

tizität durch Zerstörung oder Oedeme und der Hypertonus der Einatmung die entscheidende Rolle zu spielen.

RÉSUMÉ

Dans une étude des facteurs de ventilation dans l'asthme et dans l'emphysème bronchogène, que des investigations antérieures complètent, les auteurs concluent que la détermination de C. V., M. C. R. et % C. V. offrent un grand intérêt dans l'examen fonctionnel dans l'asthme et emphysème. Les principaux troubles sont le retard dans la vitesse de l'expiration et l'inégalité de ventilation par secteurs. L'obstruction bronchiale, la diminution de l'élasticité par destruction ou par oedème, l'hypertonus inspiratoire semblent être les facteurs producteurs de cette perturbation de la fonction ventilatrice.

SOBRE EL TRATAMIENTO DEL ASMA INFECCIOSO CON FRACCIONES PURAS DE BACTERIAS

C. JIMÉNEZ DÍAZ, A. ORTEGA y J. M. ALÉS.

Laboratorios de Inmunología y Alergia y Sección Clínica de Enfermedades Alérgicas del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas. Madrid.

No nos proponemos en este trabajo discutir la cuestión de si existe o no un asma infeccioso, que hemos tratado de modo amplio recientemente¹ y ². Pero aun los que se manifiestan escépticos sobre un asma alérgico sin influencias alérgicas esenciales, y determinado por la alergia bacteriana, sobre la base de una disposición individual disreactiva, reconocen el papel importante jugado por la infección en la persistencia, recidiva y complicaciones evolutivas ulteriores del asma crónico. Por eso es natural que se haya utilizado constantemente el tratamiento con vacunas en los asmáticos en que las reacciones y la anamnesis no daban lugar a esperar un buen resultado del tratamiento desensibilizante con determinados extractos de alergenos específicos.

Siempre hemos pensado que tratar sistemáticamente y de modo exclusivo el asma con vacunas es condenable; en cada caso de asma deben individualizarse los factores de influencia y ser atendidos cada uno y todos ellos en forma debida³. No obstante, puede calcularse que cerca del 80 por 100 de los casos reclaman un tratamiento antibacteriano. Antes de la época de los antibióticos y de las sulfas, éste se limitaba a la vacunoterapia. Durante unos treinta

años nosotros hemos empleado con gran frecuencia la vacunoterapia; ésta se hizo siguiendo el método de THOMAS y cols.⁴, con suspensiones de bacterias muertas, y habitualmente después de realizar intradermorreacciones con cada una de ellas, para hacer combinar las bacterias que han de integrar la vacuna individual según la intensidad de las reacciones. Las lecturas de la intradermorreacción se hacen siempre a las 24 horas. Repetidamente ya hemos dicho que no procedemos así porque creamos que la intradermorreacción tiene un valor específico denotando una sensibilización para aquellas bacterias; el resultado de las reacciones con bacterias nos parece un poco arbitrario y de especificidad dudosa. Hace unos años preparamos concentraciones distintas de bacterias y hicimos numerosas pruebas en sujetos normales o afectos de otras enfermedades y en asmáticos sin que pudiéramos llegar a ver una clara diferencia de reacción cutánea en unas y en otras; lo único que nos pareció observar es que con grandes diluciones (1 : 1.000 hasta 1 : 1.000.000) las reacciones en los asmáticos eran más vivas y frecuentes que en los normales. Si hemos mantenido esa metódica ha sido por las siguientes razones: en un número alto de asmáticos el tratamiento así realizado ha constituido un evidente éxito terapéutico. Sin duda puede discutirse si este efecto es an específico o no, pero lo evidente es el resultado de la vacunoterapia, realizada principalmente en otoño y primavera. El haber encontrado en algunos casos fenómenos de choque focal de intensidad variable, en ocasiones como mera acentuación de los fenómenos asmáticos, otras veces la aparición de un infiltrado agudo febril de tipo neumónico nos ha convencido más y más de la actividad de las vacunas. Por otro lado, el porcentaje de éxitos no ha sido inferior al que se obtiene tratando con extractos de polen a los enfermos con fiebre de heno. No obstante, hay muchos casos en que la eficacia es nula, o efímera, y esto nos ha hecho siempre desear un mejoramiento de la técnica de este tratamiento.

