

# ASMA Y EJERCICIO

A. Valencia Rodríguez, G. Villegas Sánchez y J.A. Romero Arias

Sección de Neumología. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

## Introducción

El asma bronquial es una enfermedad caracterizada por un aumento de la respuesta bronquial a una multiplicidad de estímulos. Normalmente este proceso clínico se puede diagnosticar con facilidad, ya que los pacientes desarrollan signos clínicos característicos y alteraciones funcionales que pueden ser objetivadas mediante test de función pulmonar, demostrando la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea. Sin embargo, a veces no es fácil el diagnóstico.

Se ha sugerido que la valoración de hiperreactividad bronquial inespecífica (HRBI) esencial en el asma, puede ser de gran utilidad en estos casos. El test de estimulación con ejercicio es utilizado frecuentemente en dicha valoración.

El asma inducida por el ejercicio (AIE), describe el aumento transitorio de las resistencias de las vías aéreas que ocurre después de 6-8 minutos de un intenso ejercicio en el 70-80 % de las personas con asma<sup>1</sup>. En el laboratorio, el AIE se define como una reducción en el FEV<sub>1</sub> o PEF de un 20 % (fig. 1) o más del valor anterior al ejercicio. En la mayoría de estos casos, el cuadro obstructivo vuelve a la normalidad de forma espontánea dentro de 60 minutos<sup>2</sup>. En un 90 % de los casos, la administración previa de beta simpaticomiméticos y cromoglicato disódico (CGDS) previene el AIE. Después de un ejercicio, un 40-50 % de asmáticos con AIE tendrán una respuesta menor a otro idéntico realizado dentro de un período de dos horas, hecho conocido por *periodo refractario*. En algunos pacientes, fundamentalmente en niños, el cuadro asmático inicial después del ejercicio puede ir seguido entre 3-9 horas de un cuadro obstructivo más intenso que es conocido como *reacción tardía*.

Aunque el AIE ha sido reconocida durante muchos años, existen aun numerosas controversias acerca de su patogénesis, posiblemente debido al intento de buscar un mecanismo único para explicar un proceso al que indudablemente deben contribuir varios de ellos.

## Ejercicio físico

El ejercicio físico es reconocido como una forma útil de evaluar los mecanismos complejos que son responsables del consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) y eliminación de CO<sub>2</sub> ( $\dot{V}CO_2$ ), desafiando los sistemas ventila-

torio, cardiovascular, transferencia de gases y la liberación de O<sub>2</sub> a los músculos a través de la circulación periférica.

Una respuesta normal al ejercicio debe ser valorada no sólo en términos de los efectos metabólicos máximos obtenidos, sino también, en función en que los sistemas de transporte alcanzan su sobrecarga máxima. Por ello es posible que pueda ocurrir un metabolismo anaerobico con un volumen cardíaco submáximo, indicando que la reserva cardíaca normal, excede la habilidad del músculo de extraer el oxígeno requerido de la sangre circulante. A su vez, el volumen minuto cardíaco alcanza su valor máximo mucho antes que

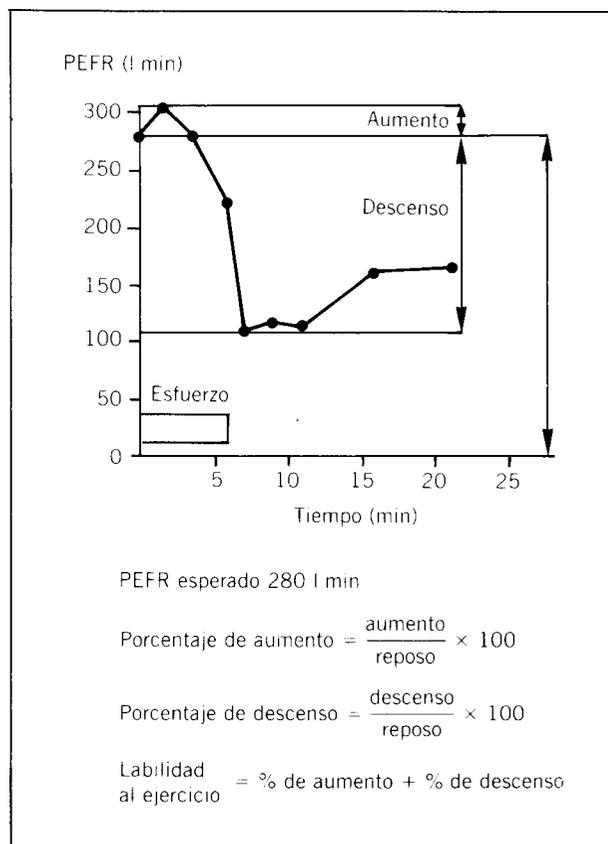


Fig. 1. Respuesta típica de un paciente asmático después de un ejercicio de 6 minutos de duración. PEFR = flujo espiratorio máximo (peak expiratory flow rate). (Tomada de ref. 55.)



la ventilación del sujeto se aproxime al nivel que puede conseguir de forma voluntaria.

Es importante tener en cuenta que el ejercicio realizado como test puede evocar respuestas diferentes de las producidas por otras formas de ejercicio, incluyendo los de la vida diaria. Sus mecanismos reguladores pueden verse afectados por la atmósfera del laboratorio y por tipos específicos de ejercicio. No obstante, los dos métodos estándar más utilizados en el laboratorio, bicicleta y cinta ergométrica, son muy reproducibles y, por lo tanto, útiles en la valoración de la respuesta intra e intersujetos.

### Alteraciones fisiológicas del ejercicio

En personas normales sometidas a un ejercicio físico leve-moderado se produce un aumento del volumen minuto ventilatorio ( $\dot{V}_E$ ) a expensas de un aumento en el volumen corriente (VT) y frecuencia respiratoria (FR). La fracción espiratoria del ciclo respiratorio disminuye. Se produce un cambio de la ventilación nasal a bucal que, unido a una marcada elevación del flujo máximo, modifica la temperatura del aire en el árbol bronquial. Aumenta la ventilación alveolar ( $\dot{V}_A$ ), mejorando además la eficacia del sistema con una mejor distribución de la misma.

El flujo sanguíneo pulmonar aumenta, lo mismo que el flujo capilar y la difusión pulmonar. Las resistencias vasculares pulmonares disminuyen, lo que no impide que se eleve la presión de la arteria pulmonar originando un reajuste en la distribución del flujo sanguíneo pulmonar que se hace más uniforme. Los gases sanguíneos se mantienen normales.

Durante un ejercicio severo puede ocurrir descenso de las presiones arteriales y alveolares de  $\text{CO}_2$ , del pH plasmático y concentración de bicarbonato, un aumento de temperatura corporal, catecolaminas sanguíneas, y elevación del equivalente ventilatorio ( $\dot{V}_E/\dot{V}\text{O}_2$ ). Los músculos respiratorios pueden fatigarse.

La regulación de la ventilación es muy importante. Durante un ejercicio leve, la ventilación aumenta en proporción a la actividad metabólica, reflejada en la eliminación de  $\text{CO}_2$ . La elevación de VA es proporcional a la elevación de  $\dot{V}\text{CO}_2$ , manteniéndose los valores plasmáticos de  $\text{PCO}_2$  y pH. Durante ejercicios más intensos se produce metabolismo anaerobio, acidemia con estímulo del centro respiratorio, hipoventilación y caída de  $\text{PCO}_2$ .

