

Asma inducida por el esfuerzo y deporte

Dr. Francisco Drobnic

Centre d'Estudis de l'Alt Rendiment Esportiu – Barcelona

RESUMEN

El ejercicio intenso, prolongado puede provocar una obstrucción de las vías aéreas durante varios minutos en los sujetos asmáticos. Inicialmente puede ser de 5-10 minutos después del ejercicio y normalmente desaparece poco después, aunque puede recurrir 3-6 horas más tarde. Esta respuesta depende del tipo de ejercicio, así la natación es menos asmógena que la carrera. Un tratamiento previo al ejercicio con broncodilatadores o cromoglicato puede inhibir la respuesta broncoconstrictora. Un calentamiento previo, la respiración nasal, el ambiente caliente y húmedo y la realización de un ejercicio submáximo pueden disminuir cuantitativamente y cualitativamente la respuesta broncoconstrictora. Los cambios en la osmolaridad o el enfriamiento de los mastocitos son las causas probables de la actuación de los mediadores que provocan las crisis de broncoespasmo.

RESUM

L'exercici intens, perllongat, pot provocar una obstrucció de les vies aèries durant alguns minuts en els individus asmàtics. Inicialment pot ser de 5-10 minuts després de l'exercici i normalment desapareix al cap de poc, tot i que pot recórrer passades 3-6 hores. Aquesta resposta depèn del tipus d'exercici: la natació és menys asmògena que la cursa. Un tractament previ a l'exercici amb broncodilatadors o cromoglicat, pot inhibir la resposta broncoconstrictora. Un escalfament previ, la respiració nasal, l'ambient calent i humit i la realització d'un exercici submàxim pot disminuir quantitativament i qualitativament la resposta broncoconstrictora. Els canvis en la osmolaritat o el refredament dels mastòcits són les causes probables de l'actuació dels mediadors que provoquen les crisis de broncoespasme.

ABSTRACT

Strenuous exercise prolonged for several minutes can cause airway obstruction in asthmatic subjects. Initial obstruction becomes most extreme 5-10 minutes after the completion of exercise and usually remits within a few minutes but may recur 3-6 hours later. The response to exercise depends upon the type of exercise. Swimming is less likely to cause exercise-induced asthma than running. Recent exercise or pretreatment with a bronchodilator or cromolyn can inhibit exercise-induced asthma. Nasal breathing or inhalation of warm, fully humidified air during exercise can minimize exercise-induced asthma. Local changes in osmolarity or cooling of mast cells probably causes release of mediators that cause airway obstruction.

Una revisió bibliogràfica sobre asma inducida por el esfuerzo no merecería su nombre si las primeras palabras no fuesen dedicadas a un médico Capadocio, Arateus, que definió la palabra "asma" por primera vez de la siguiente forma: "Si corriendo, haciendo gimnasia o ejercicio o cualquier otro trabajo la respiración se hace difícil esto se llama "Asma". Esta definición fue hecha dos siglos después de J.C. pero... ¿Qué entendemos actualmente por asma?

Es una enfermedad común para niños y adultos, y aunque se reconozca fácilmente por la clínica, su definición precisa es ciertamente complicada³². Una de las más interesantes es la realizada por el Prof. J.G. Scadding 1983³⁹ en la que define el asma como "una enfermedad caracterizada por amplias variaciones de la resistencia al flujo del aire en las vías intrapulmonares, sobre cortos períodos de

tiempo". Definición que es completada muy acertadamente por el Prof. S. Godfrey 1985²² al hablar sobre el asma infantil "...que se manifiesta por ataques recurrentes de tos o disnea separados por intervalos libres. La obstrucción de las vías aéreas y los síntomas clínicos son completamente o en gran parte reversibles por el tratamiento con fármacos broncodilatadores o esteroideos".

La incidencia del asma es aproximadamente de un 5 % en adultos y 7-10% en niños, siendo mayor en la edad infantil y menor en la adolescencia, para incrementarse nuevamente en la primera edad adulta. (Dodge y Burrows 1980)¹⁶.

Etiológicamente sabemos que es una enfermedad muy heterogénea. Se ha intentado clasificar la enfermedad por el estímulo principal que incita o está asociado con los episodios agudos, sin embargo, la distinción entre varios tipos de asma es muy a menudo artificial; ya que la respuesta puede ser incitada por más de un estímulo. Podríamos clasificarlos, a pesar de todo, en siete categorías mayores: Infección respiratoria, ejercicio, antígeno, estímulo ocupacional, farmacológico, stress emocional y acción de la polución y el medio ambiente.

Asma inducido por el ejercicio

El ejercicio actuando como causa predominante de la crisis asmática, lo es sólo en una muy pequeña proporción, generalmente en chicos que declinan por esta razón realizar esfuerzos físicos continuados.