Con el descubrimiento de las sulfas primero, y en seguida de los antibióticos, empezamos como otros muchos autores a combinar a la vacunoterapia el tratamiento con penicilina, estreptomicina, cloromicetina, terramicina y aureomicina. Al principio empleamos estos antibióticos en la iniciación de las agudizaciones catarrales, febres o no, pero posteriormente hemos sustituido esa técnica por el empleo sistemático y prolongado, según el caso 1—dos días semanales desde octubre-mayo—. La combinación que en nuestra experiencia ha sido más útil es la de penicilina-cloromicetina. Resultados favorables de esta terapéutica han sido muy frecuentes y principalmente en el sentido de suprimir o atenuar las agudizaciones, mejorando con ello el estado general, las grandes crisis prolongadas y las complicaciones. Simi-

larmente se han manifestado otros muchos autores (v. FINKE⁵, SHUEY y GRATER⁶, LONGACRE⁷, HOSEN y CARABELLE⁸, etc., etc.).

Sin embargo, aunque los antibióticos constituyen sin duda un arma nueva eficaz en el tratamiento del asma crónico, el problema de fondo persiste y no permite abandonar la posible eficacia del tratamiento bacteriano combinado.

Por esto, hace unos cinco años ideamos la prueba con extractos de fracciones puras de las bacterias habitualmente halladas en los cultivos de esputos de los asmáticos (micr. catarralis, Pfeiffer, strep. hemolyth. y viridans, Pfeiffer, staphycol.). Se obtuvieron las fracciones proteicas (nucleoproteínas) puras de cada bacteria y a su mezcla la llamamos P. B. P. (proteínas bacterianas puras), y por otra parte se aislaron también sus polisacáridos, a cuya mezcla llamamos S. B. P., y con ellas se hicieron cutirreacciones en normales y asmáticos de diferentes tipos. Los primeros resultados obtenidos con estas pruebas fueron publicados por nosotros en 1951⁹. En esencia, se observó que en muchos asmáticos del tipo infeccioso se obtienen resultados positivos aun con diluciones de 1 : 100.000.000 (!), que nunca se ven sujetos normales. En la dilución de 1 : 10.000 son muy pocos los normales que dan reacción, y en cambio la dan con toda evidencia el 81,2 por 100 de los asmas bacterianos. Estos resultados nos animaron a utilizar las P. B. P y S. B. P. en el tratamiento de los asmáticos, empezando por altas diluciones y ascendiendo lentamente la dosis y concentración en modo similar a como se hacen los tratamientos con tuberculina. La experiencia no ha podido ser muy amplia porque la preparación de los extractos puros con nuestros medios ha sido trabajosa. Actualmente hemos podido comenzar su preparación en mayor escala y esperamos poder ampliar estos primeros resultados que hoy comunicamos.

MÉTODO EMPLEADO EN EL TRATAMIENTO.

Unos enfermos han sido tratados con P. B. P. y otros con S. B. P. Al principio empezábamos con una dilución límite que no producía intradermorreacción positiva. Luego nos hemos podido dar cuenta de que una dilución puede no determinar reacción cutánea y si en cambio activar los síntomas asmáticos, por lo cual últimamente hemos empezado siempre por la dilución al 1 : 1.000.000, y si se produce reacción focal descendemos al 1/10 de esta dilución. Asimismo la experiencia nos ha ido diciendo que es necesario hacer lentamente el ascenso de dosis, porque muchas veces se obtiene una acentuación de los síntomas si no se hace así. Estas agudizaciones con dosis altas iniciales o al subir rápidamente en la dosificación nos resultaban gratas al principio porque nos demostraban una actividad que rara vez habíamos visto con las vacunas clásicas. Por lo general, actualmente empezamos con 0,1 c. c. de la dilución 1 : 1.000.000, y repetimos toda dosis antes de subir a la siguiente; el ascenso se hace de 0,1 en 0,1 y la inyección cada 3-5 días; llegado a 1 c. c. pasamos a 0,1 de la dilución siguiente, y en el ascenso ulterior seguimos un criterio variable según el efecto. En muchos enfermos hemos llegado a la dosis de 1 : 100 (0,5 c. c.).

