

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LX

15 DE FEBRERO DE 1956

NUMERO 3

REVISIONES DE CONJUNTO

ANALISIS ETIOLOGICO DEL ASMA BRONQUIAL PRIMARIO (*)

C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Clinica Médica e Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas de la Universidad de Madrid.

Es para mi motivo de honor y satisfacción hablar en esta Reunión ante un auditorio tan respetado y admirado por mí y al lado de colegas tan destacados. Nos encontramos aquí personas interesadas en los intrincados problemas de las enfermedades alérgicas, y en especial del asma bronquial, a cuyo estudio muchos llevamos ya más de treinta años de perseverante dedicación. Para todos nosotros, amigos personales o a distancia, ofrécese una ocasión excepcional de contrastar nuestra experiencia y puntos de vista personales. En tal ocasión me ha parecido más adecuado que presentar un aspecto parcial estudiado por nosotros, tratar una cuestión más amplia y general, de interés más conceptual. He elegido por eso hacer un análisis etiopatológico del asma primario, basado en nuestra personal estadística, y visando como consecuencia a delimitar el concepto del asma, la naturaleza de la enfermedad y sus relaciones con la alergia, así como la significación de las sensibilizaciones.

Conviene decir alguna palabra de introducción sobre esa estadística que nos sirve de base. Cuando hace veinticinco años publiqué mi libro de *Asma y otras enfermedades alérgicas*¹, llevaba varios años de estudio de estas enfermedades, principalmente en el sentido de los sensibilizantes, en unión de varios colaboradores². Una gran parte de nuestro archivo anterior a 1937 se perdió durante nuestra guerra civil, y la revisión de nuestros casos solamente ha podido hacerse desde 1940-1955. En estos quince últimos años hemos recogido un total de 7.628 casos de asma bronquial primario. Un activo y numeroso conjunto de colaboradores, el disponer

de Servicios de clínica y policlínica especiales y de un Instituto con secciones de Fisiopatología respiratoria y de Inmunología y Alergia, nos ha permitido hacer un estudio detallado de los varios aspectos de la enfermedad, objeto de sucesivas publicaciones³. Es inútil decir que entre estas exploraciones el estudio de las sensibilizaciones por pruebas cutáneas e investigación de anticuerpos ha ocupado un lugar preeminente. Disconformes en varios aspectos nuestras observaciones con las de otros, hemos pensado en tiempos si el asma en España tendría caracteres diferentes; pero en mis viajes y contactos con otros colegas y amigos de Europa y América, así como por el intercambio de colaboradores con otros estudiosos de la cuestión, nos han convencido de que salvo pequeñas diferencias de raíz local, pero inesenciales a nuestro objeto, no hay ninguna diversidad en los factores etiopatológicos en otros países con respecto al nuestro. Este gran material, aparte del estudio clínico, dando una importancia fundamental a la anamnesis personal y detallada, se ha investigado siempre con cutí- o intradermorreacciones con extractos de polen, productos dérmicos de animales, polvos domésticos, material de la cama (plumas, lana, rellenos vegetales, miraguano), hongos y bacterias; en cada caso se han probado otros alergenos especiales sugeridos por la anamnesis, polvos de la misma casa o del relleno de los muebles, alergenos profesionales, insectos, etc. Las reacciones de alimentos fueron estudiadas al principio sistemáticamente, pero en los últimos años no entran en la exploración de rutina porque estamos convencidos de su escaso valor. En casos en que puede sospecharse una sensibilización alimenticia y en aquello en que la causa desencadenante no apareció clara, se utilizaron otros métodos de demostración como el test leucopénico de VAUGHAN⁴, las dietas de eliminación de ROWE⁵, el método de toma del pulso basal según COCA⁶, el método de RINKEL⁷ y principalmente la reacción con antígeno absorbido en colodion en la forma modificada por nosotros⁸. Esta reacción de microprecipitininas también se ha hecho con antígenos de polvo o de hongos en enfermos sospechosos con cutirreac-

(*) Conferencia de Honor en el I Congreso Internacional de Alergia. Rio de Janeiro, noviembre 1955.

ción negativa. Contamos por último en la actualidad con una cámara hermética, de provocación, en la que estando el enfermo podemos aerosolizar alergenos para confirmar o encontrar sensibilizaciones.

