

A. Bilbao Aburto

An Esp Pediatr 1999;51:127-135.

Síndromes disneicos postejercicio

Introducción

El ejercicio físico en general, y el deporte en particular, es considerado una actividad saludable tanto en la prevención de diferentes enfermedades (arteriosclerosis, diabetes tipo II, osteoporosis...) como en el desarrollo intelectual y psíquico del niño⁽¹⁾. El ejercicio físico aumenta el consumo de oxígeno muscular y provoca un aumento de la ventilación y del gasto cardiaco. Las enfermedades respiratorias o cardiacas que tengan limitada la ventilación o el gasto cardiaco así como alteraciones del metabolismo oxidativo muscular presentarán una intolerancia o fatigabilidad con el ejercicio⁽²⁾ por incapacidad de adaptación a los mecanismos de compensación que el ejercicio exige. Planteamos el diagnóstico diferencial ante un cuadro de disnea de inicio brusco, inesperado y aparentemente no justificado que ocurra durante la realización de ejercicio generalmente durante un actividad deportiva. Se reconocen 3 cuadros clínicos que deben de ser diferenciadas en virtud de que cada una de ellas exige unas medidas de prevención y tratamiento diferentes. Si bien la más conocida y estudiada es el asma de esfuerzo o asma inducido por ejercicio, la disfunción de las cuerdas vocales y la anafilaxia desencadenada por ejercicio deben de plantearse en el diagnóstico diferencial ante todo niño o adolescente que presente o refiera síntomas de dificultad respiratoria en relación con la realización de ejercicio físico.

Asma de esfuerzo-broncoespasmo inducido por ejercicio

Concepto

Episodio de broncoespasmo transitorio desencadenado por el ejercicio en un paciente con hiperreactividad bronquial⁽³⁾.

Epidemiología

El ejercicio es uno de los desencadenantes más frecuentes de broncoespasmo en el niño con asma hasta el punto de que se ha considerado que la mayoría de los pacientes asmáticos sin tratamiento refieren clínica de asma tras la realización de ejercicio más o menos intenso⁽⁴⁾. Hoy en día uno de los objetivos del tratamiento del niño asmático debe de ser la ausencia de clínica asmática en su actividad cotidiana incluyendo la realización de ejercicio físico⁽⁵⁾.

En niños mayores el ejercicio es uno de los más frecuentes desencadenantes del asma. En una serie de 71 niños con asma que no recibían tratamiento al menos en el último mes, el 45% presentaban un asma de esfuerzo en la prueba funcional. No se encontró relación entre la clínica y el diagnóstico funcional demostrando que atendiendo a los síntomas clínicos se infradiagnostica el asma de esfuerzo⁽⁶⁾. El tratamiento del asma con antiinflamatorios con la consiguiente disminución de la hiperreactividad bronquial ha disminuido la incidencia del asma de esfuerzo⁽⁷⁾. La referencia de asma en relación con ejercicios físicos moderados debe de considerarse un control inadecuado del asma.

Otros patologías pulmonares pueden desarrollar un broncoespasmo en relación con el ejercicio⁽⁸⁾.

Otra situación en la que está aumentada la incidencia de asma de esfuerzo es la condición atópica^(9,10), en general, y en la rinitis alérgica⁽¹¹⁾.

Los atletas son otro grupo de riesgo de desarrollar asma de esfuerzo, especialmente los que realizar el deporte en climas fríos⁽⁹⁾. La incidencia más elevada se ha encontrado en esquiadores con una frecuencia del 55%⁽¹²⁾, seguido por el 35% de patinadores sobre hielo⁽¹³⁾. Incluso en este grupo es considerable la proporción de atletas que no reconocen los síntomas. De 58 atletas de carrera la mayoría del equipo nacional de Finlandia, el 9% realizaron una prueba de esfuerzo compatible con asma de esfuerzo. En otra serie de 238 atletas universitarios, descontando los 24 (10%) con antecedentes de asma, la prevalencia de asma diagnosticada funcionalmente fue del 9%. Probablemente el asma de esfuerzo sea infravalorado, ya que los síntomas pueden ceder espontáneamente y es fácil atribuir la disnea a la hiperventilación del esfuerzo físico. Precisamente en los adolescentes con mayores actitudes deportivas apreciamos un menor reconocimiento de los síntomas incluso una actitud negativa a reconocer los síntomas. En este grupo habría que recurrir a las pruebas funcionales para confirmar el diagnóstico y aconsejar el tratamiento para mejorar el rendimiento físico.

Mecanismos patogénicos

En condiciones normales el ejercicio provoca una dilatación de las vías aéreas durante la hiperventilación⁽¹⁵⁾.

El broncoespasmo inducido por el ejercicio o asma de esfuerzo se caracteriza por la obstrucción transitoria del flujo aéreo que ocurre después de varios minutos de ejercicio intenso.

Correspondencia: Alergia Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s.n. 48903 Baracaldo (Vizcaya).

La máxima obstrucción se produce a los 5-15 minutos de cesar el ejercicio, remitiendo espontáneamente entre los 20 y 60 minutos⁽¹⁶⁾.

No está universalmente aceptado cual es el mecanismo preciso que origina el broncoespasmo. Se piensa que durante el ejercicio la hiperventilación provoca un enfriamiento del flujo aéreo, así como una disminución del grado de humedad que a través de alteraciones en la osmolaridad y pérdida de calor del epitelio provocan una degranulación del mastocito con liberación de mediadores y el consiguiente broncoespasmo. Durante el ejercicio estos mediadores intervienen parcialmente debido al predominio de la broncodilatación durante la hiperventilación⁽¹⁷⁾. También se ha postulado que la respuesta a este enfriamiento sea el aumento de flujo vascular en el lecho bronquial lo que provocaría el edema bronquial característico del asma⁽¹⁸⁾. Esta hipótesis explicaría que la disnea comienza al disminuir la intensidad del ejercicio cuando disminuye la hiperventilación.

Tras la obstrucción de la vía aérea, durante aproximadamente 1-2 horas, la mayoría de los asmáticos presentan un periodo refractario durante el cual la realización de ejercicio no provoca el mismo grado de broncoconstricción⁽¹⁸⁾.