Durante el ejercicio la función del aparato respiratorio es equilibrar la sangre proveniente del tejido muscular devolviendo el oxígeno utilizado y eliminando el dióxido de carbono producido por el metabolismo muscular. Este aumento del metabolismo es superado por un aumento del aporte de oxígeno mediante el incremento de la ventilación. Inicialmente por tres medios, aumentando la frecuencia respiratoria, la transferencia de gas pulmonar y el flujo sanguíneo pulmonar (cardiac output). A medida que el trabajo se hace más pesado la ventilación aumenta paralelamente al consumo de oxígeno hasta que se llega al umbral anaeróbico. Superado este umbral el lactato se acumula, produciéndose una acidosis metabólica que llevan a la ventilación mucho más allá de lo que lo haría el consumo de oxígeno. El efecto neto del ejercicio es, en resumen, una disminución del espacio muerto, un aumento del volumen periódico, un aumento de la ventilación alveolar, de la distribución sanguínea que se hace más uniforme y de la difusión del oxígeno por un aumento del gradiente de tensión alveolo-arterial.^{40, 47}

Cambios de la función pulmonar en el AIE

La respuesta de adaptación cardiorespiratoria al ejercicio es igual en el paciente asmático que en el

individuo normal salvo unas pequeñas variaciones que son lo suficientemente importantes como para desencadenar el cuadro de disnea y/o tos.

En los individuos asmáticos el ejercicio induce a una broncodilatación inicial que se inicia a los pocos minutos y puede ser mantenida durante todo el ejercicio. Una vez éste cesa tiene lugar una broncoconstricción, donde la función pulmonar alcanza su más bajo nivel durante 3 a 5 minutos en niños y de 5 a 7 en adultos. (Godfrey 1985)²³. El índice más comúnmente usado para la cuantificación del AIE es el porcentaje de caída del máximo flujo espiratorio desde que se inicia hasta que se termina el ejercicio, también llamado incremento del VEMS cuando este parámetro es utilizado como test de función pulmonar (fig. 1). También puede utilizarse el PEFR o los mesoflujos espiratorios, siendo estos últimos mucho menos demostrativos si los dos anteriores permanecen dentro de los valores normales, como demostramos en Zaragoza en el Congreso Nacional de Medicina del Atletismo donde estudiamos a varios muchachos con antecedentes de AIE que practicaban deporte con absoluta normalidad y en los que sólo variaban los mencionados mesoflujos.

CALCULO DEL PORCENTAJE DE CAIDA DEL VEMS

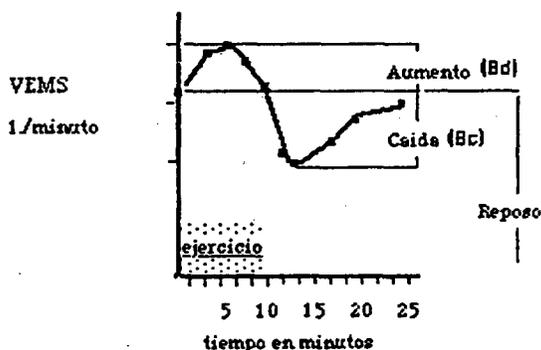


Figura 1

En individuos normales el porcentaje de caída es de un 3 a un 4% para un ejercicio normal o moderado y de un 9 a un 10% cuando son ejercicios máximos.^{1,9,28} Burr y cols. 1974⁹ estudiaron sobre 812 niños sanos de los que un 98% tenía una caída del VEMS inferior al 15% mientras que en asmáticos esta caída era superior al 15% en un 82%. Silvermann y Anderson 1972⁴² y posteriormente Fitch y Godfrey 1976¹⁹ demuestran que la severidad del AIE es proporcional al aumento del trabajo y a la duración del ejercicio. La máxima respuesta se produce entre los seis y los ocho minutos después de haberse iniciado el ejercicio. Posteriormente los pacientes presentan a menudo una reducción en la severidad de la crisis, situación que se conoce como "correr a través del asma" (fig. 2). Este efecto