El sistema respiratorio no suele ser el factor limitante durante un ejercicio. Cuando esto ocurre se debe a la existencia de alteraciones en la mecánica pulmonar o a una demanda excesiva de los músculos respiratorios. Más raro aún es que el problema radique en una deficiencia en el intercambio de gases que se hace aparente como un aumento en la relación espacio muerto-volumen corriente (VD/VT).

En el sistema circulatorio también se producen alteraciones. La frecuencia cardíaca, volumen sistólico, volumen minuto cardíaco y presión arterial se elevan durante el ejercicio. Debido a que el volumen minuto cardíaco no aumenta en proporción al  $\dot{V}\text{O}_2$ , la diferen-

cia arterio-venosa de oxígeno aumenta. Las resistencias totales periféricas disminuyen y la capacidad venosa disminuye. El flujo sanguíneo periférico es redistribuido y los órganos que no participan directa o indirectamente en el ejercicio experimentan una caída en la perfusión sanguínea.

El ejercicio produce también hemoconcentración y, si es intenso, puede originar aumento de la concentración de hidrogeniones y elevación de la temperatura sanguínea. La capacidad de la sangre para transportar oxígeno puede ser un factor limitante del ejercicio como ocurre en las anemias.

El flujo sanguíneo muscular aumenta enormemente durante el ejercicio y la temperatura muscular puede elevarse. No se sabe con certeza si el consumo de  $\text{O}_2$  ( $\dot{V}\text{O}_2$ ) por el músculo está limitado por la perfusión sanguínea local o por procesos bioquímicos. El ácido láctico se eleva en los ejercicios intensos. Si el sujeto es incapaz de realizar un ejercicio que eleve los niveles sanguíneos de ácido láctico, está claro que otros factores del sistema de transporte, son los que están limitando el ejercicio, lo que puede ser un valor diagnóstico importante.

### Respuestas circulatorias, ventilatorias y metabólicas durante el ejercicio en el paciente asmático

Siendo el asma bronquial un proceso tan común, sorprende los pocos datos existentes en la literatura en relación a la adaptación circulatoria, ventilatoria y metabólica al ejercicio en esta enfermedad. Se sabe que el paciente asmático sin cuadro obstructivo, cuando realiza un ejercicio responde en general de una forma similar a las personas normales desde el punto de vista fisiológico: la frecuencia cardíaca, presión arterial, pulso de oxígeno ( $\dot{V}\text{O}_2/\text{Fc}$ ), consumo máximo de oxígeno, ( $\dot{V}\text{O}_{2\text{máx}}$ ),  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}_E/\dot{V}\text{O}_{2\text{máx}}$  y capacidad de trabajo son normales o próximos a la normalidad<sup>3-5</sup>. Cuando son anormales, las variables anteriores están alteradas en una forma similar como ocurre en las personas sedentarias, lo que no es de extrañar en los pacientes asmáticos que tienden a estar inactivos.

Si existe cuadro obstructivo previo, el ejercicio reduce el poder aeróbico y capacidad de trabajo especialmente en niños y, tanto el  $\dot{V}_E$  como el coste de oxígeno de la respiración, pueden ser excesivos para el trabajo realizado<sup>6,7</sup>, pudiendo alcanzar el flujo espiratorio máximo (PEF) un 100 % de su valor en reposo en lugar de un 50 % que es lo normal. Si la obstrucción es muy severa, puede ocurrir que el asmático sea incapaz de aumentar la ventilación lo suficiente para eliminar el aumento de la producción de  $\text{CO}_2$  por los músculos respiratorios.

La mayoría de los autores coinciden en que los asmáticos tienden a alcanzar mayores niveles de producción de lactatos y unos valores más bajos de pH que las personas normales, cuando realizan ejercicios similares. La razón parece deberse a una menor preparación física del asmático. Existen dudas sobre si el asma va asociado a un defecto de la función beta



adrenérgica con alteraciones en la generación de AMP cíclico y liberación de catecolaminas en respuesta al ejercicio. También se ha sugerido que el asmático pueda tener alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos y síntesis de prostaglandinas.

### Mecánica pulmonar e intercambio de gases en el ejercicio

Los cambios observados en la mecánica pulmonar con el ejercicio en los pacientes con asma son bastante característicos. En los primeros minutos del mismo se produce una broncodilatación manifiesta con disminución de las resistencias de las vías aéreas y aumento de los flujos espiratorios. Cuando el esfuerzo continúa, la función pulmonar puede comenzar a deteriorarse y finalmente a los pocos minutos de cesado el ejercicio, se produce una broncoconstricción con pico máximo entre los 5-10 minutos del período de recuperación como antes ha sido descrito. El ejercicio nunca produce un status asmaticus.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el episodio agudo de AIE es indistinguible de aquellos desarrollados por cualquier otra causa. Aumentan las resistencias (Raw) de las vías aéreas. La conductancia específica (SGaw) y los flujos espiratorios forzados disminuyen. Se produce atrapamiento aéreo con aumento del volumen residual (VR) y la capacidad residual funcional (CRF) y ocasionalmente puede aumentar la capacidad pulmonar total. Las curvas de presión-volumen se desvían hacia arriba y a la izquierda. Parece ser que más que el lugar predominante de obstrucción, es el grado de inflamación de estas vías lo que puede influir y relacionarse con la intensidad del cuadro obstructivo<sup>8,9</sup>.

Los cambios que se desarrollan en los gases arteriales durante el ejercicio son variables y han sido descritos desde la ausencia de alteraciones, hasta variaciones severas con caídas de la PaO<sub>2</sub>. La PaCO<sub>2</sub> tiende a ser normal o baja. El gradiente alveolo-arterial de oxígeno (A-a) O<sub>2</sub>, si está elevado antes del ejercicio tiende a bajar con éste y volver a la normalidad. Igual ocurre con la relación VD/VT. Después del ejercicio, con el comienzo de broncoconstricción se producen alteraciones en la relación ventilación-perfusión ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ) que dan como resultado hipoxemia arterial, aumento del gradiente (A-a) O<sub>2</sub> y de la relación VD/VT<sup>10a</sup>. Como ocurre con las anomalías de la mecánica pulmonar, se produce frecuentemente la recuperación espontánea de estas alteraciones entre 20 y 40 minutos después de finalizado el ejercicio.

Estudios realizados por Freyschus et al<sup>11</sup> en 1984, en niños con AIE mediante técnica de gases inertes múltiples, han demostrado una distribución bimodal de V/Q en aquellos niños que desarrollaron el cuadro de AIE e hipoxemia arterial. La hipoxemia no fue atribuida a la presencia de shunt o bajos V/Q < 0,1. Al mismo tiempo encontraron zonas de V/Q > 10, y que se correlacionaban con la gravedad del cuadro asmático expresado en el descenso del FEV<sub>1</sub> y PaO<sub>2</sub>. Es posible que ello refleje hiperinsuflación, que aumenta-

ría la presión intratorácica impidiendo así el flujo sanguíneo regional. Por otro lado, estudios en adultos han demostrado la existencia de relaciones  $\dot{V}/\dot{Q} < 0,1$ .

### Correlación clínica

En relación con las alteraciones que ocurren en la función pulmonar, los pacientes asmáticos desarrollan signos y síntomas clínicos de obstrucción de la vía aérea al cesar el ejercicio. Les suele aparecer opresión torácica, dificultad para realizar inspiraciones profundas, tos, disnea, sibilancias, de tal forma que no es difícil realizar el diagnóstico clínico de AIE. Existen pacientes que desarrollan sólo alguno de los síntomas descritos, por lo que es importante conocer que, a veces, la respuesta puede ser atípica y simular otro proceso clínico.