Los factores que intervienen en el desarrollo del asma de esfuerzo son:

Intensidad y duración del ejercicio: para provocar broncoconstricción, el ejercicio debe ser intenso y al menos de 5 minutos de duración estando en relación con el grado de aumento de la ventilación-minuto. El patrón de broncoconstricción también depende de los cambios de intensidad realizados durante el ejercicio de forma que si el ejercicio es de intensidad creciente durante el mismo se produce una broncodilatación progresiva hasta el máximo esfuerzo seguido inmediatamente de una broncoconstricción. Si la intensidad del ejercicio es constante, a los 15-20 minutos se produce una broncoconstricción leve que se mantiene constante tras cesar el ejercicio. Cuando la intensidad del ejercicio es variable se produce una broncodilatación paralela al periodo de mayor intensidad del ejercicio seguido de una relativa broncoconstricción durante los periodos de menor intensidad⁽¹⁷⁾.

Condiciones climáticas: el frío y el bajo grado de humedad empeora el asma de esfuerzo^(3,16).

Respiración nasal: la obstrucción nasal actuaría en el mismo sentido al impedir el adecuado calentamiento y saturación de agua del flujo aéreo.

Grado de hiperreactividad: existe una correlación entre el grado de hiperreactividad y el grado de broncoconstricción tras el ejercicio⁽¹⁹⁾.

Clínica

Inicio y duración: los síntomas de forma característica ocurren tras finalizar el ejercicio y dependen de la intensidad de la broncoconstricción pero no suelen ser severos⁽¹⁸⁾. A diferencia de la hiperventilación que ocurre durante el ejercicio, la disnea comienza al disminuir o cesar la intensidad del ejercicio. En las pruebas de esfuerzo suele ser máxima a los 5-15 minutos de ce-

sar el ejercicio y dura entre 20-60 minutos^(3,21). Excepcionalmente puede durar hasta 12 horas^(16,20).

Clínica: los síntomas son los mismos que los desencadenados por otros precipitantes del asma. Se presenta en forma de tos seca o de forma más silente con dolor u opresión torácica, limitación de la entrada de aire o sibilantes. Con menos frecuencia refieren cefalea, dolor de estómago, cansancio. En general es silente o poco sintomático y es excepcional que sea grave.

Es frecuente que no sea reconocido incluso por atletas⁽²⁰⁾. La consecuencia suele ser una limitación de la actividad física por parte del niño que padece dicha condición.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la confirmación del broncoespasmo tras la realización de un ejercicio intenso. Hay varias modalidades de realizar la prueba de esfuerzo. En nuestra consulta se emplea un tapiz rodante con un inclinación del 10% a una velocidad de 5 km/hora durante 6 minutos para conseguir una frecuencia cardíaca superior a 160 latidos por minuto. Otras modalidades de realizar la prueba de esfuerzo es con una bicicleta ergonómica o en carrera libre⁽²²⁾. En caso de deportistas de alta competición sería deseable que se realizara la prueba de esfuerzo con la intensidad y en su medio habitual⁽⁴⁾.

Se realiza una espirometría previa al ejercicio y a intervalos de 5 minutos hasta 20 minutos después de cesar el ejercicio. El criterio diagnóstico más aceptado es la caída del FEV₁ igual o superior al 15% sobre el valor basal⁽¹⁸⁾. En niños y adolescentes algunos autores consideran diagnóstica una caída del FEV₁ superior al 10% con respecto a la basal⁽²³⁻²⁵⁾. Otros parámetros admitidos como positivos son las caídas de los flujos mesoespiratorios (FEF 25-75%) superiores al 25%^(22,25) y del peak-flow (PEF) superiores al 25%⁽²⁵⁾.

Tratamiento y prevención

Deberíamos recomendar el ejercicio físico y controlar su tolerancia. El broncoespasmo por ejercicio es la condición más frecuente que impide la óptima realización de ejercicio. Debemos de descartarla en los niños de mayor riesgo a padecerlo como los que presentan asma, enfermedades pulmonares crónicas y los niños con rinoconjuntivitis alérgica. Hay que recordar que el niño puede asumir su discapacidad y al ser la clínica silente se debería interrogarle expresamente por los posibles síntomas del asma de esfuerzo para que sean reconocidos. Una vez diagnosticado el objetivo es prevenir y mejorar el rendimiento durante el ejercicio.

La mejor prevención del asma de esfuerzo es un control adecuado del asma y, por lo tanto, de la hiperreactividad bronquial⁽²⁶⁾. Los niños que reconocen los síntomas de asma de esfuerzo es probable que tengan un asma infravalorado de mayor severidad que la aparente. Es conveniente evaluar clínica y funcionalmente el asma, para diagnosticar el grado de severidad y ajustar el tratamiento antiinflamatorio al grado de severidad.

Otra medida preventiva, dependiendo de la severidad del as-

ma, es aconsejar el ejercicio hacia deportes menos asmógenos, como la natación, gimnasia, tenis, karate⁽²⁰⁾...

Es aconsejable mejorar la respiración nasal para facilitar la filtración, calentamiento y humidificación del aire inspirado. El tratamiento de la rinitis asociada, disminuirá el enfriamiento y la pérdida de calor disminuyendo el broncoespasmo por ejercicio. En este sentido se han empleado los dilatadores nasales⁽²⁷⁾.

Algunos atletas realizan un ejercicio de "calentamiento" antes de realizar una competición para inducir un período refractario de 1-2 horas durante el cual el ejercicio no provoque el mismo grado de broncoconstricción⁽¹⁶⁾.

Por último, el tratamiento farmacológico más empleado en la prevención del asma de esfuerzo son los broncodilatadores beta-2 agonistas. Los de corta duración (salbutamol, terbutalina) protegen durante 2-2,5 horas y se administran entre 15-30 minutos antes de iniciar el ejercicio^(20,21). Si los síntomas de asma de esfuerzo ocurren durante la actividad física habitual del niño, está indicado el empleo de un beta-agonista de acción prolongada como el salmeterol cuya duración es de 10-12 horas⁽³⁾. Puede aumentar su acción preventiva si se asocian al cromoglicato⁽²⁹⁾. Tanto los broncodilatadores beta-2 agonistas inhalados de acción corta como el salmeterol han sido aceptados para su uso en competiciones⁽²⁶⁾.