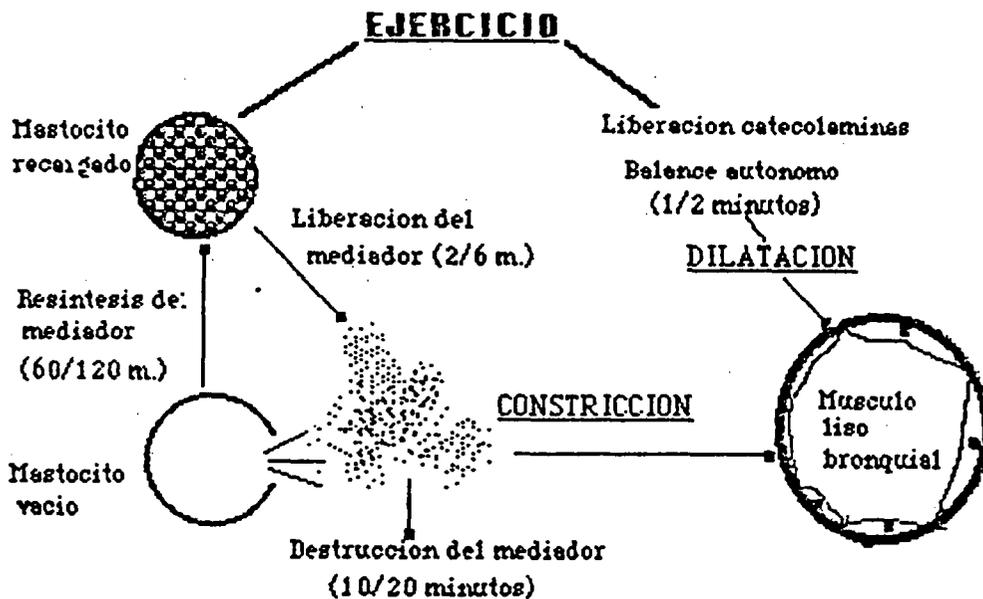


Figura 2

máximo es visto cuando el consumo máximo de oxígeno se sitúa entre el 65 y el 75% del máximo predicho para su edad.¹⁹ De aquí se deduce que el test idóneo para provocar el AIE es correr 6 minutos sobre el 65% del consumo máximo de oxígeno.

Freedman y cols. 1975²¹ encuentran un aumento del volumen residual y una disminución de la presión de retroceso elástico, sugiriendo un cierre de las vías aéreas mayores. Este decremento en el retroceso elástico sería el que contribuiría a la reducción y caída del VEMS. Del mismo modo, Stirling 1983⁴⁴ estudia el tono de las vías aéreas en un grupo de jóvenes adultos asmáticos durante el ejercicio, no variando en los no asmáticos ni la resistencia pulmonar, ni la capacidad funcional residual, ni la conductancia específica de las vías aéreas; mientras que en el asmático, debido a la broncodilatación y posterior broncoconstricción la resistencia pulmonar inicialmente disminuye y posteriormente aumenta.

El efecto del ejercicio sobre los gases a nivel sanguíneo es debido a los cambios en la función pulmonar. No existe una variación notable de la PO_2 o de la PCO_2 entre el paciente asmático y el individuo normal, pero si existe en el primero una caída del pH debida a la acumulación de lactato²⁷, que, sin embargo, parece que ninguno de estos dos datos influye sobre la severidad del AIE.⁴¹ Después del ejercicio, es decir, cuando está presente la broncoconstricción, puede existir una hipoxia arterial moderada y, en ocasiones, una hipercapnia.¹⁵

AIE según el tipo de ejercicio

Algunos tipos de ejercicios son, indudablemente, más asmogénicos que otros. Fitch y Godfrey

1976¹⁹ y Anderson y cols. 1971² hacen un estudio sobre individuos asmáticos en edad infantil y adulta, no entrenados, hasta conseguir un consumo de oxígeno equivalente a 2/3 del máximo predicho para su edad. En el estudio se observa que la carrera libre es el más asmógeno de todos los ejercicios con una caída del VEMS del 47%, el siguiente es la cinta continua con un valor de caída del 33% y siendo la bicicleta el tercero con un 25%. Lo deportes menos estimulantes son la natación, el caminar y sorprendentemente el canotaje (en kayak) prueba de resistencia en la cual son los músculos de tronco y brazos los que participan fundamentalmente. Una importante observación es que los episodios son mucho menos frecuentes si el ejercicio es intermitente, con pausas, progresivo o alternativo, lo que explicaría por qué algunos deportes son menos problemáticos.

Hay que hacer notar que existe una importante interacción entre el entorno climático bajo el que se desarrolla el ejercicio y la magnitud de la obstrucción. Siendo más importante cuando es frío y seco que cuando es caliente y húmedo, situación en la que la respuesta puede ser muy leve o nula. Consecuentemente serán más provocativas las actividades como el esquí, el hockey sobre hielo o el patinaje, mientras que lo será mucho menos la natación en piscinas aclimatadas y cubiertas.

Mecanismos de producción del AIE

1. Pérdida de calor con la respiración

Deal, McFadden, Ingram, Strauss y Jaegger 1979^{13,14} demostraron que el aire frío podía potenciar el AIE y que la severidad de la obstrucción de las vías aéreas era proporcional a la pérdida de calor de las mismas. Según ellos, la pérdida de

calor es directamente proporcional a la ventilación-minuto, lo que les lleva a pensar que sería posible reproducir los mismos síntomas con una hiperventilación isocápnica. La conclusión de sus trabajos es en resumen, que el mayor estímulo para el AIE era la pérdida de calor de la mucosa bronquial y que éste es precipitado por la hiperpnea del ejercicio. Es evidente que en la patogénesis del AIE existe la actividad parasimpática en algunos pacientes, punto de vista que es apoyado por Enright y cols. 1980¹⁸ en cuyo estudio aplican anestesia tóxica sobre orofaringe antes del ejercicio disminuyendo de este modo la severidad del cuadro. Sin embargo, recientes estudios demuestran que existe una pobre relación entre la severidad del AIE y el nivel de ventilación por minuto o la pérdida de calor por la respiración.^{3,45} Del mismo modo se demuestra una misma pérdida de calor con la respiración (RHL, respiratory heat loss) entre nadadores y corredores, produciendo en estos últimos un 39% más de incidencia del asma.