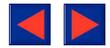
### Ejercicio e hiperventilación

Como puede observarse, el ejercicio es uno de los muchos estímulos no inmunológicos ni farmacológicos que pueden producir episodios agudos de obstrucción de las vías aéreas en pacientes con asma.

La severidad de la obstrucción que se produce en el AIE es determinada por la intensidad del ejercicio, las condiciones climáticas en que este se realiza y el grado de reactividad del paciente. Para un nivel dado de  $\dot{V}_E$ , la inhalación de aire frío o seco, aumenta la respuesta. Alternativamente la humidificación del aire inspirado reduce el grado de obstrucción. En condiciones térmicas determinadas del aire inspirado, una  $\dot{V}_E$  elevada produce una obstrucción mayor que una  $\dot{V}_E$  pequeña.

Chan-Yeung et al<sup>12</sup>, fueron los primeros en reconocer la asociación entre el nivel de la VE y severidad del AIE. También demostraron en el mismo estudio que hiperventilando con 5,6 % de CO<sub>2</sub> y flujos elevados se podía inducir una marcada reducción en el FEV<sub>1</sub>. Posteriormente, los trabajos de Deal et al<sup>13</sup> demostraban que la reducción de la temperatura en el aire inspirado (Ti), así como del contenido de agua (WCi), aumentaba la respuesta de las vías aéreas a la hiperventilación isocápnica (HIS). Continuando sus estudios utilizan la misma técnica con aire frío para inducir asma en el laboratorio y observan también que la HIS con aire seco y temperatura ambiental era un potente estímulo broncoconstrictor, reduciendo los flujos igual que el ejercicio cuando las condiciones en el aire eran idénticas<sup>14, 15</sup>.

Aunque existen diferencias fundamentales fisiológicas y metabólicas entre el ejercicio y la hiperventilación isocápnica, también existen muchas semejanzas entre estos métodos en la provocación del cuadro asmático. Ambos estímulos producen broncoconstricción entre los 5-10 minutos de finalizada la prueba. Medicamentos como el cromoglicato disódico (CGDS) o el bromuro de ipatropium (BIP) inhiben el AIE y el asma inducido por hiperventilación (AIH)<sup>16-18</sup>. Los anestésicos locales bloquean ambos estímulos y ocurre igualmente un período refractario en ambos



tipos de asma inducido, pero no en todos los casos. En pacientes en período refractario con AIE y AIH, la respuesta a un estímulo antigénico no queda bloqueada en todos los casos y suelen responder a estímulos con histamina y metacolina, lo cual indica que el músculo no ha quedado refractario. La severidad del AIE y AIH está directamente relacionada con la sensibilidad del test de histamina y metacolina<sup>6, 19-21</sup>.

Por otro lado, también existen diferencias entre ambos tipos de asma inducido. Estas se relacionan fundamentalmente con los cambios cardiovasculares y el aumento de sustancias circulantes<sup>22</sup>. Los cambios en FC, V minuto cardíaco,  $\dot{V}O_2$ , son mayores con el ejercicio que con HIS. A diferencia del ejercicio, en la HIS no se produce liberación importante de catecolaminas, histamina, aumento de basófilos circulantes ni de factor quimiotáctico de los neutrófilos. El AMP cíclico aumenta con el ejercicio y no con HIS<sup>23-25</sup>.

Las variaciones en la concentración de sustancias circulantes durante y después del ejercicio, podrían explicar algunas de las diferencias existentes entre AIE y AIH, como la broncoconstricción durante el ejercicio atribuida a la liberación de catecolaminas. La liberación de factores quimiotácticos de los neutrófilos involucrados en la inflamación puede ser la causa de la respuesta retardada observada en el AIE de algunos pacientes y que no ocurre con AIH.

#### Estímulos implicados en el AIE y AIH

**Pérdida de calor:** Hasta muy recientemente se aceptaba de forma general que el único estímulo en la producción del AIE y AIH era el enfriamiento de las vías aéreas intratorácicas<sup>26</sup>.

Durante la inspiración se requiere calor y agua para acondicionar el aire a temperatura y saturación corporal. En condiciones normales de laboratorio, el aire inspirado tiene una temperatura de 20 a 23 °C y un contenido de agua entre 6-12 mg/litro (30-60 % de humedad relativa). En el alveolo, el aire está a 37 °C y cada litro de aire tiene 44 mg de agua. Aunque la mucosa bronquial se enfría durante la inspiración y parte del calor y del agua se transfieren de nuevo a la mucosa bronquial durante la espiración, no obstante el aire espirado contiene todavía unos 33 mg de agua. El efecto neto que resulta de la respiración es la pérdida de agua y calor del tracto respiratorio. La cuantificación de esta pérdida va a depender del nivel de  $\dot{V}E$  conseguida durante el ejercicio y de la temperatura y contenido de agua en el aire inspirado.

La importancia de la pérdida de calor y el consiguiente enfriamiento de las vías aéreas en la patogénesis del AIE fue también reconocida por Chen y Horton<sup>27</sup>, en donde demostraban que el AIE podía ser prevenido mediante la inhalación de aire caliente y saturado de agua durante el ejercicio. Posteriormente se comprobó que la inhalación de aire frío y seco durante el ejercicio producía una caída mayor en el  $FEV_1$  y conductancia específica (SGaw) que cuando se respiraba aire ambiente o aire caliente y seco. La magnitud de la respuesta de las vías aéreas era propor-

cional a la pérdida de calor<sup>28</sup>. Se desarrolló una expresión cuantitativa en la que la pérdida de calor era directamente proporcional a la  $\dot{V}E$ , y se razonó, que si el valor de  $\dot{V}E$  era un determinante importante en la transferencia de calor de la mucosa, se podría reproducir el cuadro obstructivo del ejercicio con hiperventilación voluntaria añadiendo  $CO_2$  para evitar hipocapnia<sup>29</sup>.

La fórmula desarrollada que rige el intercambio de calor y humedad (RHE) fue expresada de la forma siguiente:

$$RHE = \dot{V}E [HC (Ti - Te) + HV (WCi - WCe)].$$

En esta fórmula, RHE refleja intercambio de calor respiratorio en Kcal/min;  $\dot{V}E$ : ventilación minuto l/min BTPS; HC: capacidad calorífica del aire = 0,000304 Kcal/l por grado centígrado; Ti: temperatura del aire inspirado en grados C; Te: temperatura del aire espirado en grados C; HC: calor latente de vaporización del agua = 0,58 Kcal/g; WCi: contenido de agua del aire inspirado en mg  $H_2O$ /l aire; WCe: contenido de agua en aire espirado en mg  $H_2O$ /l aire.

Se pudo ver que en pacientes sometidos a hiperventilación isocápnica con aire a temperatura corporal y saturada de agua no se desarrollaba el cuadro asmático y por el contrario se desencadenaba al reducir la temperatura y contenido de agua del aire inspirado. El hecho de documentar la reducción de la temperatura retrotraqueal, bronquial y la del aire inspirado durante hiperventilación con aire bajo cero<sup>30</sup>, demostraba el enfriamiento de las vías aéreas, de ahí que se aceptase que éste era el único estímulo en la producción del AIE y AIH, como consecuencia del acondicionamiento del aire inspirado a temperatura y humedad corporal.