Disfunción de las cuerdas vocales

Concepto:

Se trata de una alteración funcional respiratoria provocada por la adducción paradójica de las cuerdas vocales que ocasiona una obstrucción de las vías aéreas superiores a nivel de la laringe⁽³⁰⁾, sin evidencia de causa orgánica⁽³¹⁾.

Se considera incluido en los trastornos somatoformes^(32,33) cuyos síntomas son involuntarios debiendo considerar este aspecto a la hora de manejar a estos pacientes.

Se han empleado otros términos a lo largo de los años para referirse a esta entidad: estridor funcional⁽³⁴⁾, estridor psicógeno⁽³⁵⁾, obstrucción laríngea funcional⁽³⁶⁾, movimiento paradójico de las cuerdas vocales⁽³⁷⁾. El término más aceptado en los últimos años es el de disfunción de cuerdas vocales (DCV).

Debuta como una disnea brusca planteándose el diagnóstico diferencial con el asma⁽³⁸⁾, una obstrucción de vías aéreas superiores^(34,39) y en el diagnóstico diferencial de la anafilaxia⁽⁴⁰⁾.

Epidemiología:

Difícil de estimar su incidencia y probablemente poco reconocida⁽⁴¹⁾, diagnóstica en diferentes ámbitos:

1.-En las Unidades especializadas de asma donde son remitidas con el diagnóstico de asma refractario al tratamiento⁽⁴¹⁾. Hasta el 40% de los pacientes diagnosticados de asma que no se controlaban con tratamiento agresivo fueron diagnosticados de DCV en una serie⁽⁴²⁾. El Consenso Americano Asma de 1997 se refiere a esta entidad en el apartado del diagnóstico del asma con el que hay que plantearse el diagnóstico diferencial⁽²¹⁾.

2.-En los Servicios de Urgencias o Cuidados Intensivos donde acuden con un cuadro de disnea brusca aparentemente severa

por el que pueden ser sometidos a una innecesaria ventilación asistida⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ existiendo pacientes que han sido traqueotomizados⁽³⁰⁾.

3.-En los Servicios de Psiquiatría donde se controlan aquellos casos con trastornos psiquiátricos más importantes^(32,33).

4.-En atletas y competiciones deportivas, donde debutan como una disnea en relación con el ejercicio planteando el diagnóstico diferencial que nos ocupa con el asma de esfuerzo⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ y la anafilaxia por ejercicio⁽⁴⁶⁾.

Sexo y edad: afectan con mayor frecuencia a mujeres en una proporción de 3:1. Es característico el debut en la segunda década de la vida, especialmente en adolescentes^(39,41). En este grupo se describen en niñas con alto rendimiento académico y actitud perfeccionista.

Trastornos psiquiátricos, alteraciones del comportamiento-personalidad, conflictos familiares o escolares: en los adultos es frecuente la asociación con diferentes trastornos psiquiátricos⁽⁴⁹⁾, incluidos los trastornos psiquiátricos mayores⁽³⁰⁾. En la edad pediátrica se ha descrito en niños sometidos a maltrato físico y abuso sexual⁽⁵⁰⁾, en adolescentes con alto rendimiento académico y actitud perfeccionista, trastornos de ansiedad y depresión⁽⁴⁸⁾; en relación a conflictos escolares^(44,51) y familiares⁽⁵²⁾.

Asma asociado: es muy frecuente que se presente en asmáticos. Hasta en el 55% de la serie de 95 adultos⁽³⁰⁾ y 29 de los 37 casos pediátricos tenían asma asociado⁽⁴¹⁾.

Patogenia:

Se produce una obstrucción paradójica de las cuerdas vocales no voluntaria durante la inspiración y en ocasiones durante la inspiración y espiración. La clínica y la alteración funcional son diferentes en el caso de que la adducción de las cuerdas vocales se produzca exclusivamente durante la inspiración (disfunción inspiratoria de las cuerdas vocales) o durante la inspiración y espiración (disfunción de las cuerdas vocales inspiratoria y espiratoria)⁽⁵³⁾.

En el primer caso se plantea el diagnóstico diferencial con una obstrucción de vías altas. Desde el punto de vista funcional se comporta como una obstrucción variable extratorácica⁽⁵⁴⁾ con afectación al flujo aéreo durante la inspiración y afectándose al asa inspiratoria en la curva flujo volumen⁽⁵³⁾.

Cuando la adducción se produce, tanto en la inspiración, como en la espiración la clínica es sugestiva de asma, y en la curva flujo-volumen también se afecta el asa espiratoria⁽⁵³⁾ como en nuestra paciente. Figura 1.

Clínica

La disnea es de aparición brusca⁽²³⁾. Según los dos mecanismos de adducción, hay dos formas de presentación clínica:

a) Disnea con estridor inspiratorio sugestiva de obstrucción de vías aéreas superiores^(34,44,51).

La clínica más característica es el estridor inspiratorio que plantea el diagnóstico diferencial con la obstrucción de vías aéreas superiores, incluyendo el edema de glotis de la anafilaxia. Este comportamiento ha llevado a practicar traqueotomías⁽³⁰⁾ o intubaciones innecesarias⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. En los cuadros menos severos se