2. Acción de un mediador

Desde el mismo momento en el que se observó la inhibición del AIE por el Cromoglicato disódico (CGDS)¹¹ se iniciaron las investigaciones para explicar el fenómeno por medio de la acción de un mediador. El ejercicio ejerce una acción doble, sobre la liberación de catecolaminas (broncodilatación) y sobre los mediadores de la broncoconstricción. Durante el ejercicio el balance entre ambos está desplazado hacia la broncodilatación, para, en el momento que cesa el ejercicio, hacerlo casi paralelamente la descarga adrenérgica con la consiguiente entrada en escena de la broncoconstricción. Ésta dura de 3 a 7 minutos aproximadamente (como se apuntó anteriormente) tiempo que dura la metabolización de los mediadores. Después de este período el paciente entra en una fase de refractoriedad a cualquier ataque. Tiempo que nece-

sitaría el mediador para resintetizarse y puede durar desde 30 minutos hasta una hora¹⁷ para volver a ser estimulable a las 3 ó 4 horas nuevamente. Se piensa que el mediador pudiera ser metabolizado por sí mismo, de modo que un ejercicio prolongado produciría una pequeña crisis de asma o incluso, la no aparición de la misma (fig. 2).

Se propone un nuevo modelo de AIE en el que el gran almacén de mediador se localiza en una gran zona dependiente de la temperatura (posiblemente los mastocitos) donde la hiperventilación y el ejercicio liberan el mediador por enfriamiento de estos mastocitos en las grandes vías aéreas. El ejercicio sería, es esta teoría, el causante de la liberación del mediador en las zonas independientes de la temperatura (fig. 3).²³

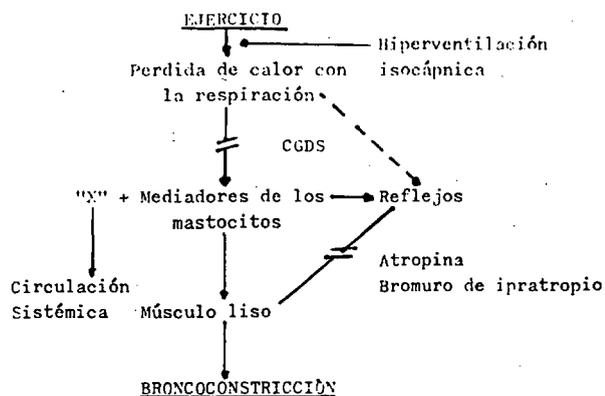


Figura 4

Lee, Assoufi y Kay 1983³¹ conjugan ambas hipótesis, como se muestra en el esquema (fig. 4) donde además se indican los lugares de actuación de los fármacos profilácticos del AIE. Existiría un cierto número de pacientes en los que el CGDS no sería efectivo, siéndolo en su lugar la atropina; sugiriendo