**Pérdida de agua e hiperosmolaridad:** La posibilidad de que la pérdida de agua y subsecuente hiperosmolaridad pudiese actuar como estímulo broncoconstrictor mediante sequedad de la mucosa bronquial más que a través de pérdida de calor, había tomado recientemente un nuevo impulso. Se ha sugerido que el aumento de pérdida de agua durante la hiperventilación en el ejercicio induce una hiperosmolaridad transitoria en el epitelio respiratorio, siendo este el origen de un estímulo más potente que la pérdida de calor<sup>31</sup>. Esta reinterpretación de los estímulos responsables en el inicio del AIE y AIH era el fruto de un detallado análisis de los datos sobre estudios iniciales en relación a la importancia de la pérdida de calor respiratorio en el AIE y de los resultados de una serie de experimentos que indicaban que el AIE podía ocurrir cuando la pérdida de calor era muy pequeña y en condiciones en que se inducía sólo pequeños cambios de temperatura retrotraqueal. Además se supo que los estímulos hiperosmolares en las vías aéreas de los asmáticos producían broncoconstricción<sup>32, 33</sup>.

El análisis de los datos de Deal<sup>28</sup> demostraba que, aún cuando la pérdida de calor en las vías aéreas durante un ejercicio se reducía de 1,68 kcal/min a



0,88 kcal/min, al aumentar la temperatura del aire inspirado de 24 °C a 80 °C, la severidad del asma inducida era prácticamente igual. Además, con temperaturas de 80 °C en el aire inspirado, la temperatura del aire espirado bajaba a 37 °C, por lo que era difícil explicar que pudiese ocurrir enfriamiento en la mucosa bronquial en estas situaciones.

Se ha demostrado que la respiración bucal produce una mayor pérdida de agua que la respiración nasal, lo cual induce a un aumento en la osmolaridad de las secreciones respiratorias. La hiperosmolaridad del epitelio respiratorio es un estímulo broncoconstrictor.

Debido a que la nariz es un intercambiador de calor mucho mejor que la boca, la respiración nasal durante el ejercicio puede prevenir o atenuar de forma marcada el desarrollo de broncoespasmo en asmáticos<sup>3</sup>. No obstante debido a que la resistencia nasal varía directamente con el flujo de aire e indirectamente con la  $T_i$ , estos factores restringen la  $\dot{V}_E$  y por lo tanto el trabajo que puede ser realizado con sólo ventilación nasal. Por ello, este tipo de ventilación se observa en ejercicios poco intensos y puede ser muy útil por otro lado en ambientes fríos.

El acondicionamiento del aire inspirado ocurre en las primeras generaciones de las vías aéreas aún en situaciones en las que el sujeto respira aire bajo cero. Cuando se inhala aire seco a unos 60 litros/min se requieren unos 2,5 ml de agua para saturar el aire cada minuto. La superficie de donde se toma este calor y agua (6-8 generaciones bronquiales) es muy pequeña, unos 350 cm<sup>2</sup> y el volumen de agua existente para acondicionar el aire es de 0,25 a 0,42 ml. Para mantener la vaporización requerida de 1,5 a 3 ml por minuto, es necesario un retorno rápido de agua a la mucosa y de ahí que pueda ocurrir un aumento de la osmolaridad con aumento de la  $\dot{V}_E$ .

Las mismas razones aducidas en el enfriamiento de las vías aéreas como estímulo broncoconstrictor en el AIE, pueden ser aplicadas a la pérdida de agua. Cuando se inhala aire a temperatura corporal y saturada de vapor de agua, no se producen AIE y AIH. Es importante entender que la inhalación de vapor de agua, no sólo disminuye la pérdida de calor, sino que previene los cambios en osmolaridad al reducir las pérdidas de agua. La respuesta de las vías aéreas está en razón inversa al contenido de agua en el aire inspirado. Mientras más seco es el aire inspirado, tanto mayor será la pérdida de agua y calor durante la respiración. Para un individuo dado, existe una relación directa entre los cambios en el flujo aéreo y la pérdida de agua y calor en las vías aéreas.

La hipótesis de pérdida de calor no explica todas las observaciones clínicas. Estudios recientes realizados en ejercicio e HIS<sup>31, 34, 35</sup>, parecen indicar que la temperatura del aire inspirado durante estos estímulos no es un determinante crítico en la caída del FEV<sub>1</sub> y que tampoco se puede manifestar como indica Eschenbacher<sup>33</sup> que la pérdida de agua sea el único determinante de la broncoconstricción.

Si la pérdida de agua es un estímulo importante en estos procesos, ha de existir evidencia de la produc-

ción de hipertoncicidad en el tracto respiratorio. Se sabe que los pacientes con laringectomía, tienen secreciones hiperosmolares posiblemente debido a que el aire no pasa por las vías aéreas superiores. Se puede predecir que ocurra una hiperosmolaridad mayor en las vías aéreas durante hiperventilación especialmente si se respira a través de la boca. Es necesario separar todos los factores que puedan influir en las vías aéreas antes de concluir que el proceso de broncoconstricción se debe sólo a un aumento de la osmolaridad.

Eschenbacher ha demostrado que la inhalación de un aerosol isoosmolar de dextrosa no causa broncoconstricción en el asmático, mientras que el aerosol hiperosmolar de dextrosa sí lo produce, lo que hace sugerir la importancia de la hiperosmolaridad como estímulo broncoconstrictor.

El hecho de que la hiperosmolaridad sea un estímulo broncoconstrictor potente, no contradice la teoría de que el enfriamiento de la vía aérea pudiera ser también un estímulo importante. Al inspirar aire frío se produce pérdida de agua y calor y por tanto ocurre enfriamiento e hiperosmolaridad, originándose una sumación de efectos. Por el contrario, cuando el aire inhalado es seco y caliente y la temperatura del aire espirado es mayor que en situación de reposo, la pérdida de agua e hiperosmolaridad están actuando solos en estos casos. Los pacientes con asma, posiblemente difieren en su sensibilidad al enfriamiento de las vías aéreas o cambios en la osmolaridad, de ahí que la broncoconstricción inducida por estos estímulos no ocurra en todos los casos.

### Nuevas aportaciones

Investigaciones más recientes están cuestionando las hipótesis anteriores. MacFadden<sup>36</sup> y Gilbert et al<sup>37</sup> parecen demostrar con medidas directas de los hechos térmicos que ocurren durante el ejercicio e hiperventilación en pacientes asmáticos que el denominador común de los puntos de unión en este proceso son los cambios de flujo de agua y calor en el interior de la vía aérea inducidos por el aumento de ventilación y un aporte rápido de calor cuando el ejercicio cesa.

La evaluación de la distribución longitudinal del intercambio de calor durante hipernea en pacientes asmáticos, demuestra que las mayores pérdidas de calor y agua ocurren desde la boca a la faringe y no dentro del tórax. Alrededor de un 50-60 % de la transferencia total tiene lugar entre los labios y la glotis, y la cantidad restante se distribuye longitudinalmente sobre el resto del árbol bronquial, en las vías aéreas centrales un 14-15 % y en las unidades periféricas (bronquios subsegmentarios y alveolos) el resto. Las pérdidas de agua intratorácica al final de un ejercicio de 4 minutos son muy pequeñas, algunos ml por litros y resultan en mínimas alteraciones en la tonicidad de los líquidos de la mucosa bronquial independiente de que la hiperventilación sea voluntaria o con ejercicio.