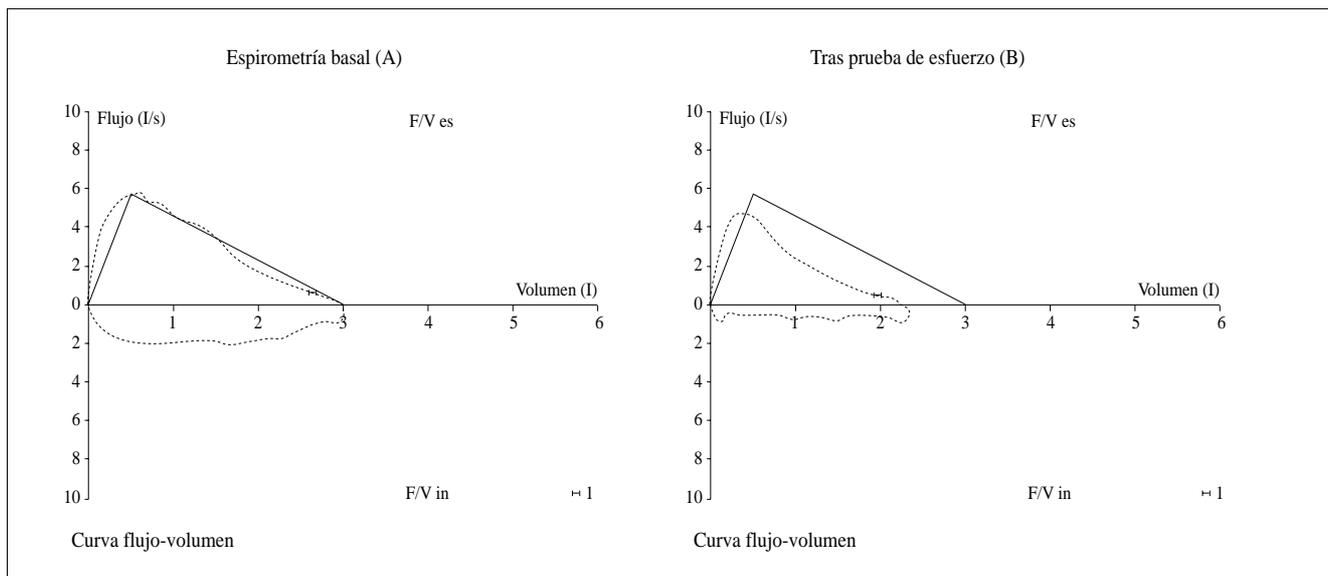


Figura 1. Espirometría basal (A) y tras prueba de esfuerzo (B) en la disfunción de cuerdas vocales. Amputación del asma inspiratoria en B que coincide con estridor inspiratorio.

presenta con dificultad respiratoria y sensación de obstrucción laríngea con estridor inspiratorio audible en la auscultación, más acentuado en la laringe. Es frecuente la disfonía asociada. Estos síntomas son similares a los presentados en la anafilaxia por ejercicio. En estos casos toda maniobra que aumente el flujo aéreo (hiperventilación por ejercicio, inspiración forzada) la presión en la vía aérea se hace más negativa y aumenta el estridor⁽⁵⁴⁾.

b) Disnea con sibilantes inspiratorios y espiratorios sugestivos de asma^(43,45,49,51,52).

Cuando la adducción se mantiene en la inspiración y espiración la clínica simula al asma. En caso de pacientes asmáticos que presentan estos episodios es fácil que se interpreten como reagudizaciones. En este caso hay que dudar del diagnóstico si los síntomas no responden al tratamiento conjunto de broncodilatadores y corticoides sistémicos. En la crisis es útil la valoración de la saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro que de ser normal es muy sugestivo de esta entidad^(23,44,49,50) y que está disminuida en las reagudizaciones severas de asma. En la exploración el hallazgo de sibilantes inspiratorios más audibles en el cuello o en la parte superior del tórax también es sugestivo de la DCV^(23,46). Si se interpreta como una reagudización asmática es posible que se aumente el tratamiento del fondo del asma convirtiendo en un asma refractario al tratamiento con la consiguiente yatrogenia⁽⁴⁹⁾.

Desencadenantes y factores asociados

Todas las maniobras que aumenten el flujo aéreo aumentan el estridor en una obstrucción variable extratorácica y así el ejercicio y episodios de ansiedad que provoquen hiperventilación⁽⁴⁶⁾, son frecuentes desencadenantes de esta entidad.

Cualquiera de los dos tipos de clínica puede ocurrir en relación con el ejercicio físico.

Tabla I Diagnóstico diferencial entre asma de esfuerzo y disfunción de cuerdas vocales

	<i>Asma de esfuerzo</i>	<i>DCV</i>
Riesgo	Atópico	Somatoforme
Inicio	Al parar	Durante ejercicio
Clínica	Poco sintomática	Muy sintomática
Severidad	Leve-moderada	Aparant. severa
Exploración	Broncoespasmo	Estridor/sibilantes insp.
Saturación O ₂	Posible hipoxia	No hipoxia
Diagnóstico	Vems < 15%	FE/FI > 2
Tratamiento	Beta-2 agonistas	No precisa

Hay referencias cada vez más documentadas de este cuadro en competiciones deportivas que son interpretadas como asma de esfuerzo. En la serie de 7 mujeres adolescentes que presentaron disnea los cuadros más severos ocurrieron durante competiciones deportivas, sin que se reprodujeran los síntomas durante los entrenamientos. Los episodios comenzaban y terminaban abruptamente. Cinco tenían un alto rendimiento académico, 3 trastornos depresivos y 2 ansiedad⁽⁴⁸⁾. Más recientemente se ha diagnosticado esta entidad en 7 atletas de élite cuyo diagnóstico inicial fue de asma de esfuerzo.⁽⁴⁷⁾ La disnea es de instauración brusca y aparentemente severa y aparatosa. A diferencia del asma de esfuerzo que es más silente con sensación subjetiva de disnea y excepcionalmente severa⁽¹⁸⁾. Tabla I.

En el caso de aparición de estridor durante el ejercicio plantearía el diagnóstico diferencial con la anafilaxia por ejercicio.

En nuestra experiencia en dos casos se presentó durante sendas competiciones deportivas. En ambos casos se interpretó co-

mo asma de esfuerzo aunque en uno de ellos fue llamativo el estridor inspiratorio.

La duración de los síntomas es variable, desde minutos a varios días⁽⁵¹⁾, incluso se han aportado síntomas más persistentes que han durado meses⁽⁵⁵⁾. Los más característicos son los episodios recurrentes. En los casos desencadenados por el ejercicio suelen durar pocos minutos y ceden bruscamente al interrumpir el ejercicio.

Diagnóstico

Desde el punto de vista funcional el diagnóstico se realiza mediante la comprobación de una obstrucción variable extra-torácica en la curva flujo-volumen durante los períodos sintomáticos⁽⁴⁹⁾. En uno de nuestros casos se reprodujo la clínica tras realizar la prueba de esfuerzo comprobándose una amputación de ambas asas en la curva flujo-volumen a expensas sobre todo del asa inspiratoria con un cociente FE/FI al 50% superior a 2 (Fig. 1).

El hallazgo es una amputación del asa inspiratoria en la curva flujo-volumen. Se utiliza el aumento de la relación entre el flujo espiratorio al 50% de la capacidad vital y el flujo inspiratorio al 50% de la capacidad vital como criterio diagnóstico⁽³⁰⁾. En condiciones normales es de 0,9 y se considera diagnóstico superior a 2⁽⁵⁴⁾.

