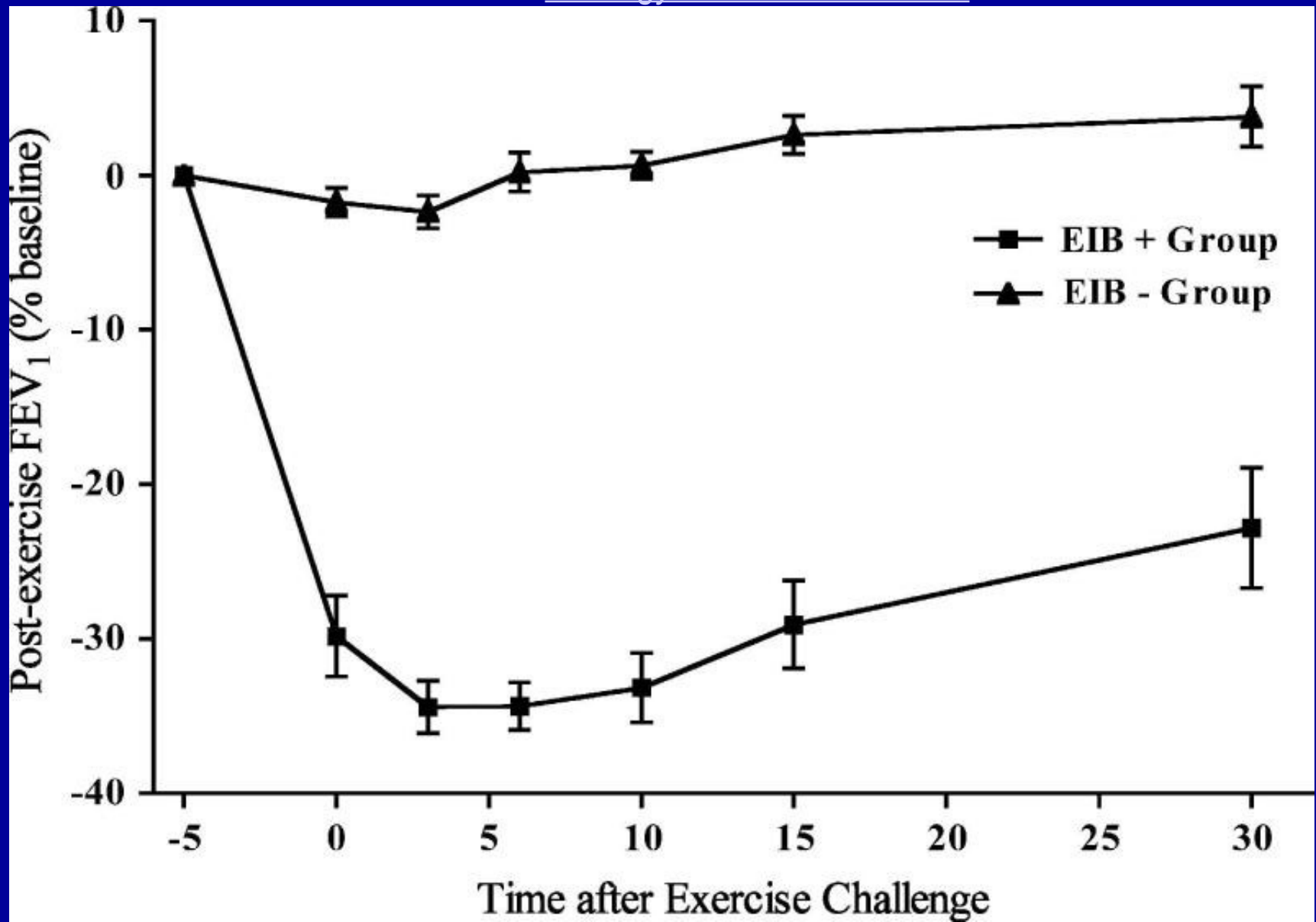
Restringimento transitorio delle vie aeree al termine di un esercizio prolungato e submassimale

Viene definito come una riduzione del FEV1 \geq 10% del basale.

E' presente nel 50-80% dei soggetti con asma.

Comparison of lung function response after exercise challenge in asthmatic subjects with EIB and an asthmatic control group without EIB.

Hallstrand TSJ Allergy Clin Immunol. 2005



Aria Inspirata e Salute Respiratoria

La qualità dell'aria ha un effetto significativo sulla salute respiratoria degli atleti di élite.

Gli atleti inalano grandi quantità di allergeni e di irritanti sia durante attività sportiva outdoor sia indoor.

Asma indotto da irritanti è stato descritto in soggetti esposti acutamente o ripetutamente ad elevate concentrazioni di irritanti.

Nuotatori: l'allenamento espone a dosi di cloro > raccomandate sulla superficie acqua $0.42\text{mg}/\text{m}^3$; dose $>0.5\text{mg}/\text{m}^3$ induce sintomi a occhi e vie aeree

Pattinatori: esposizione a particelle di metallo, ossido nitrico, anidride solforosa.

Aria Inspirata e Salute Respiratoria 2

Fondisti: esposizioni ripetute a grandi volumi di aria fredda e secca che deve essere riscaldata ed umidificata. Le cellule dell'epitelio delle vie aeree si allargano, si verifica una fuoriuscita di plasma dal microcircolo che serve a ripristinare il livello del fluido superficiale delle vie aeree per ricoprire le cellule basali e riparare l'epitelio. Negli atleti non atopici e non asmatici esposti a clima molto freddo queste ripetute essudazioni espongono le cellule del muscolo liscio a sostanze che hanno la potenzialità di regolarne la crescita e modificarne la capacità contrattile

Sport di endurance estivi: rischio molto elevato di sviluppare atopia

Intense physical exercise may trigger airway narrowing by imposing high demands on the respiratory system, requiring subjects to ventilate primarily through the mouth and by-pass the nasal filter, with a subsequent increased pulmonary exposure to inhaled allergens, pollutants, irritants and adverse (i.e. cold, dry) environmental conditions.

Furthermore, intense physical training may induce a transient status of immune downregulation with a shift towards a relatively prevalent T₂-high response, clinically associated with an increased prevalence of atopy and viral upper respiratory tract infections, both representing relevant risk factors for the onset and worsening of asthma. .

Prevalenza di EIB negli Atleti Olimpici

Studies performed in comparable samples and with similar diagnostic methodologies seem to indicate that the asthma incidence in athletes is on the increase: from 9.7% in 1976 to 11.2% in 1984, 16.7% in 1996 and 21.0% in 2000 in the US Olympic delegation.