Utilizando esta técnica y estos medios sobre el total de 7.628 asmáticos, hemos encontrado un 24,1 por 100 de casos en los que se puede demostrar una auténtica sensibilización desencadenante. La revisión sucesiva de nuestros casos (de 1940-1948, 27,3 por 100; 1948-1952, 17,9 por 100; 1952-1955, 28,0 por 100) ha diferido poco. En suma, podemos decir que el hallazgo de uno o varios alergenos responsables con evidencia se ha hecho en la 1/4 parte de los casos. Como es una cifra más baja que la de algunos autores (RACKEMANN, por ejemplo⁹), aunque similar a la de otros (HARLEY¹⁰ y WILLIAMS¹¹), se podría pensar que hubiéramos incluido como asmáticos enfermos respiratorios orgánicos con síntomas asmoides. Todo el que tiene experiencia clínica en esta cuestión sabe lo difícil que es distinguir entre un asma primario y una reacción asmática de base orgánica en muchos casos. No obstante, mi cualidad de internista me ha hecho ser más bien severo en segregar los casos fuera del asma primario. Nosotros sepáramos ante todo los enfermos respiratorios con disnea que solamente tenga un parecido superficial con el asma. Fuera de éstos, queda el conjunto de enfermos con asma primario o sintomático en los que hay una cosa de común, que es la "reacción asmática". Esta R. A. ha sido definida o caracterizada por nosotros de esta manera: Es una disnea de carácter paroxístico en forma de crisis breves o accesos prolongados con oscilaciones de intensidad, en la cual el tórax aparece insuflado con cierta rigidez, elevación de la posición media y la respiración difícil, prolongada y sonora. Espirográficamente hay un descenso del T. C. V. (timed vital capacity) y la M. B. C., siendo lento e incompleto el final de la inspiración. La ventilación es desigual y el N del aire alveolar está elevado en su virtud. La R. A. es reversible por la acción de drogas de acción inmediata tales como la adrenalina y eufilina o de acción más lenta como ACTH, cortisona, etc.

Ahora bien, la R. A. puede inscribirse como un síntoma más en el seno de una afección orgánica, circulatoria (estenosis mitral, hipertensión con hipostolia izquierda) y respiratoria, desde la bronquitis, fibrosis o enfisema hasta el cuerpo extraño, el cáncer bronquial o la linfangitis carcinomatosa. En tales casos, la R. A. es considerada como un síntoma. Solamente cuando ésta es el síntoma dominante y la exploración no revela ningún proceso orgánico que no pueda ser la consecuencia del asma en su evolución ulterior, el caso es considerado de asma primario. En este asma primario es en el que nosotros encontramos esa proporción de alergenos demostrables. Este hecho puede ser interpretado de diversos modos.

WALKER¹² clasificó los casos de asma en intrínsecos y extrínsecos, terminología que ha sido ulteriormente aceptada por otros. Si éste corresponde al asma con influencia principal de alergenos, aquél comprende casos en que aquélla no es demostrable, asma infeccioso, reflejo y de etiología oscura, pero confundiéndose con asma propiamente dicho, enfermos orgánicos. Con R. R. RACKEMANN⁹ ha aceptado también esta división COHEN¹³, cuyos puntos de vista compartimos en parte, quien considera propio del asma intrínseco la aparición después de

los cuarenta años, la ausencia de antecedentes alérgicos, la coexistencia frecuente con procesos orgánicos y la evolución progresiva. Ambos tipos podrían combinarse y en el asma intrínseco pueden hacerse sensibilizaciones secundarias, así como el extrínseco puede evolucionar ulteriormente en un sentido orgánico, que equivale al antiguo concepto del "asma inveterado". La mayor parte de los casos así considerados, serían en mi opinión asmas puramente sintomáticas, lo cual no es equivalente a la separación de un grupo numeroso de asmas sin alergeno demostrable dentro del asma primario. Tampoco podemos compartir el punto de vista extremo representado por WALDBOTT¹⁴, que considera que aun en los casos con factores intrínsecos se pueden demostrar sensibilizaciones. Nuestra experiencia difiere abiertamente de esto, a menos que se acepten como probatorias las simples positividades de las reacciones cutáneas. Para nosotros una cutirreacción de positividad dudosa no tiene valor si no es congruente con la anamnesis, a menos que se compruebe con el P. K. o las pruebas de provocación.