Como la boca y la faringe tienen una cantidad constante de saliva que la baña, ello permite que actúe

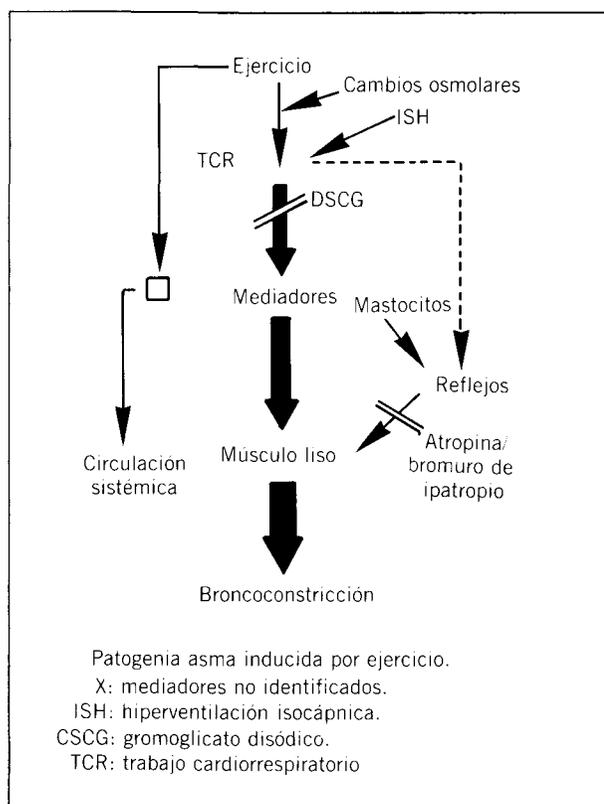


Fig. 2. Hipótesis sobre la patogénesis del asma inducida por el ejercicio. (Tomada de ref. 38.)

como un reservorio térmico permitiendo que grandes volúmenes de aire frío y seco puedan ser inhalados sin que ello interfiera con el balance de fluidos en las vías aéreas inferiores. Estas observaciones nuevas no resisten la hipótesis previa de que la deshidratación de la vía aérea catalice el AIE.

Basados en estudios *in vitro* e *in vivo*, se ha demostrado que los cambios de tonicidad que ocurren con cualquier clase de hipernea, aun en situaciones climáticas extremas, son demasiado pequeños para que tengan consecuencias fisiológicas. En las circunstancias más severas, la osmolaridad en las vías aéreas aumenta un 10-15 % (de 300 a 340 mmol) y para inducir que las células cebadas y basófilos segreguen un 10 % de histamina *in vitro*, se requiere una osmolaridad en exceso de 600 mmol.

Se reconoce ahora, en base a las medidas de temperaturas intratorácicas obtenidas en pacientes asmáticos, que el enfriamiento del aire es insuficiente para producir el cuadro obstructivo. Debe existir un gradiente térmico al final del ejercicio, y al enfriamiento del aire tiene que seguir un rápido recalentamiento para que se produzca la obstrucción. Si el gradiente es elevado, como ocurre con aire frío e hiperventilación, o si el recalentamiento es facilitado respirando aire caliente y húmedo en el período de recuperación, la gravedad de la obstrucción aumenta. Si el gradiente es pequeño como ocurre con aire inspirado ambiental y se atenúa la ventilación durante la recuperación, se

reduce la gravedad de la obstrucción. Estas observaciones han conducido a especular que la circulación es térmicamente reactiva y que puede desarrollar hipermia cuando es recalentada de forma brusca. Bajo estas circunstancias, la broncoconstricción en el AIE podría derivarse de la *hipermia y edema de la pared de la vía aérea*, inducida por un aumento rápido de flujo sanguíneo en los bronquios.

Se ha demostrado que las vías aéreas de los asmáticos se recalientan dos veces más rápidas que en los sujetos normales durante el ejercicio. Como los asmáticos tienen una vasculatura hiperplásica e hipertrófica en la pared de la vía aérea, las diferencias con los individuos normales pueden estar en relación con el tamaño y la reactividad de la red capilar en la submucosa.

Los mecanismos que controlan la rapidez de recalentamiento son desconocidos, pero pueden involucrar factores como los neurotransmisores del sistema nervioso simpático, o pertenecientes al sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico. Independiente de ello, cada día parece más aparente que el AIE podría ser un *fenómeno vascular*, de ahí la necesidad de continuar con las investigaciones en este sentido.

### Mecanismos patogénicos

En un intento de unir los hechos clínicos con los hallazgos fisiológicos y experimentales, Lee et al<sup>38</sup> sugieren el esquema de la figura 2 como medio de entender la patogénesis del AIE. Como previamente se ha indicado, la hiperventilación del ejercicio conduce a intercambio de calor y este grado de pérdida de calor puede ser reproducido por hiperventilación isocápnica. La pérdida de calor respiratoria originaría liberación de mediadores de las células cebadas que sostendría el estímulo inicial mediante constricción del músculo liso directamente o actuando a través de mecanismos reflejos. La regla de los mediadores en la patogénesis de AIE, puede ser relevante en pacientes asmáticos con obstrucción predominante de las vías aéreas periféricas. El AIE en estos sujetos es inhibido por CGDS pero no por agentes anticolinérgicos. Estos pacientes suelen tener mayor inflamación bronquial y niveles de histamina plasmática más elevados que los afectados con obstrucción de las vías aéreas centrales. El aumento de la inflamación podría influir en el acondicionamiento del aire, por lo que éste tendría que penetrar más profundo en las vías aéreas intratorácicas, para su acondicionamiento térmico. Existe otro grupo de asmáticos, cuyo AIE es prevenido por la administración previa de bromuro de ipatropium o CGDS. La liberación de mediadores a través de mecanismos reflejos puede causar el cuadro obstructivo en estos sujetos con obstrucción predominante de vías aéreas centrales<sup>39</sup>. Esto es apoyado por la observación de que la broncoconstricción producida por HIS en sujetos con afectación predominante de vías centrales es inhibido por la administración previa de bromuro de ipatropium, lo cual no ocurre cuando la obstrucción es predominante de vías periféricas.



Es posible que se liberen mediadores después de HIS, pero estos se detectan en la circulación sólo después del ejercicio. Lee llama a estos mediadores "X" y cree que pueden estar relacionados con cambios hemodinámicos que sólo ocurren con el ejercicio. Existe también un pequeño grupo de asmáticos en los que el AIE se previene con atropina y no por CGDS, lo cual sugiere que es independiente de las células cebadas y que algunos mecanismos neurológicos pueden estar involucrados en su patogénesis.

Parece pues muy evidente por diversos estudios que se produce liberación de mediadores<sup>40, 41</sup>. Un 75 % de los pacientes con AIE presentan un aumento en plasma del factor quimiotáctico de los neutrófilos; el cuadro obstructivo se puede prevenir previa administración de CGDS; la liberación de estos mediadores no se debe a la misma broncoconstricción como lo demuestra que la broncoconstricción por histamina y metacolina no libera dicho factor. La aparición del mismo se relaciona con la severidad del AIE y es independiente del estado atópico del sujeto<sup>42</sup>. Como se dijo previamente, no se detecta después de HIS con aire frío y sí con el ejercicio.

La sugerencia de que los mediadores pueden ser importantes en la patogénesis del AIE, al menos en algunos pacientes, se basa en la existencia de una fase de respuesta asmática tardía, que aparece aproximadamente de 3 a 9 horas después del ejercicio y que se puede prevenir por CGDS. En los individuos susceptibles existe una relación directa entre la severidad de la respuesta inicial y la magnitud de la respuesta tardía. La recuperación espontánea de la reacción inicial, es más lenta y menor, cuando el sujeto desarrolla una reacción tardía, que cuando únicamente desarrolla la inicial. Sólo una pequeña parte de asmáticos desarrollan reacción tardía<sup>41</sup>. Contrario a lo que sucede en la respuesta asmática inducida por alérgenos, la respuesta tardía inducida por el ejercicio no parece ir asociada a un aumento de hiperreactividad.