La confirmación del diagnóstico se realiza mediante una laringoscopia realizada durante un episodio agudo, al visualizar la adducción de la cuerdas vocales durante la inspiración o durante la inspiración y espiración descartando patología orgánica. Es característica la presencia de una hendidura posterior en forma triangular durante la adducción. Debe diferenciarse del laringospasmo que se produce durante la tos o las maniobras de náuseas⁽³⁹⁾.

Tratamiento

Al ser un cuadro funcional, el tratamiento no está bien definido. Hay que tener en cuenta que los síntomas son involuntarios tanto cuando tratamos el cuadro agudo como durante el seguimiento.

En la fase aguda hay que evitar las maniobras que aumenten el flujo aéreo a nivel de la laringe (hiperventilación, llanto) porque aumentarían el grado de obstrucción. Se recomienda el jadeo⁽³⁷⁾. Tratar de disminuir el grado de ansiedad tranquilizando al niño por la benignidad del cuadro es en nuestra experiencia beneficioso. Explicamos que puede producirse por una situación de hiperventilación que es pasajera de forma espontánea, siendo conveniente tranquilizarse para que el cuadro ceda cuanto antes. Esta actitud también debe transmitirse durante el seguimiento. De esta forma al menos en 3 casos de nuestra serie no se repitieron los episodios. Se han aportado beneficios con tratamiento farmacológico, tanto con ansiolíticos, como con sedantes⁽⁵¹⁾.

Como tratamiento de fondo, se recomienda el tratamiento foniátrico para disminuir el tono muscular laríngeo, en él no tenemos experiencia⁽³⁹⁾.

Si los episodios continúan hay que descartar un trastorno del

comportamiento, conflictos familiares o escolares u otras alteraciones psíquicas solicitando la valoración psiquiátrica.

El reconocimiento de este cuadro evitaría las consecuencias de la iatrogenia que ocasiona.

Casuística

En nuestras consultas hemos diagnosticado 5 mujeres adolescentes que debutaron con cuadros interpretados como asma.

El primer caso es una niña con asma severo en tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y teofilina que presentaba episodios bruscos y aparentemente severos de disnea interpretados como asma refractario al tratamiento. En intercrisis llamaba la atención la normalidad de las pruebas funcionales respiratorias. Ante la sospecha de este cuadro se confirmó que la disnea se iniciaba bruscamente con estridor inspiratorio y sensación de obstrucción laríngea. Tras informar de la benignidad orgánica de dicho cuadro en el último año no han vuelto a repetirse dichos episodios y se ha podido disminuir el tratamiento del asma, realizando competiciones deportivas bien toleradas. No se ha solicitado consulta psiquiátrica.

El segundo caso es una niña de 10 años con asma leve y ocasionalmente síntomas sugestivos de asma de esfuerzo, que en una competición deportiva presentó un cuadro de estridor y disnea aparentemente severa que obligó a suspender la competición y ser trasladada a Urgencias. En el trascurso del viaje cedió la disnea bruscamente y la exploración en urgencias fue normal. Como posible estrés se consideró un inminente viaje al extranjero. Se aconsejó jadear en caso de un nuevo episodio y se tranquilizó a la familia. No ha vuelto a presentar más episodios y se mantienen las competiciones deportivas.

El tercer caso es una niña controlada por asma moderado que presentó dos episodios de disnea durante la estancia en el colegio, interpretados como reagudizaciones que obligaron a ser trasladada a Urgencias. En el segundo episodio se comprobó una saturación de oxígeno normal a pesar de la disnea aparentemente importante. Tras la sospecha del cuadro funcional se interpretó como posible desencadenante argumentados conflictos escolares. Se ha perdido el seguimiento.

El cuarto caso es una niña de 13 años que acudió a urgencias remitida por su pediatra por un asma de diagnóstico reciente que no respondía al tratamiento broncodilatador ni a los corticoides sistémicos e inhalados. Presentaba síntomas a diario que eran desencadenados por el ejercicio durante la clase de gimnasia. A la auscultación en urgencias presentaba un estridor inspiratorio más llamativo en la parte superior del tórax. La confirmación del diagnóstico fue al realizar una prueba de esfuerzo durante la cual comenzó con disnea y estridor y se comprobó una amputación del asa inspiratoria con una relación FEM /FIM al 50% de la capacidad vital de 6 (Fig. 1). Se solicitó consulta de psiquiatría que diagnosticó un trastorno somatoforme o de ansiedad. Tras la suspensión del tratamiento del asma la evolución ha sido favorable.

El quinto caso es una niña de 14 años que desde hace dos

años ha sido controlada en nuestras consultas por un aparente asma que se inició a los 12 años. La clínica era sugestiva de asma con respuesta clínica aparente a los broncodilatadores pero necesitando progresivamente dosis mayores de broncodilatadores, sobre todo nocturnas con interferencia frecuente del sueño. Las pruebas de función pulmonar eran normales. En los últimos meses es estudiada por síncope descartándose patología cardiológica y neurológica tras exhaustivos estudios. Más tarde se solicita estudio ORL por hipoacusia. Ante esta situación sospechando una patología funcional se confirma que la niña presenta un depresión con trastornos de ansiedad. Se suspende el tratamiento del asma siendo la evolución respiratoria favorable tras el tratamiento psiquiátrico. Tabla II.

Anafilaxia inducida por ejercicio

Concepto

Cuadro de anafilaxia desencadenada por el ejercicio físico intenso en personas susceptibles.

De descripción reciente⁽⁵⁶⁾, es poco frecuente, pero su diagnóstico es trascendente al ser potencialmente fatal, habiéndose notificado al menos una muerte atribuida a esta entidad⁽⁵⁷⁾.

Epidemiología

Es una causa poco frecuente de anafilaxia. En una de las mayores series de pacientes con anafilaxia de 179 pacientes, en 12 (el 7%) el diagnóstico fue de anafilaxia por ejercicio⁽⁵⁸⁾. En otra serie de 266 pacientes estudiados se identificó una causa en 168 (63%); De estos, la anafilaxia por ejercicio supuso el 19% con mayor frecuencia que la anafilaxia por látex⁽⁵⁹⁾. En niños, recientemente se ha documentado una incidencia del 9% de una serie de 79 niños con anafilaxia⁽⁶⁰⁾.