También puede explicarse este resultado porque no conocemos todos los alergenos posibles y pensar que con el tiempo muchos de estos casos negativos serán positivos con otros que *ulteriormente se descubran*. Esto es, naturalmente, posible, pero no es probable que lo sea en la gran extensión que se requeriría para explicar ese 75 por 100 de casos negativos. Antes de conocer los alergenos del polvo de la casa se sabía que había un asma ligado a la vivienda, y antes de conocerse la importancia de los hongos se conocía el influjo estacional y del terreno sobre el asma. En cambio, en la historia de estos enfermos no se puede descubrir un condicionamiento externo fundamental en el cual apoyar la influencia de un alergeno desconocido. También podría subrayarse que en muchos casos de *auténtica sensibilización* las *reacciones pueden ser negativas*; esto ocurre con menor frecuencia en el asma de polen y más a menudo en el de polvo u hongos, pero nosotros intuimos su naturaleza alérgica ya por la anamnesis, y a veces se confirma con la reacción de microprecipitininas o las pruebas de provocación. Hay una forma de influencia alérgica con cutirreacciones negativas e influencias múltiples y variables, principalmente alimenticias, que corresponde a lo que hemos considerado como "asma complejo", y a lo que COCA⁶ ha llamado aérgia no-reaginica. No obstante, considero necesaria una precaución atenta para no valorar como efecto específico por sensibilización lo que puede ser solamente una reacción psicógena o un reflejo condicionado; no se puede olvidar en ningún momento la personalidad psíquica peculiar de estos enfermos, y el estudio psicoanalítico confirma frecuentemente la existencia de complejos que pueden proyectarse sobre determinados alimentos o condiciones externas.

Otra posible actitud es considerar que todos estos casos sin alergenos nocivos son asmas infecciosos. COOKE¹⁵ ha sido uno de los autores que más han defendido la existencia de un asma infeccioso que considera igualmente alérgico, utilizando argumentos convincentes. Nosotros hemos sostenido un punto de vista similar: la frecuencia de la herencia y de la asociación con otras enfermedades alérgicas es similar en este tipo de asma que en el que se desencadena por sensibilizantes. Asimismo otros caracteres, como la eosinofilia, la labilidad vegeta-

tiva, son comunes. En ambos tipos de asma se pueden encontrar las mismas peculiaridades de reacción psico-física de la personalidad. Actualmente tenemos otro argumento en pro de la identidad radical de ambos grupos de asma en la acción sobre el cuadro clínico de ACTH, cortisona, dehidrocortisona y mostaza nitrogenada. Además, clínicamente pueden revelarse en igual forma en uno y otro influencias facilitantes y de remisión. El papel del hipertiroidismo, puesto de relieve por WIDAL y colaboradores, acentuando el asma, que puede desaparecer después de suprimida la hiperfunción tiroidea aunque el sujeto no haya variado de ambiente, alimentación, etc., es indudable. Hace unos años, nosotros¹⁶ publicamos un conjunto de observaciones en las que circunstancias intercurrentes habían hecho desaparecer totalmente la sintomatología asmática; entre ellas destacan el hipotiroidismo, la nefrosis, la ictericia y la fiebre⁴. Casualmente son los mismos procesos que HENCH¹⁷ ulteriormente señaló para la artritis reumatoide, demostrativos de su "reversibilidad potencial". La identidad de personalidad reactiva, masa genotípica, influencia farmacológica y reversibilidad potencial, independientemente de la persistencia del contacto con los alergenos o de la persistencia de la infección, son hechos que a mi juicio apoyan sin duda la identidad de fondo de ambos grupos; esto nos permite concluir que todo asma primario, no sintomático, tiene una base radical equivalente.