Se ha visto que la histamina aumenta después de un episodio de AIE<sup>43, 44</sup>, pero también existen estudios en los que no se encuentra esta elevación. Debido a que se produce un aumento de basófilos<sup>45</sup> durante el AIE, algunos autores han pensado que el aumento de la histamina es el reflejo del aumento de basófilos. Sin embargo, esto no parece lógico, ya que en pacientes sometidos a un ejercicio que no desarrollan el cuadro asmático, se ve un aumento de basófilos pero no de histamina. Además, un aumento de histamina ocurre en el AIH, en donde no se produce aumento de basófilos. Aunque los basófilos forman un importante depósito de histamina y la liberación espontánea de este mediador de los basófilos contribuye a la concentración basal plasmática de histamina, parecería lógico que un aumento de basófilos fuese asociado con un aumento de liberación de histamina post-ejercicio en el asmático. El hecho de que no se detecte esta elevación podría estar relacionado con la dificultad de toma de muestras, técnicas distintas de evaluación o puede ser que realmente no se eleve en algunos casos.

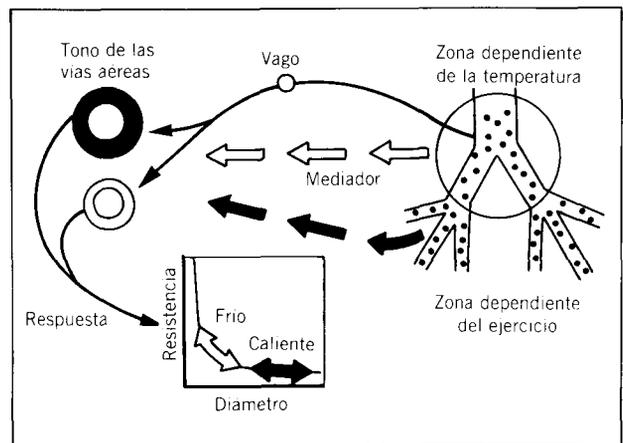


Fig. 3. Modelo diseñado para explicar el asma inducida por el ejercicio. Los mediadores se liberarían de los mastocitos en dos zonas pulmonares distintas: una, *temperatura-dependiente*, situada en vías aéreas centrales y cuyo enfriamiento determina además el nivel del tono vagal en reposo de las vías aéreas, donde tiene lugar el broncoespasmo. La otra zona, situada en vías aéreas más periféricas, *dependiente del ejercicio y temperatura-independiente*. (Tomada de ref. 4.)

La eficacia del CGDS<sup>16, 46</sup> en la prevención del AIE y AIH, se ha interpretado tradicionalmente debido a su capacidad de inhibir la liberación de mediadores de células cebadas de la mucosa bronquial. Además de su efecto estabilizador sobre la membrana celular, el CGDS tiene otras propiedades. Se cree que puede actuar en las fibras nerviosas postgangliónicas colinérgicas, lo que explicaría algunos hechos importantes. Así al prevenir en asmáticos no atópicos el AIE y también el aumento de las resistencias de las vías aéreas, inducidas por frío, en sujetos normales indicaría que no se requiere sensibilización previa de las células cebadas para su actuación.

Explicaría también el desplazamiento hacia arriba y a la izquierda de la curva de estimulación con histamina descrito por Wonne<sup>47</sup> debido a la capacidad de inhibir el componente vagal de la respuesta histamínica. Por último, también se ha encontrado un efecto broncodilatador en el CGDS<sup>48</sup>, que no se debe a una acción directa sobre el músculo liso. Al actuar sobre las fibras postgangliónicas, puede reducir el tono vagal en algunos pacientes.

Debido a que distintos estudios reflejan dudas sobre la identidad de los mecanismos invocados para explicar el AIE y AIH, Godfrey et al<sup>4</sup> sugieren un modelo (fig. 3) en el cual el AIH sería desencadenado por el enfriamiento de las vías aéreas de mayor calibre, más centrales, mientras que el AIE dependería de la liberación de un mediador durante el ejercicio procedente de zonas más profundas en las vías respiratorias y que son independientes de la temperatura. No obstante indican que tanto en el AIE como en el AIH, la temperatura de las vías aéreas centrales resulta determinante debido a su efecto sobre el tono de las vías aéreas por medio de un reflejo vagal.

En caso de que las vías aéreas estuviesen calientes, el tono de las mismas sería menor y los mediadores



liberados durante el ejercicio tendrían escaso o nulo efecto en la función pulmonar.

Existen estudios comparativos de la respuesta a histamina y metacolina en relación al ejercicio e hiperventilación con aire frío<sup>49-52</sup>. En ellos se ha encontrado una mejor correlación del ejercicio con la metacolina que con la histamina. En un grupo de niños que se deterioraron de forma rápida con un cuadro agudo de asma, Bhagat et al<sup>50</sup> encontraron correlación con la sensibilidad a la metacolina, mientras los que no se deterioraron eran menos sensibles a la misma. El test de ejercicio fue similar en ambos grupos. Aquilina<sup>51</sup> encuentra una buena correlación en el FEV<sub>1</sub> en el test de hiperventilación isocápnica con aire frío y los tests de histamina y metacolina con una  $r = 0,93$  y  $r = 0,87$ , respectivamente. O'Byrne et al<sup>21</sup> describen una respuesta a HIS con aire frío en 23 de 26 asmáticos y los tres que no respondieron, tampoco lo hicieron al test de metacolina, requiriendo más de 25 mg/ml.

Las personas normales muestran una amplia variabilidad en la sensibilidad a la histamina y metacolina y sus respuestas a veces se confunden con las de los asmáticos<sup>49, 53</sup>, lo cual no ocurre con la HIS, a menos que la VE alcance valores extremos. Heaton et al<sup>52</sup>, encuentran una gran reproducibilidad entre los test de histamina, metacolina e hiperventilación con aire frío, indicando que el uso de un estímulo que ocurre de forma natural tiene un gran potencial para la investigación en asma. La posibilidad de realizar este test aun de forma más simple con aire seco<sup>14, 54</sup> con unos datos similares a los de aire frío ofrece un nuevo campo en clínica e investigación.

### Premedicación antes del ejercicio

La broncoconstricción que sigue al ejercicio en un asmático, puede ser reducida mediante tratamiento con un número variado de medicamentos. Brevemente, se está bastante de acuerdo en que la profilaxis más eficaz parece ser la utilización de beta 2 selectivos<sup>55, 56</sup>. No obstante, otros broncodilatadores como xantinas y anticolinérgicos también tienen efecto protector sobre el AIE<sup>7, 57, 58</sup>. El cromoglicato disódico se ha mostrado eficaz igualmente aunque esta droga no sea broncodilatadora<sup>16, 57</sup>. La mayoría de los medicamentos mencionados, aunque pueden no abolir completamente el cuadro obstructivo post-ejercicio e hiperventilación, al menos lo atenúan de forma marcada y el paciente no desarrolla síntomas clínicos.

En estudios realizados en asmáticos mediante HIS con aire frío (fig. 4), para valoración del efecto protector del salbutamol, bromuro de ipatropium y CGDS<sup>15, 16, 58</sup> se ha podido demostrar el efecto beneficioso de ellos con un efecto mayor con el salbutamol.