En relación con el broncoespasmo inducido por ejercicio y la disfunción de cuerdas vocales es la entidad menos frecuente.

Es más frecuente en pacientes atópicos y la mayoría de los casos adultos se han descrito en atletas⁽⁶¹⁾.

Más descrito en adultos, los casos pediátricos ocurren en adolescentes^(60,62).

Patogenia

Considerada una anafilaxia de origen físico, su patogenia es desconocida. Se ha atribuido a una degranulación de mastocitos habiéndose demostrado elevación de triptasa sérica.

Dentro de esta entidad se reconocen al menos tres variantes:

a) La anafilaxia por ejercicio en estado postprandial que ocurre si el ejercicio se desarrolla después de comer cualquier tipo de alimento^(63,64) y ocurre hasta en el 54% de los pacientes en algunas series⁽⁶⁵⁾.

b) La anafilaxia por ejercicio dependiente de la ingestión de un tipo de alimento al que se está sensibilizado. En este caso el ejercicio en sí mismo o la ingestión del alimento en concreto no provoca síntomas, pero la asociación de los dos estímulos provoca el cuadro clínico⁽⁵⁶⁾. Se han descrito con todo tipo de alimentos.

Tabla II Pacientes con DCV: sexo, edad, asma asociado, desencadenantes, diagnóstico inicial

Sexo	Edad	Asma	Atleta	Desencadenantes	Diagnóstico inicial
M	12	Severo	Sí	Competición	Asma no controlado
M	11	Leve	Sí	Competición	Asma de esfuerzo
M	11	Moderado	No	Conflicto escolar	Reagudización
M	13	No	No	Trastorno de ansiedad	Asma refractario
M	14	No	No	Depresión	Asma refractario

c) Anafilaxia por ejercicio en relación con la administración de fármacos como antiinflamatorios no esteroideos⁽⁶⁵⁾.

Clínica

Similar a cualquier otra causa de anafilaxia, se inicia durante la realización de ejercicio físico.

La carrera es el precipitante más frecuente, aunque se ha descrito con el ciclismo, tenis, sky y aeróbic⁽⁶⁶⁾.

Los síntomas iniciales son cansancio, sensación de calor, prurito, eritema y progresiva aparición de habones de gran tamaño con angioedema característico de manos y pies. De continuar el ejercicio aparecen los síntomas respiratorios, siendo característico el angioedema laríngeo que puede evolucionar al shock. Los síntomas pueden persistir de 30 minutos a varias horas. Una transitoria pérdida de conciencia ocurre en una tercera parte de los pacientes, mientras que el estridor ocurre en los 2/3 de los pacientes⁽⁶⁷⁾. También pueden presentar síntomas digestivos: dolor abdominal, vómitos.

Es frecuente que como secuela tardía se presente una cefalea que persista 24-72 horas⁽⁶⁶⁾.

La severidad de los síntomas es muy variable como ocurre en otros tipos de anafilaxia⁽⁶⁸⁾. La mayoría de las veces los síntomas son moderados y pueden resolverse espontáneamente. Es imprescindible reconocer estos cuadros no severos para prevenir el desarrollo de otro episodio potencialmente fatal.

Desencadenantes

Cada vez con más frecuencia se encuentra el antecedente de la ingestión de un alimento al que se está sensibilizado. La primera descripción de este tipo de anafilaxia por ejercicio se describió en 1979 en un paciente en el que se demostró que la anafilaxia ocurría cuando el ejercicio se realizaba tras la ingestión de crustáceos a los que estaba sensibilizado⁽⁵⁶⁾. Cualquier alimento puede estar implicado en esta variedad de anafilaxia por ejercicio dependiente de un alimento específico. En este caso es conveniente estudiar la sensibilización de los alimentos ingeridos previamente al ejercicio para que sean evitados expresamente al menos 4 horas antes del ejercicio⁽⁶⁹⁾. En España se ha publicado un caso de anafilaxia por ejercicio desencadenada por la ingestión de manzana, alimento al que se estaba sensibilizando⁽⁷¹⁾.

Tabla III Diagnóstico diferencial de los síndromes disneicos postejercicio

	<i>Asma de esfuerzo</i>	<i>DCV</i>	<i>Anafilaxia</i>
Urticaria	NO	NO	Si
Inicio	Al cesar ejercicio	Durante	Durante
Clínica	Poco sintomática	Disnea severa aparente	Anafilaxia
Severidad	Leve	NO	Variable
Exploración	Broncoespasmo	Estridor insp	Estridor insp
Diagnóstico	FEV ₁ < 15%	FE/FI 50% CV > 2	Clínico
Tratamiento	Beta-2 agonistas	No precisa	Adrenalina
Pacientes	Atópicos	Alt. somatoformes	atópicos

Se ha descrito también en relación con el estado postprandial independientemente del alimento ingerido⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico. Hay que tener alto índice de sospecha de los síntomas sugestivos de anafilaxia, aunque cuando asistamos al paciente ya no presente los síntomas referidos. Hay que tener en cuenta que la severidad clínica de la anafilaxia es un continuo gradiente desde las formas moderadas que se resuelven espontáneamente hasta las fatales⁽⁷¹⁾.

Cuando los síntomas son dudosos se recomienda una prueba de esfuerzo, aunque su negatividad no descarta el diagnóstico⁽⁶⁶⁾.

Puede ayudar a confirmar el diagnóstico la determinación de triptasa sérica⁽⁷²⁾. Esta enzima mastocitaria se mantiene elevada entre 3 y 6 horas tras el inicio de la anafilaxia.

Está indicado una valoración alergológica para determinar la implicación de algún determinante alergénico alimentario o farmacológico⁽⁶⁹⁾.

El diagnóstico diferencial del cuadro cutáneo (urticaria con ejercicio) plantea el diagnóstico diferencial con la urticaria colinérgica⁽⁶⁶⁾. El cuadro respiratorio plantea el diagnóstico diferencial con la disfunción de cuerdas vocales y el asma de esfuerzo. Tabla III.

Tratamiento

Se debe desaconsejar la realización de ejercicio al menos en solitario. Es recomendable evitar el ejercicio al menos 4-6 horas después de comer, descartando también la posibilidad de otros desencadenantes, como alimentos a los que se está sensibilizado o fármacos.

El reconocimiento precoz de los síntomas es importante para discontinuar inmediatamente el ejercicio.