Como en el asma los resultados terapéuticos hay que mirarlos con cierta precaución (porque, como decía HURST¹⁰, siempre se mejora con todo el 60 por 100), no incluimos en estos resultados que comunicamos hoy enfermos de poca intensidad, o que hayan mejorado con diversos métodos, así como tampoco aquellos en los que el tratamiento ha comprendido muchas medidas simultáneas, o los que llevan poco tiempo de tratamiento con éxito inicial.

RESULTADOS.

Al reunir, como hacemos abajo, un conjunto primero de enfermos en los que la observación está garantizada por haber sido hecha directamente por nosotros, y no a través de cartas, y por no comprender esas observaciones a que aludimos en el párrafo anterior que podrían tener puntos objetables, clasificamos el efecto obtenido de esta forma:

φ	Ninguna mejoría.
=	Resultado dudoso.
+	Mejoría leve.
++	Mejoría muy evidente.
+++	Supresión de síntomas y sensación de estar bien por parte del enfermo.

Para apreciar estos grados, el criterio ha sido múltiple; hemos atendido, como es natural, a la sensación subjetiva del enfermo, pero además a los datos de exploración clínica y examen funcional respiratorio, a la posibilidad de supresión de los broncolíticos y remedios sintomáticos. En ocasiones los asmáticos nos relatan encontrarse bien cuando se han librado de los síntomas más molestos, pero en la exploración seguimos auscultando estertores y las pruebas funcionales muestran solamente una mejoría limitada. En estos casos, en realidad lo que ocurre es que el enfermo ya no tiene crisis y está en situación intervalar; éstos se han calificado solamente de +.

En el cuadro I se reúnen los casos.

La observación de este cuadro permite darse cuenta de la frecuencia de los buenos resultados del tratamiento; pero para nosotros ha sido mucho más impresionante el seguir en los enfermos el efecto de la terapéutica, principalmente en algunos casos que veníamos tratando desde hace años con resultados exiguos. Nos parece que puede ser interesante comunicar a continuación, en breve resumen, algunos de éstos:

M. Ru.—Es una enferma de cuarenta y cinco años que viene siendo tratada por nosotros desde 1932. Ha sido tratada con vacunas, piretoterapia, radioterapia, dietas de exclusión, cambio de ambiente, desalergenización, etc. Mejorías transitorias, pero persistencia de su enfermedad. En enero de 1954 se empezó el tratamiento con S. B. P. Los dos primeros meses no mejoró nada de su estado asmático continuo, aunque de intensidad media, no presentando tampoco reacciones. En marzo, púrito en la cara y la cabeza, que le duró unos veinte días. A continuación comenzó a mejorar; de los tres comprimidos de asmifrén bajó a dos y luego a uno. Acabó en un mes por prescindir de toda medicación y quedarse sin síntomas subjetivos ni objetivos, cosa que ella misma dice que no la ha ocurrido

CUADRO I

Tratamiento	Enfermo	Dosis inicial	Dosis final	REACCIONES GENERALES	Resultado
P. B. P.	S. Su.	1×10^{-7}	1×10^{-2}	Ninguna.	+++
"	M. Li.	1×10^{-8}	1×10^{-3}	Intensas; infiltración pulmonar y fiebre; prurito en la cabeza.	
"	F. Hi.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Aumento inicial de la disnea.	φ
"	Id. 2.º trat.	1×10^{-7}	1×10^{-2}	Fiebre.	++
"	H. Su.	1×10^{-7}	1×10^{-3}	Ninguna.	+++
"	J. Mir.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Prurito en la cabeza.	++
"	A. Barr.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Ninguna.	+++
"	A. Diaz.	1×10^{-9}	1×10^{-2}	Acentuación inicial disnea y eczemas.	++
"	J. Nu.	1×10^{-6}	1×10^{-4}	Acentuación inicial.	φ
S. B. P.	M. Ru.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Prurito en la cabeza y cara.	+++
"	I. Al.	1×10^{-6}	$1 : 500$	Acentuación inicial disnea.	+++
"	P. Carr.	1×10^{-8}	1×10^{-2}	Idem.	+++
"	M. Go.	1×10^{-7}	1×10^{-2}	Ninguna.	+
"	R. Riv.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Ninguna.	+++
"	R. Horc.	1×10^{-6}	1×10^{-3}	Acentuación inicial disnea.	+++
"	J. Ort.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Idem.	+++
"	C. Pu.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Idem.	++
"	M. Ga.	1×10^{-9}	1×10^{-2}	Acentuación inicial disnea.	+++
"	C. Ma.	1×10^{-6}	1×10^{-2}	Ninguna.	+++
"	T. Ro.	1×10^{-7}	$1 : 500$	Ninguna.	φ
"	M. Lo.	1×10^{-6}	1×10^{-3}	Ninguna.	+