Existen otros estudios en los que se observa que después de un tratamiento con CGDS se reduce la severidad del AIE<sup>7, 48</sup>. La eficacia del CGDS tanto para prevenir el AIE como el AIH se ha interpretado tradicionalmente como debido a la inhibición de la liberación de mediadores de las células cebadas<sup>16</sup>. Sin embargo, este no parece ser el único mecanismo. Deal

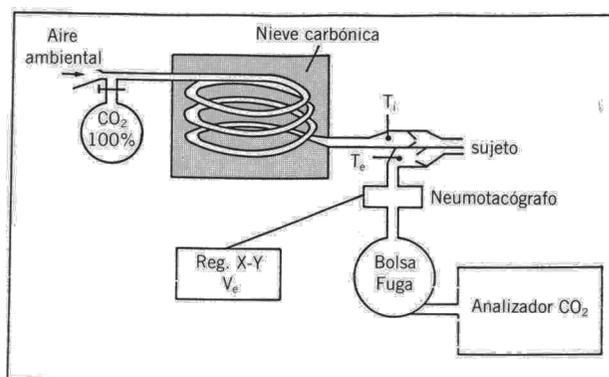


Fig. 4. Esquema del sistema empleado en el test de hiperventilación isocápnica con aire frío. (Tomada de ref. 58.)

et al<sup>56</sup>, provocando estimulación antigénica y térmica en un mismo grupo de sujetos en el mismo día, observaron que tan sólo con la provocación antigénica se produjo liberación de mediadores, mientras que la hipernea no tuvo ningún efecto. El hecho de que personas normales sometidas a ventilaciones extremas puedan producir broncoconstricción, va en contra del mecanismo inmunológico, ya que estas no deben tener sensibilizadas las células cebadas. Otros efectos, tales como su actuación sobre las vías eferentes postgangliónicas colinérgicas, podría explicar su acción vagal. También se ha creído que pueda actuar inhibiendo la acción de la fosfodiesterasa con aumento de AMP cíclico intracelular inhibiendo así la broncoconstricción. Algunos autores le achacan propiedades broncodilatadoras directas.

Existe la opinión de que la atropina puede prevenir la obstrucción en condiciones ambientales, pero es inefectiva para alterar la respuesta obstructiva durante sobrecargas térmicas severas. El hallazgo de efecto protector por los derivados de atropina indica que al menos algunos mecanismos reflejos de tipo vagal juegan un papel importante en el desarrollo del cuadro obstructivo post-ejercicio e HIS con aire frío. Actualmente se cree que la atropina puede interferir con el intercambio de calor y humedad en las vías aéreas y como consecuencia de ello, puede limitar la utilización de agua por la superficie de la mucosa, por lo que para una  $\dot{V}_E$  y  $T_i$  dadas, se producirá una mayor pérdida de calor. El aire debe penetrar más profundamente en las vías aéreas para acondicionarse y la atropina perdería sus propiedades farmacológicas al interferirse con el estímulo de broncoconstricción.

Los antagonistas del calcio nifedipina<sup>59</sup> se han mostrado también eficaces en la prevención del AIE debido a sus propiedades de interferencia directa de la contracción del músculo liso y liberación de mediadores.

Anderson et al<sup>56</sup> demuestran en su estudio la acción conocida broncodilatadora del salbutamol y además un marcado efecto protector sobre la broncoconstricción inducida por el ejercicio. Por tanto, el hecho de que existan diferentes fármacos con distintos meca-



nismos de acción que actúan protegiendo el cuadro obstructivo inducido tanto por el ejercicio como por la hiperventilación isocápnica con aire frío, apoyan la idea de la multiplicidad de mecanismos en la patogénesis del AIE y AIH. El reconocimiento de la existencia de varios estímulos y de la interrelación entre ellos, nos debe conducir con toda seguridad a un mejor entendimiento y comprensión de la hiperreactividad bronquial, fenómeno tan esencial unido al desarrollo de estos procesos.

### Entrenamiento físico

Aunque existe evidencia razonable de que el entrenamiento físico puede aumentar la capacidad de trabajo y el  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  en los asmáticos al igual que ocurre en las personas normales, no está claro si ello disminuye o previene el AIE. La mayoría de los estudios que claman beneficios con el entrenamiento, no han incorporado grupos de control y basan sus afirmaciones en los datos subjetivos tales como síntomas, medicación usada, días de colegio perdidos o sensación de bienestar por el paciente al completar el entrenamiento, o en mejoría en índices espirométricos.

Debido a que el entrenamiento mejora la función cardio-vascular y disminuye los requerimientos ventilatorios para un ejercicio dado, se debería esperar un efecto positivo del entrenamiento físico sobre la incidencia y severidad del AIE. Esta afirmación no puede ser mantenida con la suficiente garantía para que se puedan dar conclusiones definitivas en cuanto a los efectos beneficiosos o no del entrenamiento físico, aunque sin duda los asmáticos pueden encontrarse físicamente mejor con entrenamiento físico<sup>60</sup>, aunque su susceptibilidad al AIE permanezca sin modificarse.

### Utilidad diagnóstica de los test de ejercicio en asmáticos

La utilización de test de ejercicio e HIS en asmáticos tiene valores diagnósticos y terapéuticos. El ejercicio es un estímulo que ocurre de forma natural, es técnicamente fácil de emplear y es bastante selectivo en pacientes asmáticos con muy escasos falsos positivos. Por tanto, el ejercicio puede utilizarse, no sólo como método diagnóstico para detectar y diagnosticar asma en sus formas diversas, sino además como una valiosa técnica en la comprobación del efecto de diversas drogas. No obstante, el ejercicio tiene algunos inconvenientes: 1) su uso está limitado a aquellas personas que pueden realizar un trabajo físico fuerte; 2) cuando al problema pulmonar se une una afección cardíaca, los efectos broncoconstrictivos pueden estar enmascarados, y 3) no es fácil generar curvas estímulo respuesta. Trabajos recientes<sup>8</sup> han demostrado que esta limitación puede ser subsanada mediante hiperventilación controlada en forma voluntaria. Mediante regulación precisa de la temperatura y contenido de agua del aire inspirado así como de varios grados de ventilación, se puede obtener un amplio abanico de enfriamiento e intercambio de calor controlados en

las vías aéreas, pudiéndose así simular los efectos de cualquier nivel de ejercicio, en cualquier ambiente de temperatura y con mínimo disconfort para el paciente.

Ya que el asma inducida por el ejercicio se refiere a una asociación clínica definida mediante criterios fisiológicos con incógnitas importantes en su patogénesis, no es de sorprender el que intervengan diversos mecanismos en su producción. El reconocimiento de estos hechos y que pueda existir amplia interacción entre ellos puede que en el futuro ayude a clarificar este interesante cuadro clínico y a explicar mejor las diferencias entre los sujetos asmáticos.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la cuidadosa revisión del manuscrito por la Dra. M.D. Sebastián Gil y la valiosa asistencia de los técnicos ATS del Laboratorio de Exploración Funcional G. Reina Cobos y F. Martín Chozas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Anderson SD. Issues in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:763-772.
- Lee TH, Anderson SD. Editorial. Heterogeneity of mechanism in exercise-induced asthma. *Thorax* 1985; 40:481-487.
- MacFadden ER Jr. Exercise performance in asthmatic. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:suppl 584-587.
- Clark TJ, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Asthma*. London, Chapman and Hall Ltd, 1983. 57-78.
- Crop GJA. The exercise provocation test: standardization of procedures and evaluation of response. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:627-633.
- Wasserman K, Whipp Bs. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:219-249.
- Anderson SD, Silverman M, König P, Godfrey S. Exercise induced asthma. *Br J Dis Chest* 1975; 69:1-39.
- Deal EC Jr, MacFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:621-628.
- MacFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Haynes RL, Wellman JJ. Predominant sites of flow limitation and mechanisms of post-exertional asthma. *J Appl Physiol* 1977; 42:746-752.
- Young IH, Corte P, Schoeffel RE. Pattern and time course of ventilation-perfusion inequality in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:304-311.
- Freyschus LL, Hedlim G, Hedenstierna G. Ventilation-Perfusion relationship during exercise-induced Asthma in Children. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:888-892.
- Chang Yeung MMW, Vyas MN, Grzybowski S. Exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:915-923.
- Deal EC Jr, MacFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Jaeger JJ. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46:476-483.
- Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, Rosenthal RR. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture: a simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:31-35.
- Assouffi BK, Dally MB, Newman-Taylor AJ, Dennison DM. Cold air test: A simplified standard method for airway reactivity. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:349-357.
- Breslin FJ, MacFadden ER Jr, Ingram RH Jr. The effect of cromolyn sodium on the airway response to hyperpnea and cold air in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:11-16.
- Walden SM, Blecker ER, Chanal K, Britt EJ, Mason P, Permut S. Effect of alfa adrenergic blockade on exercise-induced asthma and conditioned cold air. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:357-362.