Se debe instruir al paciente para la administración de adrenalina en caso de que se inicien los síntomas. En este caso sería deseable disponer de jeringas autoinyectables de adrenalina⁽⁶⁷⁾.

Casuística de anafilaxia por ejercicio

En 1998 se publicaron los primeros casos diagnosticados en nuestro Servicio⁽⁷³⁾.

Durante el año 1997 diagnosticamos 3 probables casos de

anafilaxia por ejercicio. En los tres casos la clínica común fue el desarrollo de un enrojecimiento cutáneo generalizado durante la realización de ejercicio físico, los tres casos fueron varones y dos de ellos atópicos.

Caso 1: Niño que a los 5 años, en el mes de abril de 1997, mientras realizaba ejercicio físico presenta un eritema generalizado con prurito y angioedema facial. Se acompaña de vómitos y decaimiento. A los pocos minutos llega a Urgencias constándose un eritema generalizado sin habones con presencia de angioedema de labio y párpados. La T/A es normal. Se administra adrenalina y la evolución es favorable. Durante el seguimiento se diagnostica de rinitis alérgica con sensibilización a pólenes de gramíneas. Durante el año de evolución no se ha repetido el cuadro clínico ni se ha demostrado ninguna otra sensibilización.

Caso 2: Niño de 8 años que durante un partido de pelota presenta una urticaria generalizada con afonía intensa y sensación de obstrucción laríngea. No se constata estridor. Se asocia a dolor abdominal. Al llegar a Urgencias se aprecia la urticaria generalizada y la disfonía sin signos de obstrucción de vías aéreas y la T/A es normal. Se administra adrenalina. No se demuestra ninguna sensibilización. Durante el año y medio de evolución el ejercicio ha sido bien tolerado. Las pruebas de esfuerzo han sido normales.

Caso 3: Niño de 11 años que consulta por un enrojecimiento cutáneo generalizado mientras realiza ejercicio asociado a angioedema facial. Se constata la ingestión de manzana 2 horas antes de iniciar el ejercicio. Durante el seguimiento se demuestra una sensibilización a manzana y se diagnostica de rinitis alérgica a ácaros. La prueba de esfuerzo fue normal. La ingestión de manzana era bien tolerada habitualmente. Se recomendó no asociar la ingestión de manzana con la realización de ejercicio y la evolución a sido favorable tolerando el ejercicio.

Bibliografía

- 1 El deporte en el niño: Ejercicio físico o elemento educativo. J. Aguirre Zabaleta. *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 1998; **32**:33-38.
- 2 Argov Z, De Stefano N, Taivassalo T, Chen J, Karpati G, Arnold DL. Abnormal oxidative metabolism in exercise intolerance of undetermined origin. *Neuromuscul Disord* 1997; **7**:99-104.
- 3 McFadden ER, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *NE J Med* 1994
- 4 Lee TH, Anderson SD. Heterogeneity of mechanisms in exercised-induced asthma. *Thorax* 1985; **40**:481-487.
- 5 Pedersen S. What are the goals of treating pediatric asthma?. *Pediatr Pulmonol* 1997; (suppl **15**):22-26.
- 6 Sano F, Sole D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy* 1998; **9**:181-185.
- 7 Waalkens HJ, Van Essen-Zandriet EE, Garritsen J, Duivermann EJ, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid on exercise-induced asthma in children. *Eur Respir J* 1993; **6**:625-626.
- 8 Carlsen KH, Engh G, Schroder E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to methacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998; **92**:308-315.
- 9 Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise indu-