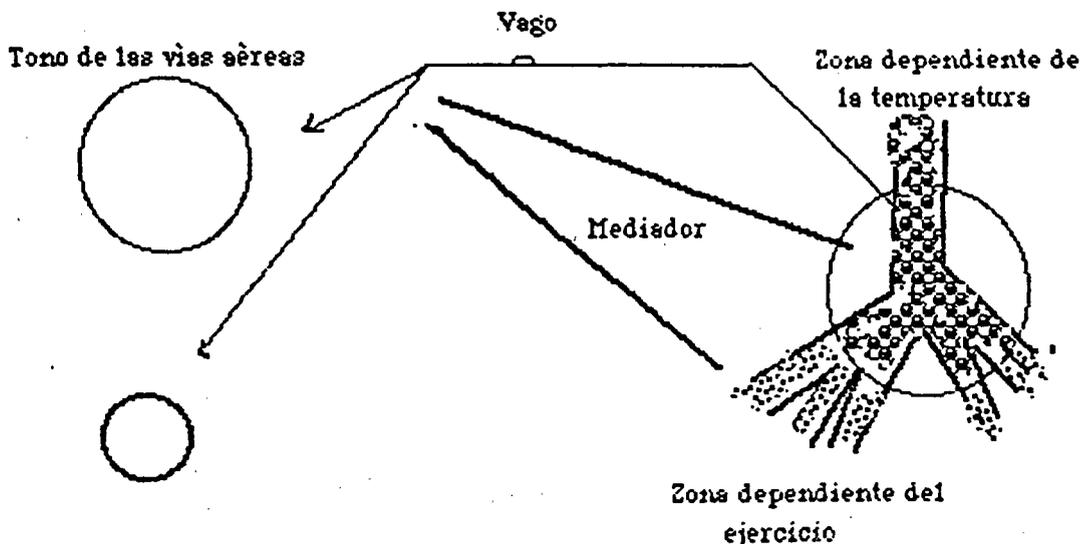


Figura 3

do así, que su AIE es independiente de la liberación del mediador y que solamente mecanismos neurológicos serían la causa de la obstrucción pulmonar. Aunque no se encuentren niveles plasmáticos de histamina, neutrófilos o NFC (factor quimiotáctico) posteriormente a la hiperventilación isocápnic^{12, 5} si existe una elevación de dichos niveles en los pacientes asmáticos durante el ejercicio^{7, 26}. Lee y cols. creen en la existencia de un factor "X" cuya naturaleza es la causante de los cambios hemodinámicos que ocurren durante el ejercicio y que no existen durante la hiperventilación isocápnic. Sugieren, además, que la aparición de mediadores en la circulación sistémica depende, no sólo de la concentración local de sustancias liberadas, sino también de un adecuado flujo sanguíneo.

Farmacoterapia del AIE

Son varios los medicamentos estudiados y utilizados por su eficacia sobre el AIE. Los más importantes dentro de todo el conjunto son los simpaticomiméticos o B₂ adrenérgicos, el Cromoglicato disódico y las metilxantinas. Otros como los anticolinérgicos (atropina, bromuro de ipratropio^{10, 25, 36}, los antagonistas del calcio (nifedipina, verapamil^{8, 37}, los bloqueadores alfa-adrenérgicos (Prazosin⁶), los antihistamínicos (azatadina, ketotifeno^{26, 34}, o las prostaglandinas E₂⁴³ parecen disminuir, y, en algunos casos, abolir el AIE. Pero sus efectos son de un carácter predominantemente selectivo y siendo la gran mayoría de los pacientes sensibles al primer grupo su utilización va a ser innecesaria y poco efectiva.

También se ha observado que existe una disminución de la respuesta al administrar dióxido de carbono al finalizar el ejercicio, probablemente por su acción directa broncodilatadora, y también mediante la administración durante la prueba de oxígeno. Por supuesto esta experiencia en la práctica es poco asequible.³³

Otro punto que merece destacarse es que a diferencia de los otros tipos de asma los corticoides no tiene ningún efecto positivo sobre el AIE de niños y adolescentes, por lo tanto su utilización tampoco va a estar indicada.²⁹

Agonistas B₂ adrenérgicos: Fueron de los primeros agentes inhibidores del AIE. Dentro de este grupo se incluyen el salbutamol, albuterol, terbutalina, isoproterenol... etc. Su acción es directa sobre los receptores B₂ adrenérgicos e indirecta sobre el aumento del AMPc. Pueden, además, influir sobre el calibre de las vías aéreas por efecto indirecto sobre los nervios bronquiales intrínsecos.³⁷ Su administración es variable, aerosoles, tabletas, jarabes. Los aerosoles tienen una mayor rapidez de acción aún siendo menor la dosis que en las otras formas, pero la duración de la acción, en cambio, es menor. Los jarabes y pastillas tienen como efectos indeseables el temblor, las náuseas y la irritabi-

lidad debido igualmente a la mayor concentración del medicamento; en cambio tienen la ventaja de poder ser administrados a niños en los que es difícil enseñar a usar el aerosol. Aunque tienen el grave riesgo de abuso y dependencia psicológica. El efecto máximo se obtiene inhalando el aerosol justo antes del ejercicio. Los pacientes que reciben una medicación con simpaticomiméticos regularmente 3 ó 4 veces al día pueden no estar protegidos del AIE si el tiempo entre las dosis y el ejercicio es excesivo. En esas condiciones es aconsejable una nueva dosis antes del mismo.

Cromoglicato disódico: Parece ser que actúa estabilizando la membrana del mastocito, con la consecuente disminución de la acción de los mediadores provocadores de la broncoconstricción. No es un broncodilatador y no tiene efectos sobre el corazón cuando es administrado en inhalador.¹⁹ Al igual que con los simpaticomiméticos para prevenir el AIE debe ser inhalado justamente antes de iniciarse el ejercicio. Igualmente la toma regular de cuatro inhalaciones al día puede suplementarse con una nueva toma antes de la práctica deportiva. El CGDS es el más activo cuando son obstruidas las grandes vías aéreas.^{11, 31}