More recently, a 12-year study including four cross-sectional surveys performed between 2000 and 2012, before Summer and Winter Olympics, showed that the prevalence of asthma in 659 Italian Olympic athletes was 14.7%, with a significant increase from 2000 (11.3%) to 2008 (17.2%)

EIB: Meccanismi Patogenetici

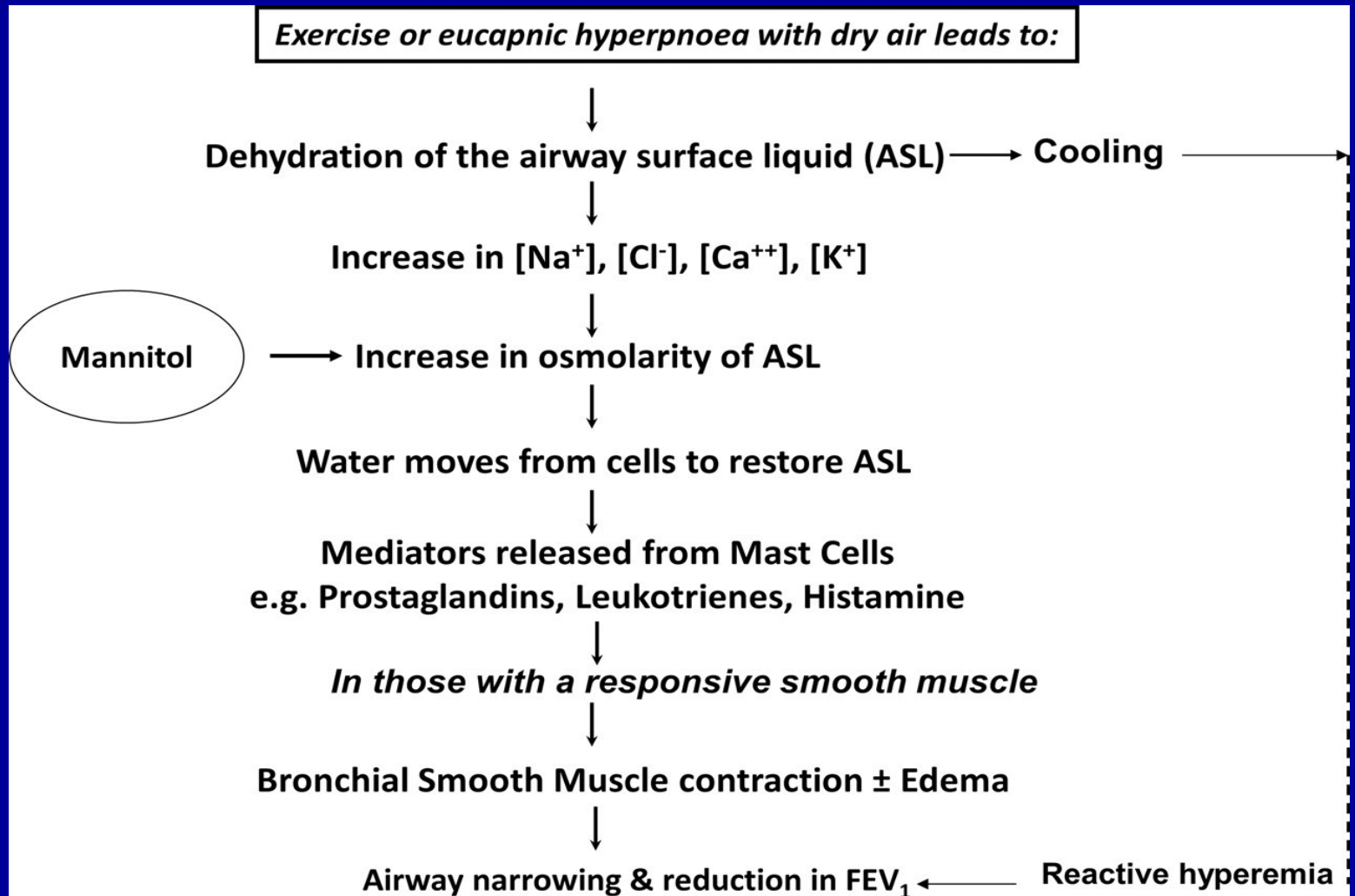
Iperventilazione prolungata obbliga a umidificare e riscaldare elevate volumi di aria. Questo provoca una disidratazione delle vie aeree con incremento di osmolarità del fluido che umidifica le vie aeree --→ disidratazione delle cellule epiteliali che si contraggono --→ rilascio di mediatori

Quindi, l'ambiente iperosmolare attiva i meccanismi di difesa della cellula → rilascio di mediatori → contrazione del muscolo liscio bronchiale.

Negli atleti di élite c'è un'elevata percentuale di sintomi respiratori che può essere spiegata dall'effetto della disidratazione dovuta ad esercizio intenso sulle piccole vie aeree.

Quando si fa modico esercizio in condizioni temperate solo da 10 a 12 generazioni di vie aeree sono necessarie x condizionare aria; quando la ventilazione +++ o aria fredda anche le vie aeree <1mm sono reclutate. Per alcuni soggetti il reclutamento di queste piccole vie aeree è necessario x indurre EIB.

The events that lead to airway narrowing and a reduction in forced expiratory volume in 1 s in response to exercise, eucapnic voluntary hyperpnoea and mannitol.