- ced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med* 1998; **32**:125-129.
- 10 Brutsche M, Britschgi D, Dayer E, Tschopp JM. Exercise-induced bronchospasms in relation to seasonal and perennial specific Ig E in young adults. *Allergy* 1995; **50**:905-909. y especialmente en la rinitis alérgica.
 - 11 Bransford RP, McNutt GM, Fink JN. Exercise-induced asthma in adolescent gym class population. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; **95**:272-274.
 - 12 Larsson K, Ohlson P, Larsson L, Rydström P, Ulriksen. High prevalence of asthma in cross country skiers. *Br Med J* 1993; **307**:1326-1329.
 - 13 Mannix E,T, Farber MO, Palange P, Glassetti P, Manfredi F. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996; **109**:312-315.
 - 14 Kukafka DS, Land DM, Porter S, Roger J, Ciccolella D, Polansky M, D'Alonzo GE. Exercise-induced bronchoespasm in high school athletes via a free running test: incidence and epidemiology. *Chest* 1998; **114**:1613-1622.
 - 15 Warren JB, Jennings SJ, Clark TJH. Effect of adrenergic and vagal blockade on the normal human airway response to exercise. *Clin Sci* 1984; **66**:78-85.
 - 16 Virant FS. Exercise-induced bronchospasm: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Med Sci Sports Exerc* 1992; **24**:851-855.
 - 17 Beck KC. Control of airway function during and after exercise in asthmatics. *Med Sci Sports Exerc* 1999; **31**(1 suppl):S4-S11.
 - 18 Cypcar D, Lemanske F. Asthma and exercise. *Clin chest Med* 1994; **15**:351-367.
 - 19 Clough JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1991; **66**:579-583.
 - 20 Storms WW. Exercise-induced asthma: diagnosis and treatment for the recreational or elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 1999; **31**(1suppl):S33-S38.
 - 21 NHLBI Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 1997. NIH Publication N°97-4051ª.
 - 22 Liñán Cortés S. Test de ejercicio. En I Curso sobre función pulmonar en el niño. Madrid: Ediciones Ergon; 1997.
 - 23 Voter KZ, McBride JT. Pulmonary function testing in childhood asthma. *Immunol and Allergy Clin of North Am* 1998; **18**:133-147.
 - 24 Kyle JM, Walter RB, Hanshaw SL, Leaman JR, Frobese JK. Exercise induced bronchoespasm in the young athlete: guidelines for routine screening and initial management. *Med Sci Sportser* 1992; **24**:856-859.
 - 25 Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A. Exercise testing revisited. The response to exercise in normal and atopic children. *Chest* 1994; **105**:1127-1132.
 - 26 Carlsen KH. Exercise induced asthma in children and adolescents and the relationship to sports. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; **9**:173-180.
 - 27 MacAuley D. New dimensions in pulmonary research. *Med Sci Sports Exerc* 1999M; **31**(1 Suppl):S1-S3.
 - 28 Nixon PA. Role of exercise in the evaluation and management of pulmonary disease in children and youth. *Med Sci Sports Exerc* 1996; **28**:414-420.
 - 29 Woolley M, Anderson SQ, Quigley BM. Duration of protective effect of terbutalina sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 1990; **97**:39-45.
 - 30 Newman KB, Mason UG, Schmalig KB Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:1382-1386.
 - 31 Maschka DA, Bauman NM, McCray PB, Hoffman HT, Karnell MP, Smith RJ. A classification scheme for paradoxical vocal cord motion. *Laryngoscope* 1997; **107**:1429-1435.
 - 32 Gordon GH, Bernstein MJ. Psychiatric mimics of allergic airways disease. *Immunol and Allergy Clin of North Am* 1996; **16**:199-214.
 - 33 Fritz GK, Fritsch S, Hagino O. Somatoform disorders in children and adolescents: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; **36**:1329-1338.
 - 34 Koppersmith R, Rosen DS, Wiatrak BJ, Functional stridor in adolescents. *J Adolesc Health* 1993; **14**:166-171.
 - 35 Geist R, Tallett SE. Diagnosis and management of psychogenic stridor caused by a conversion disorder. *Pediatrics* 1990; **86**:315-317.
 - 36 Sim TC, McClean SP, Lee JL. Functional laryngeal obstruction: A somatization disorder. *Am J Med* 1990; **88**:293-295.
 - 37 Martin RJ, Blager FC, Gay ML, Wood RP. Paradoxical vocal cord motion in presumed asthmatics. *Semin Respir Med* 1987; **8**:332-337.
 - 38 Milgrom H, Wood RP, Ingram D. Respiratory conditions that mimic asthma. *Immunol and Allergy Clin of North Am* 1998; **18**:113-1323.
 - 39 Wood RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **98**:481-485.
 - 40 Winbery SL, Lieberman PL. Anaphylaxis. *Immunol and Allergy Clin of North Am* 1995; **15**:447-475.
 - 41 Brugman SM, Howell JH, Rosenberg DM, Blager FB, Lack G. The spectrum of pediatric vocal cord dysfunction. *Am J of Respir Crit Care Med* 1994; **149**:A353.
 - 42 Newman KB, Dubestart SN: Vocal cord dysfunction: Masquerader of asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; **15**:161-167.
 - 43 Wolfe JM, Meth BM. Vocal cord dysfunction mimicking a severe asthma attack. *J Emerg Med* 1999; **17**:39-41.
 - 44 Dinulos JG, Karas DE, Carey JP, Del beccaro MA. Paradoxical vocal cord motion presenting as acute stridor. *Ann Emerg Med* 1997; **29**:815.
 - 45 Murray DM, Lawler PG. All that wheezes is not asthma. Paradoxical vocal cord movement presenting as severe acute asthma requiring ventilatory support. *Anaesthesia* 1998; **53**:1006-1011.
 - 46 Kayani S, Shannon D. Vocal cord dysfunction associated with exercise in adolescent girls. *Chest* 1998; **113**:540-542.
 - 47 McFadden ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**:942-947.
 - 48 Landwehr LP, Wood RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction mimicking exercise-induced bronchospasm in adolescents. *Pediatrics* 1996; **98**:971-974.
 - 49 Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF: Vocal cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983; **308**:1566-1570.
 - 50 Tajchman UW, Gittermen B. Vocal cord dysfunction associated with sexual abuse. *Clin Pediatrics* 1996 febrero.
 - 51 Niggeman B, Paul K, Keitzer R, Wahn U. Vocal cord dysfunction in three children-misdiagnosis of bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; **9**:97-100.
 - 52 Mobeireek A, Alhamad A, Al-Subaei A, Alzeer A. Psychogenic vocal cord dysfunction simulating bronchial asthma. *Eur Respir J* 1995; **8**:1879-1981.
 - 53 Goldmann J, Muers M. Vocal cord dysfunction and wheezing. *Thorax* 1991; **46**:401-404.
 - 54 Kryger M, Bode F, Antic R, Anthonisen N. Diagnosis of obstruction of the upper and central airways. *The Am J of Med* 1976; **61**:85-93.

- 55 Warburton CJ, Niven RM, Higgins BG, Pickering CA. Functional upper airways obstruction: two patients with persistent symptoms. *Thorax* 1996; **51**:965-966.
- 56 Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; **63**:433-434.
- 57 Ausdenmoore RW. Fatality in a teenager secondary to exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1991; **5**:21-24.
- 58 Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: A 3-year survey. *Mato Clin Proc* 1994; **69**:16-23.
- 59 Kemp FS, Lockett RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Inter Med* 1995; 1749-1754.
- 60 Novembre E, Cianferoni A, Caffarelli C. Anaphylaxis in children. *Pediatrics* 1998; **101**(6 pt1):853.
- 61 Tilles S, Schocket A, Milgrom H. Exercise-induced anaphylaxis related to specific foods. *J Pediatr* 1995; **127**:587-589.
- 62 Sheffer AL, Tong AKF, Murphy GF, Lewis RA, McFadden ER, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 1985; **75**:479-484.
- 63 Novey HS, Fairshier RD, Salness K, Simon RA., Cura JG. Postprandial exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; **71**:311-316.
- 64 Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; **71**:407-411.
- 65 Lewis J, Lieberman P, Treadwell G. Exercise-induced urticaria, angioedema, and anaphylactoid episodes. *J Allergy Clin Immunol* 1981; **68**:432.
- 66 Volcheck G, Li JT. Exercise-induced urticaria and anaphylaxis. *Mayo Clin Proc* 1997; **72**:140-147.
- 67 Nicklas. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **101**:S523-S524.
- 68 Bochner BS, Lichtentein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; **324**:1785-1790.
- 69 Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Quarantino D, Papa G, Palmieri V, Zeppilli P, Venuti A. Diagnostic work-up for food dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; **50**:817-824.
- 70 Añibañó B, Domínguez C, Diaz JM, Martín MF, García MC, Boyano MT, Ojeda JA: Apple-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 1994; **49**:481-482.
- 71 Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin and Exper Allergy* 1996; **26**:1364-1370.
- 72 Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; **83**:1551-1555.