Metilxantinas: En este grupo se incluyen la teofilina, la aminofilina y la difilina. Actúan bloqueando la acción de la fosfodiesterasa del AMPc intracelular, reduciendo así la acción de los mediadores de los mastocitos. El efecto sobre el control de la musculatura pulmonar no está demasiado claro todavía. Se puede administrar en cápsulas, suspensiones, aerosoles y preparaciones de acción rápida. Debido a que los niveles en sangre deben situarse entre 10 y 20 microgramos/ml. la necesidad de una dosis única debe ser alrededor de 7 mg/Kg., que debe ser ajustada a la respuesta del individuo, pues el aclaramiento de teofilina es variable de un paciente a otro. Las teofilinas de acción rápida pueden ser administradas de 30 a 60 minutos antes de la prueba física, perdiendo gran parte de su actividad si son dadas más de una hora antes. A causa de esta necesidad para asegurar su efectividad esto es casi siempre impracticable en niños y adolescentes. Los efectos adversos como las náuseas y la irritabilidad tanto del tracto gastrointestinal como del sistema nervioso central parecen ser menos severos con la difilina que con la teofilina o la aminofilina, aunque su efecto sobre el AIE es menor.^{35, 38}

El fármaco que utilizaremos para el control del AIE debe ser elegido cuidadosamente, acomodarse a las necesidades del paciente, y debe tenerse en cuenta, también su farmacocinética. Por ejemplo, habrá pacientes en los que la asociación de CGDS y teofilina o la de B₂ agonistas y teofilina no tendrá efecto porque su AIE es de grandes y pequeñas vías aéreas, entonces será efectivo un tratamiento que combine la toma en inhalador de los dos (CGDS y Simpaticomimético).³⁵ Así mismo

debemos tener en cuenta a la hora de prescribir el medicamento la edad del paciente y su habilidad para usar algunos sistemas (aerosol, Spinaler). Otra cosa importantísima va a ser el conocimiento de los fármacos aprobados por el COI antes de su administración a cualquier atleta de alta competición, pues la posible descalificación por doping puede atentar seriamente la carrera del atleta asmático.

El ejercicio en el asmático

Son varios los trabajos que tratan sobre el ejercicio como medida de terapia coadyuvante o única de tratamiento del AIE. Sabemos que entre un 80 y un 90% de los chicos con AIE se beneficiarán con una reducción o incluso abolición de la crisis con unos programas de actividad física que se basen en los siguientes principios: premedicación antes del ejercicio, calentamiento adecuado, actividad física en intervalos y ejercicios submáximos. (Tabla I)

Tabla I. Bases para realizar un ejercicio adecuadamente

1. Premedicación previa al esfuerzo
2. Calentamiento adecuado
3. Respiración nasal
4. Actividad física a intervalos (-5 min)
5. El ejercicio debe ser submáximo

Los muchachos asmáticos precisan la práctica deportiva porque, como todos los chicos necesitan de una actividad física para su desarrollo, porque poseen una condición física muy pobre y porque en todo momento van a desarrollar una actitud positiva hacia la práctica deportiva, no sólo por su necesidad de sentirse integrado en un grupo, sino por su propio estímulo de superación.

Los beneficios que obtendrán de un entreno físico continuado son (Tabla II) lo suficientemente importantes como para tenerlos en cuenta a la hora de indicar o no la práctica deportiva.

Tabla II. Beneficios de un entreno continuado

Aumento de la tolerancia al ejercicio
 Disminución de las repercusiones del AIE
 Sensación subjetiva de mejora
 Aumento de la confianza en uno mismo
 Mayor independencia social
 Mejora de la condición física
 Mejora del conocimiento del esquema corporal
 Disminución de la dosis medicamentosa
 Disminución de la exención de clase
 Mayor integración en el grupo

Resumiendo las características de los deportes menos asmógenos (Tabla III) hemos confeccionado una lista de los mismos por orden de preferencia según su posibilidad de realización a alto nivel, a un nivel medio o bien como diversión e integra-

Tabla III. Características del deporte menos asmógeno

1. Ambiente caliente (evitar el frío)
2. Ambiente húmedo
3. Ejercicio en intervalos
4. Ejercicios submáximos

Tabla IV. Deportes practicables a alto nivel de rendimiento deportivo

Natación
 Waterpolo
 Beisbol
 Piragüismo
 Canotaje
 Atletismo (Lanzamientos y Saltos)

Tabla V (a). Deportes practicables a un nivel de rendimiento aceptable

Judo
 Karate
 Esgrima
 Tenis
 Fútbol
 Hockey hierba
 Ciclismo (Carretera)
 Ping-pong
 Aeróbic

Tabla V (b). Deportes practicables a alto nivel por ser de carácter estático

Tiro (arma o arco)
 Billar
 Golf
 Bolos
 Petanca...