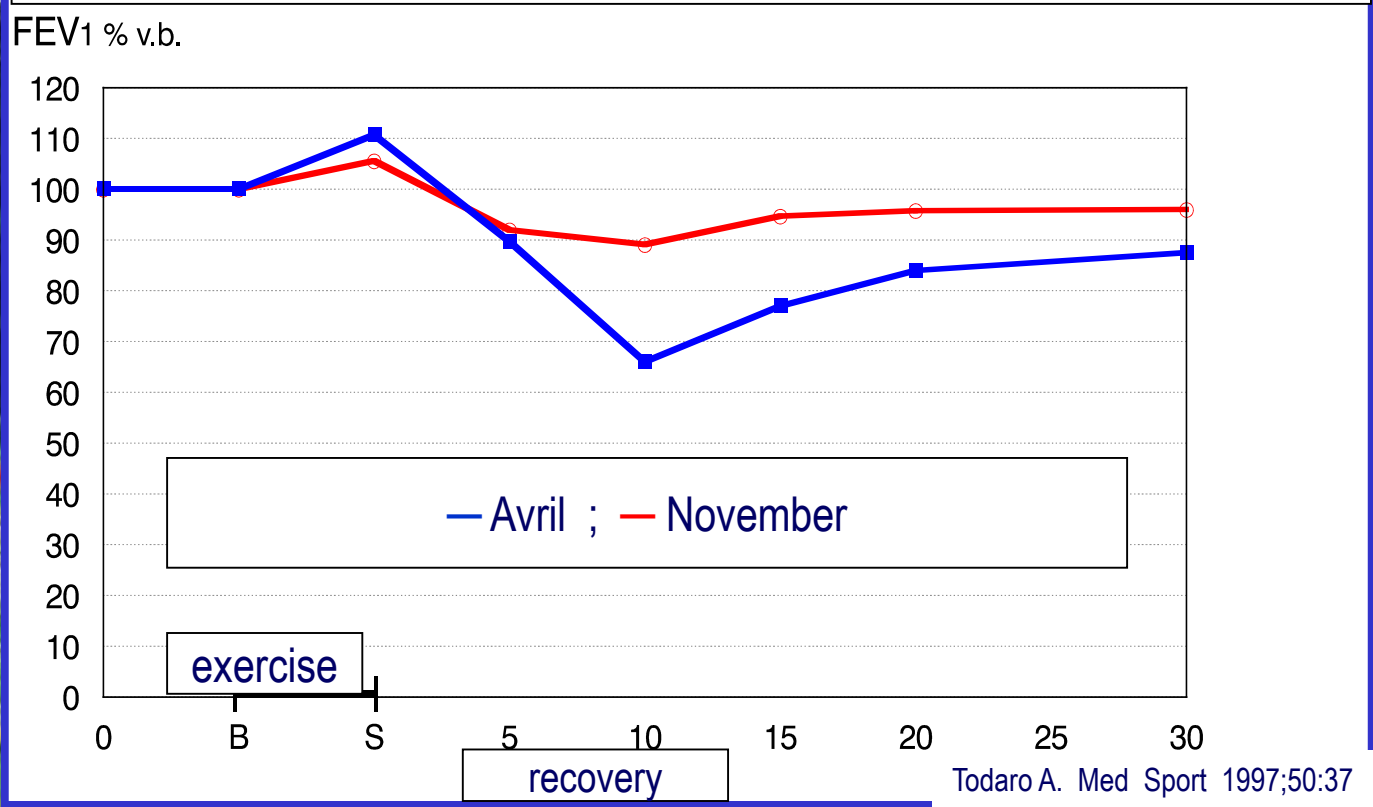


5	14	11
3	4	5
10	11	12
17	18	15
24	25	26

RESPIRATORY RESPONSE TO EXERCISE IN ASTHMATIC ATHLETES DEPENDS ON:

1°) BRONCHIAL RESPONSIVENESS

Variability of the EIB in athletes allergic to pollens



**RESPIRATORY RESPONSE TO
EXERCISE IN ASTHMATIC
ATHLETES DEPENDS ON:**



2°) THE VENTILATORY LEVEL



**HIGH VENTILATORY LEVEL
= HIGH CHALLENGE**

**(EIB is more common in
endurance disciplines)**

**LOW VENTILATORY LEVEL
= LOW (ABSENT)
CHALLENGE**

courtesy of C.Mauri and A. Todaro, Institute Sport Science, Rome

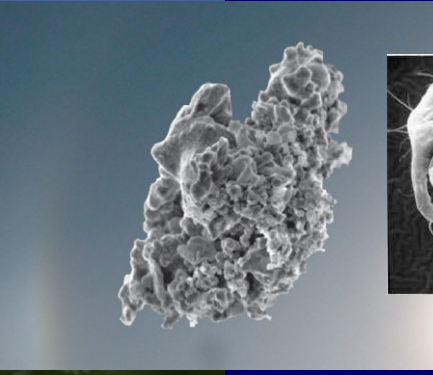
Examples of High-Ventilation and Low-Ventilation Sports

High-Ventilation Sports	Low-Ventilation Sports
Track	Golf
Cross-country	Baseball
Soccer	Bowling
Ice Hockey	Diving
Field Hockey	Weightlifting
Swimming	Volleyball
Cross-country Skiing	Football

RESPIRATORY RESPONSE TO EXERCISE IN ASTHMATIC ATHLETES DEPENDS ON:

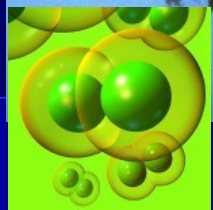
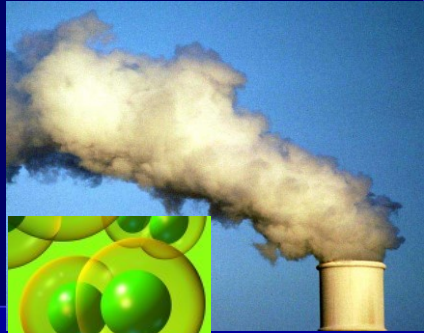
3°) ENVIRONMENTAL CONDITIONS

Inhalation of cold and dry air: skiers



Allergens: pollens, grass in summer athletes; dust mites in indoor sports (fencing.....)

Air pollutants, fine particles (PM), ozone, NOx (runners) chlorine (swimmers), CO, NO2, particulate (skaters, ice hockey players)



Esercizio fisico intenso e vie aeree

Alcuni fattori ambientali possono aggravare l'effetto di un allenamento intenso (iperventilazione ++) sulle vie aeree.