Pero inmediatamente surge la cuestión de si son alérgicos solamente en el sentido etimológico o también en el inmunológico. Es decir, si aceptamos que es alergia la manera anómala de reaccionar o si solamente puede considerarse como tal la disreacción revelada por la reacción antígeno-anticuerpo. En el primer caso, si todo asma primario es alérgico, puede ser alergénico o no; en el segundo, lo que hay que discutir es si efectivamente ese gran grupo de asma sin alergenos demostrables es infeccioso y si las bacterias actúan como alergenos o se trata de una disreacción no propiamente alérgica. En gran parte se trata de una cuestión de terminología, por la que no me intereso especialmente sino hasta donde pueda entrañar una posición conceptual. No basta, en efecto, que se hayan podido producir fenómenos anafilácticos con las nucleoproteínas bacterianas para suponer que la infección y la alergia bacteriana son el factor etiológico primario de este grupo de asmas. Todos esos factores comunes de disreacción, independientemente de las sensibilizaciones, indican que anteriormente a ellas existe una peculiaridad reactiva en cuyo seno las sensibilizantes pueden hacerse, pero que éstas no constituyen el único ni el más frecuente mecanismo de realización del asma. En los últimos años hemos podido disponer y hacer experiencia los médicos de dos grupos de drogas activas: los antibióticos, de una parte, y la terapéutica que llamamos de la "disreacción" (cortisona y similares, ACTH, mostaza nitrogenada), de otra. Con los antibióticos hemos podido mejorar mucho a los asmas crónicos, disminuyendo la frecuencia de los catarros y la activación infecciosa del cuadro clínico, pero no hemos podido hacer desaparecer el asma. Con cortisona y similares, en cambio, nos ha sido posible atenuar y hacer desaparecer, durante la terapéutica, el asma, independientemente de su etiología y de la presencia o no de los alergenos específicos. Y no solamente el asma, sino las acentuaciones infecciosas intercu-

rrentes en los enfermos con tratamiento persistente.

Todo lo anterior nos hace pensar que el individuo alérgico es como una variante de la especie, con un conjunto de peculiaridades reaccionales, entre las cuales está la facilidad para sensibilizarse, y sobre la cual el asma y otras enfermedades alérgicas pueden realizarse, sea en virtud de sensibilizaciones de la infección o de otros factores de índole diversa. Un equilibrio adecuado de factores de inhibición y de facilitación puede mantener en estado potencial, sin realizarse, la disposición constitucional (estado alérgico equilibrado según VAUGHAN⁴), así como una rotura del mismo puede desencadenar la situación sobre la cual alergenos, infección, factores psíquicos, físicos o meteorológicos, o procesos orgánicos pueden actuar como desencadenantes de la R. A. Es todavía oscuro el mecanismo íntimo por el cual la disposición constitucional determina la fácil sensibilización y su persistencia; actualmente sabemos que en el sujeto alérgico los anticuerpos duran más en la sangre, pero esta cuestión requiere ulteriores investigaciones. Actualmente se piensa que las mutaciones en los seres vivos se deben a combinaciones fermentativas distintas en los mutantes, verdadero estado disenzimático, y cabe pensar que las enfermedades constitucionales sean disfermencias, como es el caso probado para ciertos errores metabólicos congénitos. ALBUS¹⁸ arrojó una hipótesis semejante también. Hasta el presente no ha podido ser demostrado nada seguro en este sentido; el hallazgo interesante de SERAFFINI¹⁹ de una menor destrucción de la histamina no ha podido ser comprobado por nosotros.

BERGER²⁰ también se ha planteado una cuestión similar a la que nosotros presentamos. Para él todos los asmas primarios tienen algo esencial, profundo, de común, que se prueba en la herencia y en la identidad anatómica y fisiopatológica, así como farmacológica. No obstante, una parte de los casos se realizan por un mecanismo de sensibilización y otros no. Por su identidad pueden llamarse todos alérgicos si no se exige el mecanismo antígeno-anticuerpo, o hay que inventar otra palabra para designar esa particularidad de fondo que nosotros hemos llamado "disreacción". El dice que las enfermedades de este grupo pueden considerarse como facultativamente condicionadas por la alergia; pero si similares resultados pueden obtenerse dentro y fuera de la alergia en el sentido estricto, en ello iría implícito el valor puramente adjetivo, no esencial, del mecanismo antígeno-anticuerpo en la patogénesis de los estados disreactivos.