Tabla VI. Deportes poco aconsejados si son practicados con gran intensidad

Esqui alpino o de fondo
 Hockey hielo o sobre patines
 Patinaje sobre hielo
 Squash
 Badminton
 Balonmano
 Baloncesto
 Fútbol sala
 Gimnasia deportiva
 Atletismo (Carreras)
 Ciclismo en pista

Tabla VII. Deportes opcionales (entrañan riesgo por el ambiente que los rodea)

Automovilismo
 Motorismo
 Karting
 Submarinismo
 Espeleología
 Montañismo (Escalada)

ción en el grupo. (Tabla IV y V) Por supuesto, a partir de los indicados como de alto rendimiento deportivo el resto serán susceptibles de cada individuo y de su capacidad de acomodación a la intensidad que él requiera para realizar su deporte.⁴⁹ (Tabla VI y VII)

Bibliografia

1. ANDERSON, S.D.: et al. "Exercise-induced asthma" *British Journal Diseases Chest* 69: 1-39 1975.
2. ANDERSON, S.D.; CONOLLY, N.; GODFREY, S.: "Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running" *Thorax* 26: 396-401 1971.
3. ANDERSON, S.D.: et al. "Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patient" *European Journal Respiratory Diseases* 63:459 1982.
4. ANDERSON, S.D.; SILVERMAN, M.; WALKER, S.R.: "Metabolic and ventilatory changes in asthmatic patients during and after exercise" *Thorax* 27: 718 1979.
5. ATKINS, P.C.; NORMAN, M.; WEINER, M.; ZWEMAN, B.: "Release of NCF activity during immediate hypersensitivity reactions in human" *Annals Internal medicine* 86: 415-418 1977.
6. BARNES, P.J.; WILSON, N.M.: et al. "Prazosin, an alpha adrenoreceptor antagonist, partially inhibits exercise-induced asthma" *Journal Allergy Clinical Immunology* 68: 411-415 1981.
7. BARNES, P.J.; BROWN, M.J.: "Venous plasma histamine in exercise and hyperventilation induced asthma in man" *Clinical Sciences* 61: 159 1981.
8. BROWN, S.E.; LINDEN, G.S.; KING, R.R.; BLAIR, G.P.; STANSBURY, D.W.; LIGTH, R.W.: "Effects of verapamil on pulmonary haemodynamics during hypoxaemia at rest and during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease" *Thorax* 38: 840-44 1983.
9. BURR, M.L.; ELDRIDGE, B.A.; BORYSIEWICZ, L.K.: "Peak expiratory flow rates before and after exercise in school children" *Archives of Disease in Childhood* 49 (12): 923-926 1974.
10. CERRINA, J.; DENJEAN, A.; ALEXANDRE, G.; LOCKHART, A.; DUROUX, P.: "Inhibition of exercise-induced asthma by a calcium antagonist, Nifedipin" *American Review Respiratory Disease* 123:156-160 1981.
11. DAVIES, S.E.: "Effect of dysodium coromoglycate on exercise-induced asthma" *British Medical Journal* 3: 593-594 1968.
12. DEAL, E.C.: et al. "Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise-induced asthma" *Journal Clinical Investigation* 65: 659 1980.
13. DEAL, E.C. Jr.; Mc FADDEN, E.R. Jr.; INGRAM, R.H. Jr.; STRAUSS, R.H.; JAEGER, J.J.: "Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma" *Journal Applied Physiology Respiratory Environ Exercise Physiology* 46: 467-475 1979.
14. DEAL, E.C. Jr.; Mc FADDEN, E.R. Jr.; INGRAM, R.H. Jr.; JAEGER, J.J.: "Hyperpnoea and heat flux initial reaction sequences in exercise-induced asthma" *Journal Applied Physiology Respiratory Environ Exercise Physiology* 46: 476-483 1979.
15. DODD, D.S.; BRANCATISANO, T.; ENGEL, L.A.: "Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction" *American Review Respiratory Disease* 129 (1): 33-38 1984.
16. DODGE, R.R.; BURROWS, B.: *American Review Respiratory Disease* 122-567 1980.
17. EDMUDS, A.T.; TOOLEY, M.; GODFREY, S.: "The refractory period after exercise-induced asthma, its duration and relation to severity of exercise" *American Review Respiratory Disease* 117: 242 1978.
18. ENRIGHT, P.L.; Mc NALLY, J.F.; SONHRADS, J.F.: "Effect of lidocaine on the ventilatory and airway responses to exercise in asthmatics" *American Review Respiratory Diseases* 122: 823-828 1980.
19. FITCH, K.D.; GODFREY, S.: "Asthma in athletic Performance" *JAMA Vol.* 236 (2): 152-157 1976.
20. FITCH, K.D.: "Management of allergic athletes" *Journal of Allergy Clinical Immunology* 73: 722-727 1984.
21. FREEDMAN, S.; TATTERSFIELD, A.E.; PRIDE, N.B.: "Changes in lung mechanics during asthma induced by exercise" *Journal Applied Physiology* 38 (6): 974-982 1975.
22. GODFREY, S.: "What is asthma" *Archives of Disease in Childhood* 60: 997-1000 1985.
23. GODFREY, S.; BAR-YISHAY.: "Exercise-induced asthma" *Bronchial Asthma* 2nd Edition, Ed: EA. Weiss. MS Segal, M Stein. Little Brown, Boston/Toronto 1985.
24. GODFREY, S.: "Symposium on special management and problems of allergic athletes" Introduction, *Journal Allergy Clinical Immunology* 73: 630-633 1984.
25. HARTLEY, J.; DAVIS, B.: "Ipratropium bromide in exercise-induced asthma" *Journal Allergy Clinical Immunology* 64: 612-624 1978.
26. HARRIES, MG.; BURGE, P.S.; O'BRIEN, I.: et al. "Blood histamine levels after exercises testing" *Clinical Allergy* 9: 437-441 1979.
27. KATZ, R.M.; WHIPP, B.J.; HEIMLICH, E.M.: "Exercise-induced brochoespassm, ventilation and blood gases in asthmatic children" *Journal Allergy* 47: 148-158 1971.
28. KAWABORI et. al.: "Incidence of exercise-induced asthma in children" *Journal Allergy Clinical Immunology* 58 (4) 447-455, 1976.
29. KONIG, P.; JAFFE, P.; GODFREY, S.: "Effect of corticosteroids on exercise-induced asthma" *Journal Allergy Clinical Immunology* 54:14-19 1974.
30. LEE, T.H.; BROWN, M.J.; NAGY, L.; CAUSON, R.; WALPORT, M.J.: "Exercise induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics" *Journal Allergy Clinical Immunology* 70 (2): 73-81 1982.
31. LEE, T.H.; ASSOULI, B.K.; KAY, A.B.: "Link between exercise respiratory heat exchange and the mast cell in bronchial asthma" *Lancet* 1 (8323): 520-522 1983.
32. Mc FADDEN, E.R. Jr.: "Pathogenesis of asthma" *Journal Allergy Clinical Immunology* 73 (4): 413-423 1984.
33. Mc FADDEN, E.R.; STRAUSS, R.H.; INGRAM, R.H.: et al. "Relative contribution of hypercapnea as mechanism of postexercise asthma" *Journal Applied Physiology* 42: 22-27 1977.
34. OSTERBALLE, O.; NIELSEN, E.A.L.: "The protective effect of a new agent, ketotifen syrup, in treatment of childhood asthma" *Allergy* 34: 125-129, 1979.
35. OSEID, S.; EDWARDS A.M.: "The asthmatic child in play and sport" Edited by Oseid and Edwards. Ed. Pitman Books Limited 1983.
36. PATEL, K.R.: "Calcium antagonists in exercise-induced asthma" *British Medical Journal* 282: 932-933 1981.
37. PATEL, K.R.: "The effect of calcium antagonist, Nifedipin