Esposizione ai pollini

attività outdoor in estate

Aria fredda

sciatori

Esposizione a cloramine

nuotatori

Particelle fini

sport su ghiaccio indoor

EIB

FATTORI DI RISCHIO RELATIVI ALL' ATTIVITA' SPORTIVA

CARATTERISTICHE

- TIPO: AEROBICO
- INTENSITA' : SUBMASSIMALE
- DURATA: ≥ 4 MINUTI

ASMOGENICITA' DELLE ATTIVITA' SPORTIVE



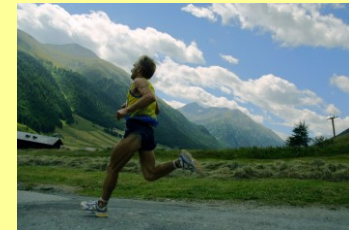
-

NUOTO

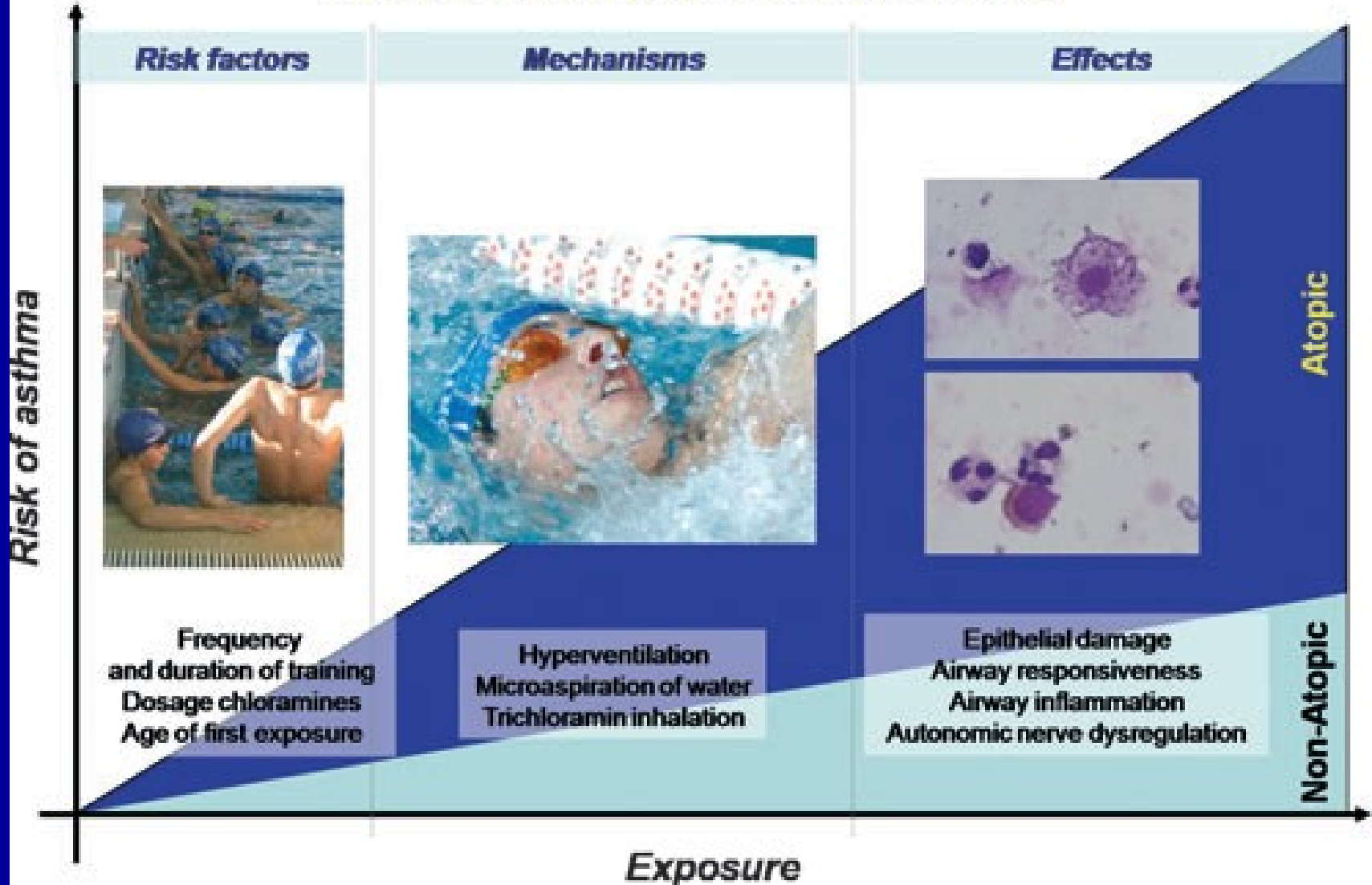
**LE ALTRE
ATTIVITA'
SPORTIVE:**

**ASMOGENICITA'
VARIABILE**

+ CORSA



"Swimmers asthma-risk-assessment tool"



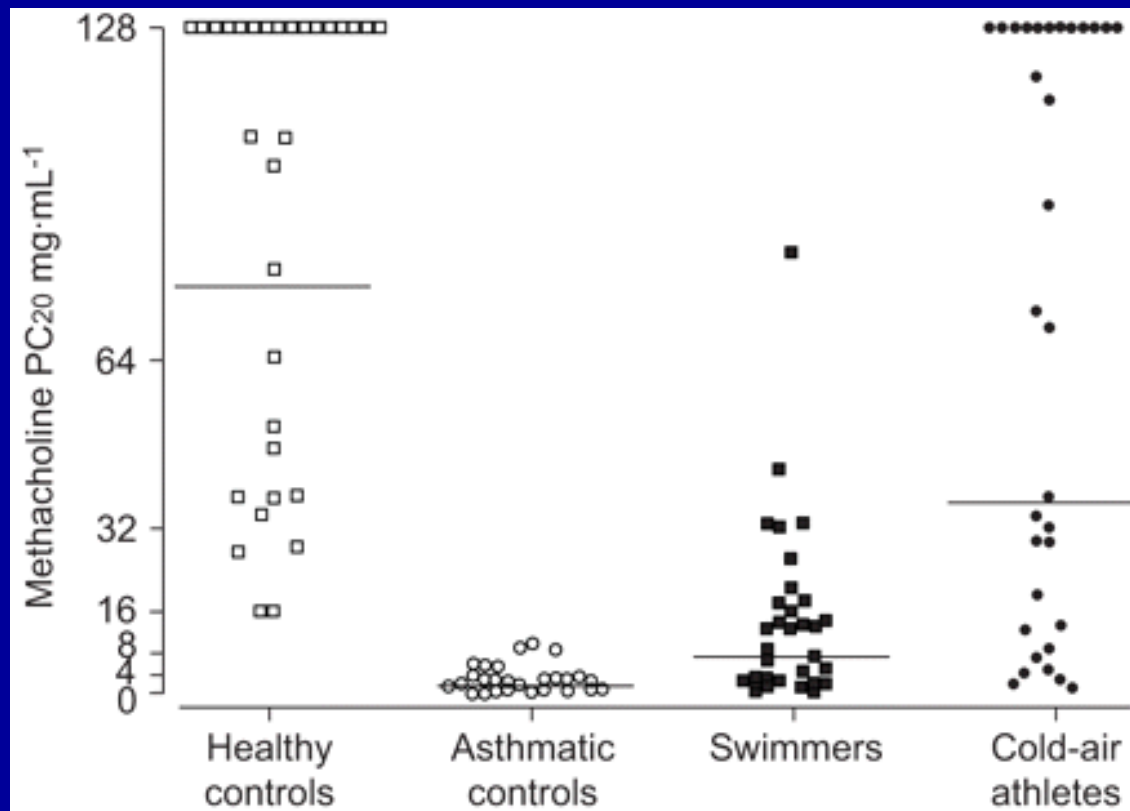
Risposta al test con metacolina in 4 gruppi, (ciascuno di 32 soggetti) di:

Soggetti sani

Asmatici

Nuotatori

Cold-air atleti



**il 69% dei nuotatori ed il
28% degli atleti “cold-air”
presentano
iperresponsività
bronchiale**

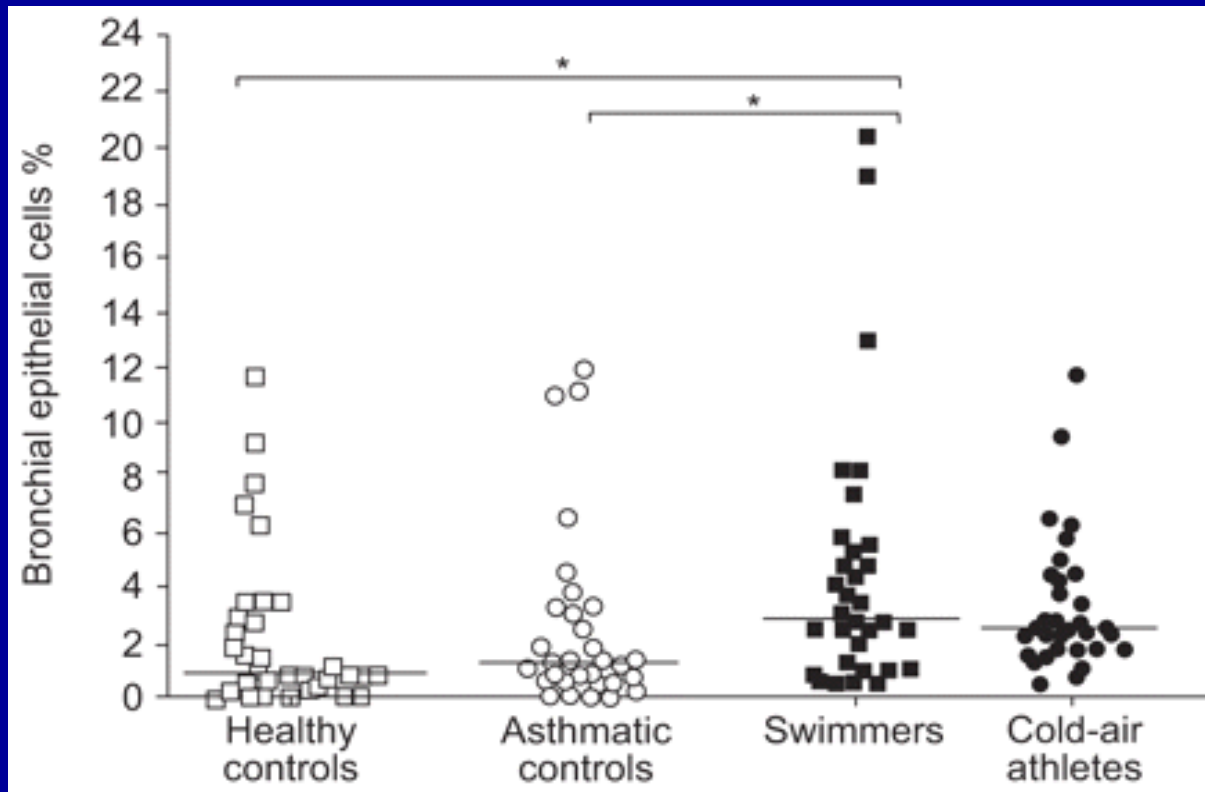
Cellule epiteliali bronchiali nello sputo indotto:

0.8% nei soggetti sani;

1.1% negli asmatici

2.9% nei nuotatori;

2.5% nei cold-air athletes. *: $p < 0.05$



La maggior parte degli atleti d'èlite presenta un danno dell'epitelio bronchiale che può contribuire all'instaurarsi dell'iperresponsività bronchiale.

2 Manifestazioni di EIB

Asma Classico

Inizio in età infantile

Metacolina +

Atopia

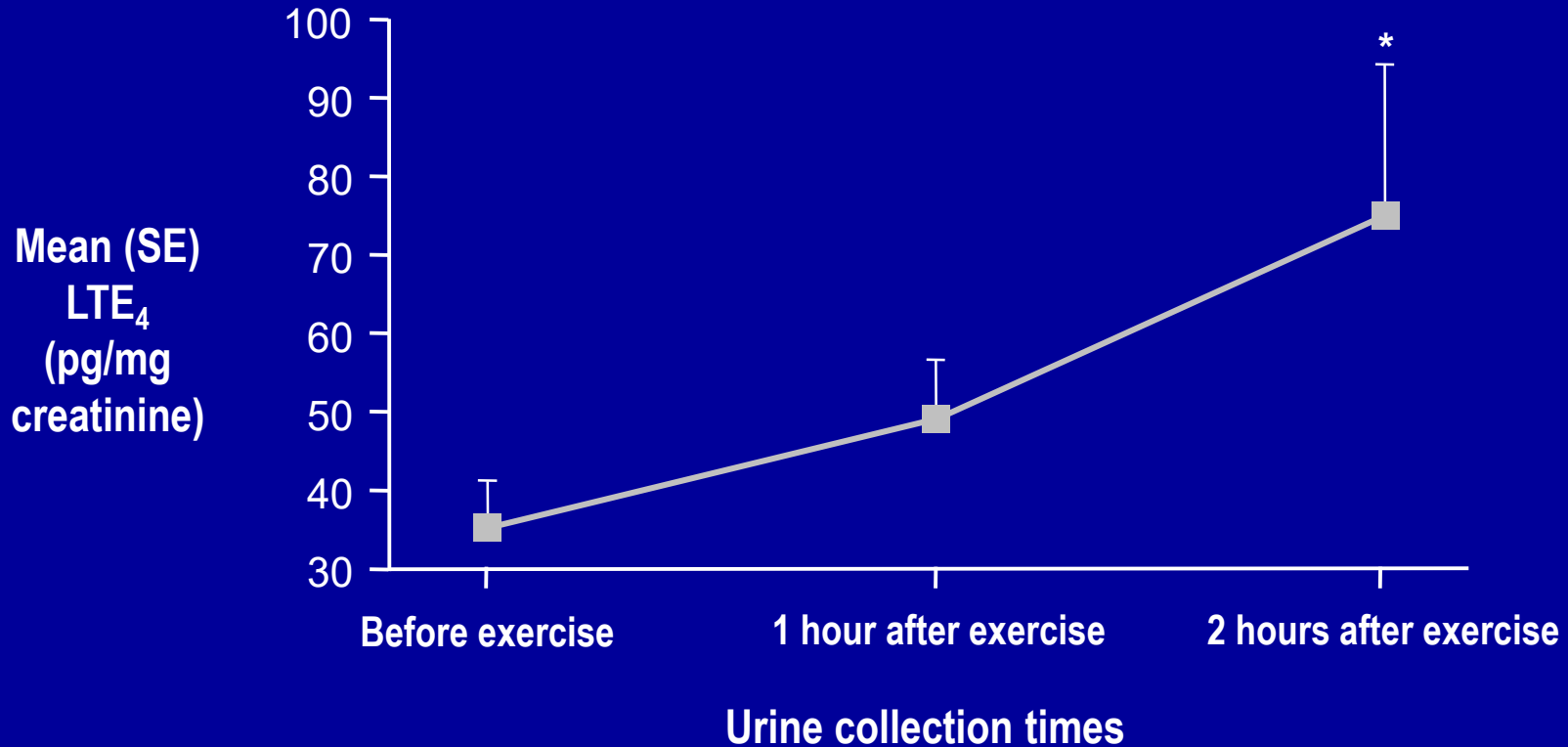
EIB Atleti

Insorgenza tardiva dei sintomi

EHV + ma Metacolina anche –

Atopia variabile

Cysteinyl Leukotrienes increase after Exercise



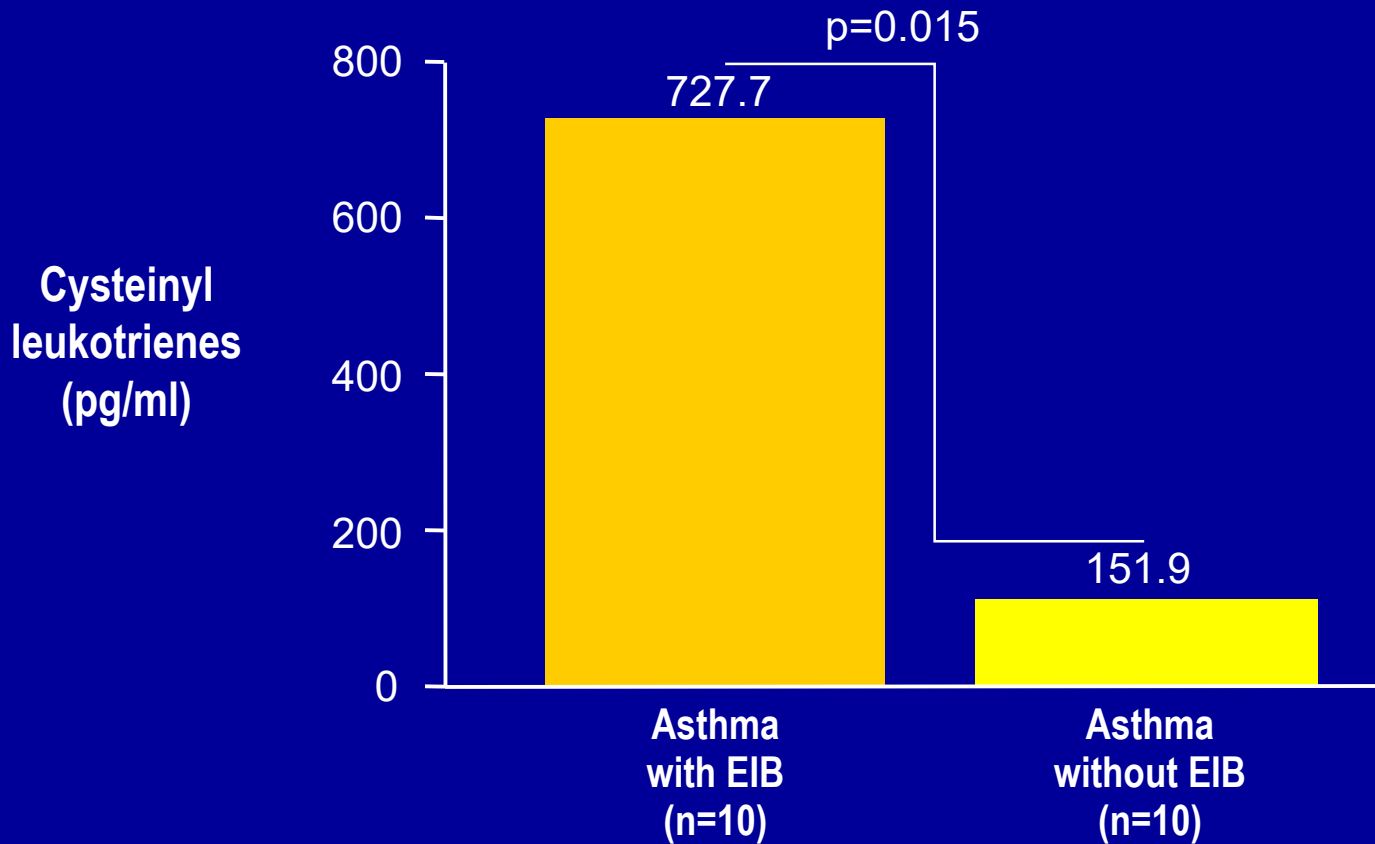
N=14 (crossover study)

LTE_4 =cysteinyl leukotriene E_4

* $p < 0.05$ vs. before exercise

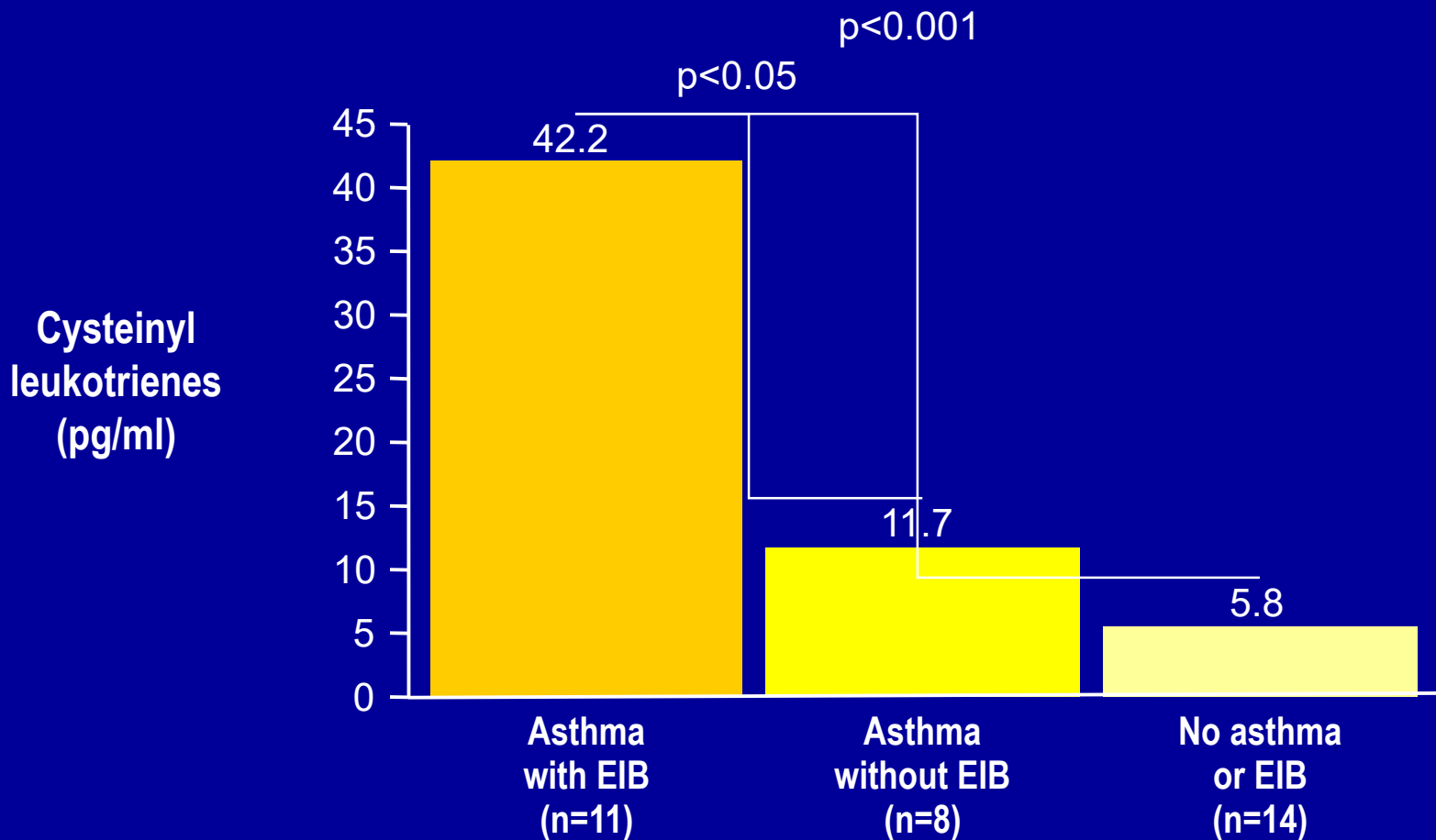
Adapted from Reiss TF et al *Thorax* 1997;52:1030–1035.

Cysteinyl Leukotriene Levels Are Higher in Sputum of Patients with EIB



Adapted from Hallstrand TS et al *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:586–593.

Cysteinyl Leukotriene Levels Are Higher in Exhaled Breath Condensate of Children with EIB



Adapted from Carraro S et al *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:764–770.

EIB: Diagnosi

Sul “campo”

In Laboratorio:

test sforzo

iperventilazione eucapnica

aerosol con mannitolo

EIB = exercise induced bronchospasm

EIA = exercise induced asthma



EIB: Diagnosi

Per la diagnosi di EIB, come indice di intensità dell' esercizio, è preferibile misurare la ventilazione polmonare, piuttosto che la frequenza cardiaca, poiché riflette meglio la perdita d' acqua dalle vie aeree.