Si aceptáramos, como lo hemos hecho en tiempos anteriores, que los asmas no alergénicos son infecciosos y que las bacterias actúan como alergenos, sensibilizando sus productos de lisis o neoantígenos liberados por su acción sobre los tejidos, la cuestión quedaría zanjada diciendo que la alergia es siempre el resultado de una sensibilización, sea a alergenos externos sea a alergenos internos. El peligro de aceptar conclusiones no probadas por ser más cómodas que acaratorias, está en inhibir el progreso en otras direcciones. La infección juega un importantísimo papel en la evolución del asma no solamente en los casos sin alergenos demostrados, sino también en los que tienen claras sensibilizaciones; acerca de esto no me parece que pueda haber dudas. Pero así como puede activar un asma, por ejemplo, de polvo, y no es el factor principal,

¿no puede ser igualmente secundario el papel jugado por la infección bacteriana en el grupo sin alergenos y no ser por tanto la infección el factor fundamental? Nosotros hemos aislado las nucleoproteínas y los polisacáridos de las bacterias respiratorias; las intradermorreacciones²¹ son igualmente positivas en concentraciones hasta el 1 : 1.000 en los normales que en los diferentes tipos de asma. Si se prueban diluciones sucesivas como se hace con la tuberculina, se ve que el dintel de la positividad es más bajo en los asmáticos y parece que lo es más dentro del grupo que llamamos asma infeccioso. En algunos enfermos el tratamiento con el polisacárido que actualmente empleamos produce reactivaciones del cuadro. Con las vacunas bacterianas, varios autores hemos visto a veces producirse un accidente agudo, infiltrado febril, en los asmáticos. No veo inconveniente en que siga llamándose asma bacteriano o infeccioso a ese gran grupo de asma sin influencia de exoalergenos, siempre que se haga condicionalmente y por el momento, pero sin asumir que la sensibilización bacteriana es la causa de todo. La situación es la misma que la que tenemos que guardar con respecto a otra enfermedad, la artritis reumatoide, afección que parece tan lejana al asma, pero de notable similaridad en varios aspectos.

En suma, yo considero conveniente aceptar el concepto etimológico de la alergia humana como "disreacción cuanti- y cualitativa", con cierta frecuencia realizada por un mecanismo antígeno-anticuerpo; pero no me parece esencial ese aspecto, y puede seguirse, si se quiere, limitando la alergia a la disreacción realizada por una sensibilización específica a alergenos. Lo que si me parece esencial es reconocer que en estas llamadas enfermedades alérgicas lo primario y radical es una peculiaridad reactiva de base genotípica sobre la cual diversos factores pueden realizar la enfermedad. Una de las peculiaridades del individuo disreactivo es la facilidad para sensibilizarse y mantener una sensibilización a pesar de la reiteración de los choques; esta sensibilización puede constituir el más visible mecanismo de desencadenamiento de los paroxismos. Pero no es indispensable; sin él, la enfermedad también se realiza y en los enfermos en que se demuestran sensibilizaciones puede el fenómeno clínico hacerse independiente de las mismas; presentarse en su ausencia o desaparecer, aunque el contacto con el alergeno persista cuando otros factores hacen cambiar la disreacción.