18. O'Byrne PM, Thomson NC, Morris M, Roberts RS, Daniel EE, Hargreave FE. The protective effect of inhaled chropheniramine and atropine on bronchoconstriction stimulated by airway cooling. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:611-617.
19. Fanta CH, Ingram RH, McFadden ER Jr. A reassessment of the effect of oropharyngeal anesthesia in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:381-386.
20. Hahn AG, Nogrady SG, Tumilty DMcAM, Lawrence SR, Morton AR. Histamine reactivity during the refractory period after exercise induced asthma. *Thorax* 1984; 39:919-923.
21. O'Byrne PM, Ryan G, Morris M, McCormack D, Jones NL, Morse JLC, Hargreave FE. Asthma induced for cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:281-285.
22. Nagakura T, Lee TH, Assoufi BK, Dennison DM, Newman-Taylor AJ. Neutrophil chemotactic factor in exercise and hyperventilation-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:294-296.
23. Larson K, Hjendahl P, Martinsson A. A sympathoadrenal reactivity in exercise-induced asthma. *Chest* 1983; 82:560-567.
24. Lee TH, Nagakura T, Papageorgius N, Likura Y, Kay AB. Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity. *N Engl J Med* 1983; 308:1.502-1.505.
25. Bierman CV. A comparison of late reaction to antigen and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:654-659.
26. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:660-665.
27. Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 1977; 34:305-313.
28. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Straus RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46:467-475.
29. Straus RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Deal EC Jr, Jaeger JJ, Stearns D. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978; 61:433-440.
30. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Jaeger JJ. Esophageal temperature during exercise in asthmatic and non-asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1979; 46:484-490.
31. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch K. A reinterpretation of the effect of temperature and water content on the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:575-579.
32. Sheppard D, Eschenbacher WL. Respiratory water loss as stimulus of exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:640-642.
33. Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D. Alterations in osmolarity of inhaled aerosol cause bronchoconstriction and cough but absence of permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:211-215.
34. Aitken ML, Marini JJ. Effect of heat delivery and extraction on airway conductance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:357-361.
35. Eschenbacher WL, Sheppard 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.
36. McFadden ER Jr. Exercise-induced asthma. Recent approach. *Asthma: A symposium*. *Chest* 1988; 93:1.282-1.283.
37. Gilbert IA, Fouke JM, McFadden ER Jr. Heat and water flux in the intrathoracic airway and exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1987; 63(4):1.681-1.691.
38. Lee TH, Assoufi BK, Kay AS. The link between exercise, respiratory heat exchange and the mast cells in bronchial asthma. *Lancet* 1983; 1:520-522.
39. Wilson NM, Barnes PJ, Vickers H, Silverman M. Hyperventilation-induced asthma: Evidence for two mechanisms. *Thorax* 1982; 37:657-662.
40. Deal EC Jr, Wasserman SI, Soter NA, Ingram RH Jr, McFadden ER Jr. Evaluation of the role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1980; 65:659-666.
41. Lee TH, Nagakura T, Papageorgius N, Cromwell O, Likura Y, Kay AB. Mediator in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 23:634-639.
42. Lee TH, Nagakura T, Cronwell O, Brown MJ, Causon R, Kay AB. Neutrophil Chemotactic activity in atopic and non-atopic subjects after exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:409-412.
43. Lee TH, Brown MJ, Nagy L, Causon R, Walport MJ, Kay AB. Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factors in atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:73-81.
44. Anderson SD, Bye PTP, Schoeffel RE, Seale JP, Taylor KM, Ferris L. Arterial plasma histamine level at rest, during and after exercise in patients with asthma: effect of terbutaline aerosol. *Thorax* 1981; 36:259-267.
45. Howarth PH, Pao GJK, Church MK, Holgate ST. Exercise and isocapnic hyperventilation-induced bronchoconstriction in asthma: relevance of circulating basophils to measurements of plasma histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:391-399.
46. Latiner KM, O'Byrne PM, Morris MM, Roberts R, Hargreave FE. Bronchoconstriction stimulated by airway cooling: better protection with combined inhalation of terbutaline sulphate and cromolyn sodium that with either alone. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:440-443.
47. Woenne R, Kattan M, Levison H. Sodium cromoglycate-induced changes in the dose-response curve of inhaled methacholine and histamine in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:927-932.
48. Chung JTN, Jones RS. Bronchodilator effect of sodium cromoglycate and its clinical implications. *Br Med J* 1979; 2:1.033-1.034.
49. Chatham M, Bleecker ER, Smith PML, Rosenthal RR, Mason P, Norman PS. A comparison of histamine, methacholine and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:235-240.
50. Bhagat RG, Grunstein MM. Comparison of responsiveness to methacholine, histamine and exercise in subgroups of asthmatics children. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:221-224.
51. Aquilina AT. Comparison of airway reactivity induced by histamine, methacholine and isocapnic hyperventilation in normal and asthmatics subjects. *Thorax* 1983; 38:766-770.
52. Heaton RW, Henderson AF, Costello JF. Cold air as bronchial provocation technique. Reproducibility and comparison with histamine and methacholine inhalation. *Chest* 1984; 86:811-814.
53. Chatham M, Bleecker E, Norman P, Sith PL, Mason P. A screening test for airway reactivity. An abbreviated methacholine inhalation challenge. *Chest* 1982; 82:15-18.
54. Dejean A, Matran R, Mathieu M, Cerrina J, Duroux P, Lockhart A. Bronchial response to hyperventilation of dry air at room temperature in normal and asthmatics. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983; 19:477-482.
55. Godfrey S. Exercise-induced asthma. Clinical, physiological and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:1-17.
56. Anderson SD, Seale JP, Rozea P, Bandler L, Theobald G, Lindsay DA. Inhaled and oral salbutamol in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:493-500.
57. Rassmusen FV, Madsen L, Bundgaard A. A combined of anticholinergic drug ipratropium bromide and disodium cromoglycate in exercise-induced asthma. *Scand J Respir Dis* 1979; 103 (suppl):69.
58. Valencia A. Valoración de la hiperreactividad bronquial mediante el frío. *Symposium Internacional de Fisiopatología Respiratoria. Mecanismos limitantes del flujo aéreo*. Edit Prensa Española 1982; 338-362.
59. Cerrina J, Denjean A, Alexandre G, Lockhart A, Duroux P. Inhibition of exercise-induced asthma by calcium antagonist Nifedipine. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:156-160.
60. Fitch KD, Godfrey S. Asthma and athletic performance. *J Am Med Assoc* 1976; 236:152-157.