- pine in exercise-induced asthma" *Clinical Allergy* 11:429-432 1981.
38. POLLOCK, J.; HIECHEL, F.; COOPER, D.: "Relationship of serum theophylline concentration to inhibition of exercise-induced bronchoespasm and comparison with cromolyn" *Pediatrics* 60: 840, 1977.
 39. SCADDING, J.G.: "Definition and clinical categories of asthma" Clarck T.J.H. y Godfrey eds. "Asthma" 1-11 1983.
 40. SCHWABER, J.R.: "Exercise, sports and asthma" 509-511 "Bronchial asthma" 2nd ed. Ed: E.A. Weiss, M.S. Segal, M. Stein. Little Brown Boston/Toronto 1985.
 41. SILVERMAN, M.; ANDERSON, S.A.; WALKER, S.R.: "Metabolic changes preceding Exercise-induced bronchoconstriction" *British Medical Journal* 1: 207 1972.
 42. SILVERMAN, M.; ANDERSON, S.D.: "Standardisation of exercise test in asthmatic children" *Archives Diseases Childhood* 47: 882 1979.
 43. SOUZA, L.M.; SILVERMAN, M.: "Prostaglandin in exercise-induced asthma" *Clinical Allergy* 11: 506-507 1981.
 44. STIRLING, D.R.: et cols. "Characteristics of airway tone during exercise in patient with asthma" *Journal Applied Physiology* 54: 934 1983.
 45. STRAUSS, R.H.; Mc FADDEN, E.R.; INGRAM, R.H.: "Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma" 61: 433-440 1978 *Journal Clinical Investigation*
 46. BAR-YISHAY et al: "Difference between swimming and running as stimuli for Exercise-induced asthma" *European Journal Applied Physiology* 48: 387 1982.
 47. ASTRAND, RODAHL.: "Précis de physiologie de l'exercice musculaire"
 48. DROBNIC, F.; CASTELLÓ A.: "A propósito de tres casos de AIE en individuos de alto rendimiento deportivo" IV Jornadas Nacionales de Medicina del Atletismo. Zaragoza Junio 1986.
 49. DROBNIC, F.; CASTELLÓ, A.: "Deportes indicados en el Asma Inducida por el Esfuerzo" IV Jornadas Nacionales de Medicina del Atletismo. Zaragoza Junio 1986.
 50. ARATEUS.: The Extant works of Aratheus the Cappadocian, Adams, F. (Ed. Trans.) London: The Sydenham Society, 1856, p.316.