Con esto yo no niego la importancia de la exploración y estudio de los factores sensibilizantes, cuyo estudio ha sido una de las ilusiones de mi trabajo y a cuyo mejor conocimiento he ido asistiendo y modestamente he colaborado en más de treinta años. Creo que su exploración es uno de los aspectos más importantes en el estudio del enfermo asmático. Pero me parece que es necesario subrayar que eso no es todo, y en el momento actual no es ya tampoco lo más importante para nuestro progreso. Recuerdo a HURST²², él mismo asmático, diciendo que se ha logrado siempre un éxito en el 80

por 100 de los asmáticos, tanto cuando se les trataba con yodo, como con desensibilizantes, como en cámara libre de alergenos; él se lamentaba de haber seguido tratándose en la ortodoxia de cada momento y haber quedado siempre en el 20 por 100 restante. Pienso que nuestros esfuerzos futuros deben dirigirse a conocer mejor el mecanismo de ese nódulo disreactivo que está por encima de la eventualidad de uno u otro mecanismo desencadenante. Es posible que la base genotípica sea persistente, pero creo que nuestros esfuerzos terapéuticos no deben limitarse forzosamente a la supresión o hipersensibilización a los desencadenantes, sino dirigirse a influir sobre la constelación de inhibidores y facilitantes de la disreacción, por lo menos para mantener la tendencia en un estado potencial. Mi buen amigo el doctor RUIZ MORENO²³, aunque disintiendo de mis puntos de vista, ha sugerido que esta cuestión debe tratarse en alguno de nuestros Congresos. Yo también lo creo, y como presidente del próximo Congreso Internacional de Medicina Interna, que se celebrará en Madrid en septiembre de 1956, he propuesto el tema del asma bronquial para facilitar una ocasión de que alergólogos y clínicos internistas discutan las diversas facetas del problema. Acaso dentro del presente Congreso podriamos reunirnos en sesión informal los interesados en discutir la cuestión o sugerir este tema de discusión para nuestro Congreso futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—El asma y otras enfermedades alérgicas. Madrid, 1932.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Rev. Gral. de Med. y Cir., 1, 42, 1924.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y B. SÁNCHEZ CUENCA.—Siglo Méd., 7, 12, 1929.
4. JIMÉNEZ DÍAZ, C., B. SÁNCHEZ CUENCA y J. PUIG.—Varios en An. Clin. (tomas I y IV), 1927-1932.
5. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Algunos problemas de la Patología interna. Madrid, 1944 (tomo I) y Madrid, 1953 (volumen II). El asma en España. Madrid.
6. VAUGHAN, W. T. y J. H. BLACK.—Practice of Allergy. Ed. Mosby, 1948.
7. ROWE, A. H.—Clinical Allergy. Ed. Ballière Tyndall, 1937.
8. COCA, A. F.—Familial non-reaginic allergy. Ed. Thomas, 1945.
9. RINKEL, H. J., T. G. RANDOLPH y M. ZELLER.—Food Allergy. Ed. Thomas, 1951.
10. ARJONA, E., C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. M. SEGOVIA y A. ORTEGA.—Act. Allergol., 7, 215, 1954.
11. RACKEMANN, F. M.—Clinical Allergy. Ed. MacMillan, 1931.
12. HARLEY, D.—En KALLOS, Fortschritte der Allergie, 3, 276, 1952. Ed. Karger.
13. WILLIAMS, E. O. y WILLIAMS, G. E. O.—Brit. Med. J., 2, 897, 1949.
14. WALKER, I. C.—Bost. Med. and Surg. J., 179, 288, 1918.
15. COHEN, M. B.—Ann. Int. Med., 20, 590, 1944.
16. RACKEMANN, F. M.—Clinical Allergy. Ed. MacMillan, 1931.
17. JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., H. CASTRO y J. M. ALBA.—Rev. Clin. Esp., 15, 97, 1944.
18. HENCH, P. S.—Ann. Rheum. Dis., 8, 90, 1949.
19. ALBUS, N.—Zeit. f. d. Ges. Exp. Med., 108, 392, 1940.
20. SERAFFINI, U.—J. Allergy, 19, 256, 1948.
21. JIMÉNEZ DÍAZ, C., J. M. SEGOVIA, A. ORTEGA y E. ARTEAGA.—Bull. Inst. Med. Res. Univ. Madrid, 4, 215, 1951.
22. HURST, A. F.—Brit. Med. J., 1, 403, 1943.
23. RUIZ MORENO, G.—Rev. Iberoameric. Alergol., 1, 2, 1953.