Farmaci ed alimenti da evitare prima del test da sforzo

Fattori che intervengono	Minimo intervallo di tempo
Broncodilatanti short-acting	8 ore
Broncodilatanti medium-acting (ipratropium) B	24 ore
Broncodilatanti long-acting (salmeterolo, formoterolo, tiotropium)	48 ore
Broncodilatanti orali: teofillina liquida	12 ore
Broncodilatanti orali: teofillina long-acting	48 ore
Sodiocromoglicato	8 ore
Nedocromil	48 ore
Idrossizina, Cetirizina	3 giorni
Antileucotrienici	24 ore
Alimenti: Caffè, te, coca-cola, cioccolata	Il giorno dello studio



Treadmill o Cicloergometro



- Spirometria basale (VEMS >75%)
- Esercizio incrementale fino al raggiungimento del 75%-80% della max frequenza cardiaca o 60% VE predetta.
 - Poi su quella intensità l'esercizio prosegue per 4-6 min.
- Spirometrie ripetute dalla fine dell' esercizio (dopo 2, 5, 10, 15, 20 minuti)

EIB Diagnosi Indice di Severità

Se il paziente NON è in terapia steroidea:

Δ VEMS >10% <25% lieve

Δ VEMS >25% <50% moderata

Δ VEMS >50% grave

Se in terapia steroidea:

test positivo per Δ VEMS >15%

Eucapnic Voluntary Hyperventilation

acqua < 10mg/L (20-25° C con umidità <50%)

VE = 60-70% della VE max

The criteria of the IOC-Medical Commission for approval of use of inhaled beta2-agonists in the Olympic Games in Turin 2006

Bronchodilator test: After inhalation of beta-2-agonist, FEV1 improves > 12% and 200 ml

Bronchial challenge tests

Eucapnic voluntary hyperventilation: After 6-min provocation with dry air at a target ventilation of 60-70%, FEV1 decreases >10% from the baseline (recorded at least 3 min after challenge)

Exercise test: After exercise, FEV1 decreases > 10% from the baseline

Hypertonic saline: After inhaling 4.5% saline, FEV1 decreases > 15% from the baseline

Methacholine provocation

Athletes not on inhaled steroids: PD20 FEV1 \leq 400 μ g (or \leq 2 μ mol)

Athletes on inhaled steroids: PD20 FEV1 \leq 1320 μ g (or \leq 6.6 μ mol)

Iperventilazione volontaria eucapnica (EVH)

acqua < 10mg/L (20-25° C con umidità <50%)

VE = 60-70% della VE max

Diagnostic Criteria: a positive response to any one of the provocation tests is required

Table 1 Diagnosis methods and positivity criteria set by the International Olympic Committee to document exercise-induced bronchoconstriction in athletes [1, 4, 6]

Method	Protocol	Positivity criteria
Bronchodilatation test	FEV ₁ before and 15 min after inhalation of a standard β_2 -agonist	FEV ₁ increase from baseline ≥ 200 mL and $\geq 12\%$ of predicted
Bronchial provocation challenges		
Methacholine test	Provocative dose (PD ₂₀) or concentration (PC ₂₀) of inhaled methacholine inducing an FEV ₁ decrease from baseline $\geq 20\%$	PC ₂₀ ≤ 4 mg·mL ⁻¹ or PD ₂₀ ≤ 400 μ g (cumulative dose), or ≤ 200 μ g (noncumulative dose) in those not taking ICS PC ₂₀ ≤ 16 mg·mL ⁻¹ or PD ₂₀ $\leq 1,600$ μ g (cumulative dose) or ≤ 800 μ g (noncumulative dose) in those taking ICS for at least 1 month
Eucapnic voluntary hyperpnoea	FEV ₁ before and within 30 min of 6 min dry (or dry and cool) air inhalation at 85% of predicted maximum voluntary ventilation	$\geq 10\%$ decrease in FEV ₁ from baseline
Hypertonic saline inhalation	FEV ₁ before and after inhaling 22.5 mL of 4.5% NaCl	$\geq 15\%$ decrease in FEV ₁ from baseline
Mannitol inhalation	Provocative dose of inhaled mannitol inducing FEV ₁ decrease from baseline $\geq 15\%$ (PD _{15M})	PD _{15M} ≤ 635 mg of mannitol
Exercise challenge (field or laboratory)	FEV ₁ before and within 30 min after exercise challenge achieving a heart rate $>85\%$ for at least 4 min	$\geq 10\%$ decrease in FEV ₁ from baseline

FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; ICS: inhaled corticosteroids.

Terapia dell' EIB

L' approccio terapeutico si avvale di:

- Misure non farmacologiche
 - Misure farmacologiche

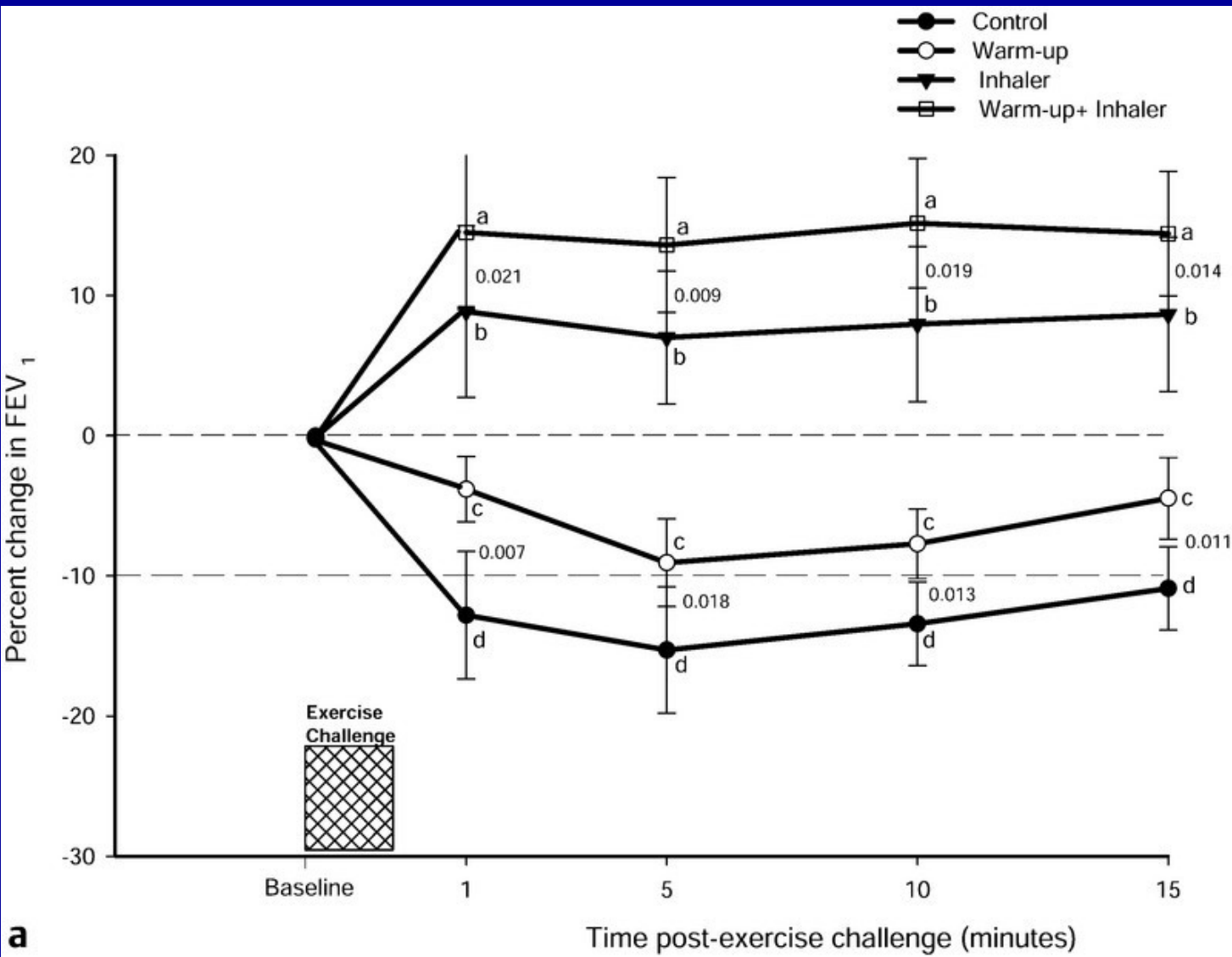
Strategie di Trattamento EIB

Pharmacologic	Non farmacologiche
Short-acting β-agonists 200-400mcg 30' pre ex	Adeguate riscaldamento
Inhaled corticosteroids	Evitare i fattori scatenanti
Cromolyn compounds	Respirazione nasale
Leukotriene modifiers 20mg / die	Indossare una maschera per esercizi in ambienti freddi

Warm Up

Approximately half of all asthmatics become refractory to exercise-induced bronchoconstriction (EIB) with repeated challenges.

Exercise refractoriness has been utilized by asthmatic athletes to reduce the bronchoconstrictor response to exercise prior to competition, and this has led to the observation that some asthmatic athletes can “run through” their asthma.



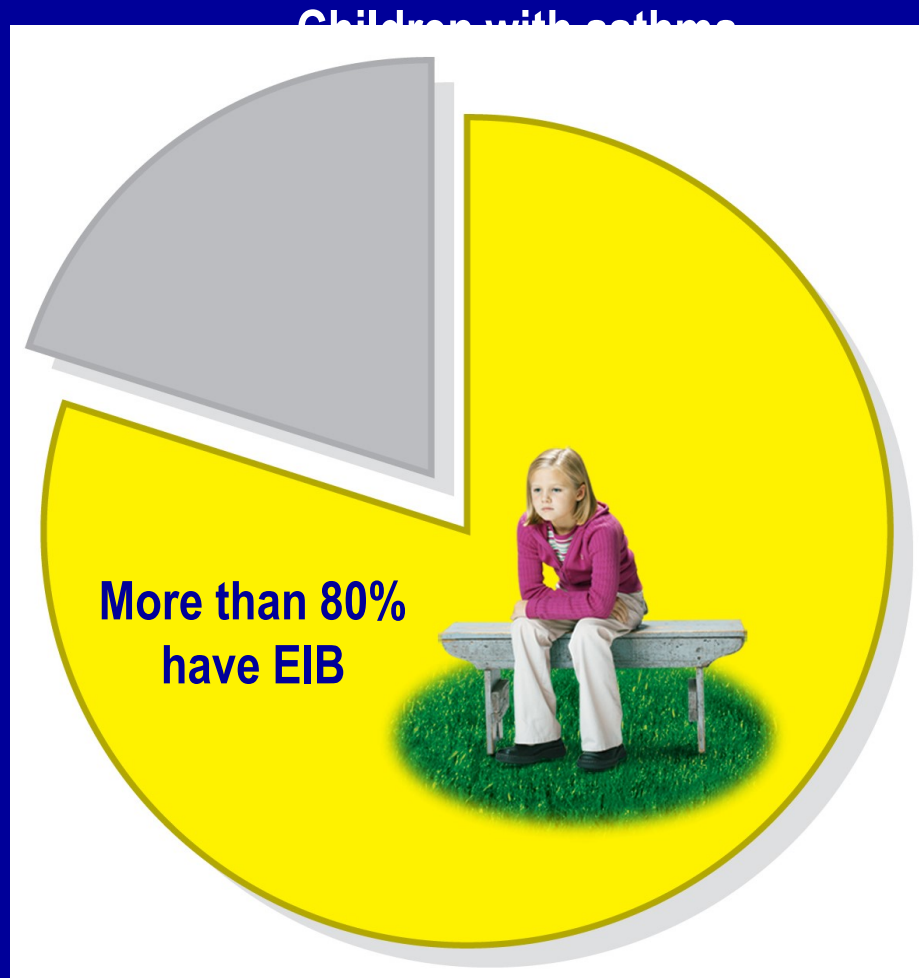
8 × 30-sec runs at peak treadmill speed, with 45-sec recovery between each sprint;

Salbutamol 200mcg

These data indicate that a continuous warm-up of 15 min at 60% VO₂max can significantly decrease post-exercise bronchoconstriction in moderately trained athletes

McKenzie DC et al. The protective effects of continuous and interval exercise in athletes with exercise-induced asthma. Med Sci Sport Exerc 1994

EIB in Children: Scope of the Problem



EIB may interfere with physical activity and personal morale.

Adapted from American Lung Association. Available at: <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvLUK9O0E&b=22782>. Accessed April 17, 2006; Randolph C *Curr Probl Pediatr* 1997;27:53-77.

	Restricts	Does not restrict	OR (95% CI)	p
Does your child wheeze and/or have asthma when at play or taking part in sports?				
Yes	35 (81%)	41 (57%)	3.3	0.01
Is doing exercise important for children?				
Yes	42 (98%)	69 (96%)	1.8	>0.99
Are you afraid that your child will fall ill if he/she does exercise?				
Yes	32 (74%)	24 (33%)	5.8	< 0.001
Is physical exercise dangerous for children with asthma?				
Yes	23 (53%)	19(26%)	2.6	0.02
Asthma severity				
Intermittent and mild persistent	19 (44%)	51 (71%)	0.3	0.008
Moderate and severe	24 (56%)	21 (29%)	0.1–0.7	
EIB [£]				
Yes	25 (58%)	27 (38%)	2.3	

BETA-2 AGONISTI (Broncodilatatori)

Sono tutti proibiti eccetto

- Salbutamolo x via inalatoria: (dose massima 1600 microgrammi in 24 ore) in dosi suddivise che non devono eccedere gli 800 microgrammi in 12 ore;
- Formoterolo x via inalatoria: dose massima 54 microgrammi nelle 24 ore;
- Salmeterolo x via inalatoria: dose massima 200 microgrammi nelle 24 ore

La presenza nelle urine di Salbutamolo > 1000 ng/mL or Formoterolo > 40 ng/mL non è consistente con uso terapeutico della sostanza ed è considerato “sospetto” a meno che l’atleta non dimostri attraverso uno studio farmacocinetico che l’anomalo risultato è la conseguenza di un corretto uso terapeutico alle massime dosi consentite.