A parte de los que figuran en el cuadro, tenemos en tratamiento 12 enfermos más con una evidente mejoría en 10 de ellos.

nunca. Al ir a la ciudad del Norte donde habitualmente vivía, volvió a tener una crisis asmática. Despues ha continuado bien. Este año se ha repetido el tratamiento y la enferma persiste sin ninguna manifestación asmática.

I. Al.—Es una mujer de cuarenta años, que lleva seis años de asma prácticamente continuo con temporadas de grandes agudizaciones y accesos intensísimos. No le influían los cambios de residencia ni el clima. En 1951 hicimos el tratamiento con vacunas y antibióticos; al principio pareció mejorar, pero ha vuelto a la misma situación, con estado continuo desde octubre-mayo, y defendiéndose medianamente con el empleo de broncodilatadores. Fué tratada con mostaza-N, mejorando de primera intención, pero dos meses después estaba otra vez lo mismo. En 7-X-53 comenzamos el tratamiento con S. B. P. Las primeras dosis producen prurito en el cuero cabelludo y sofocos a la cara. Ulteriormente el día de la inyección y el siguiente tiene una acentuación de la disnea. Lentamente se va ascendiendo, y cuando llegamos a la concentración de $1 : 1.000$ la mejoría va haciéndose rápidamente progresiva hasta quedar por primera vez sin síntomas. Sigue tratándosele a pesar de no tener síntomas y en junio, aparentemente curada, se vuelve al pueblo. En octubre del 54 vuelve a vernos sin haber tenido el menor síntoma de asma. No obstante, este invierno se ha repetido el tratamiento sin que haya vuelto a tener la menor manifestación. El compañero de cabecera nos escribe entusiasmado por este resultado, que le parece "milagroso".

P. Carr.—Es un hombre de veintidós años que comenzó con catarros descendentes y desde hace tres años manifestaciones asmáticas que persisten. Iniciado el tratamiento con S. B. P. en octubre de 1953, cada inyección le produce opresión y fatiga. Se prosigue en ascenso lento y en febrero se encuentra ya sin ningún síntoma; sube cuestas, monta en bicicleta, etc., y no siente nada anormal. Recientemente nos escribe diciéndonos que no ha vuelto a tomar ninguna medicina y que él se considera "completamente curado".

A. Diaz.—Es una mujer de treinta y tres años, que vive en Andalucía, que desde pequeña ofrece gran propensión para los catarros, algunos de ellos abocando

a disnea, sobre todo desde 1951, en que comienza a tener crisis asmáticas y épocas de estado de mal. Ha sido tratada con vacunas, antibióticos, etc., sin ningún resultado. Esta fué tratada con P. B. P. Las inyecciones le producían siempre prurito local, que fué más intenso al ir subiendo la dosis. Asimismo, acentuación de la disnea en las 48 horas siguientes. Desde el cuarto mes de tratamiento su mejoría rápidamente progresa y asistimos a la desaparición de todo síntoma subjetivo y objetivo. Desde noviembre de 1953 en que empezó el tratamiento mejoró, y en febrero estaba completamente bien. En julio del 54 la vimos y seguía perfectamente (esta enferma ha recidivado últimamente y está sometida a nuevo tratamiento).

Nos limitamos a la referencia de los anteriores casos como ejemplos. Nosotros no creemos que el tratamiento con este tipo de extractos resuelva el problema del asma crónico, sino que le consideramos como un progreso notable en la vacunoterapia del asma. Sus indicaciones y perspectivas son las mismas que las de las vacunas, pero su eficacia es, sin duda, mucho mayor. Nuestra impresión es asimismo que es más útil el tratamiento con el polisacárido S. B. P. que con las nucleoproteínas bacterianas, y últimamente empleamos éste exclusivamente. Al lado de la frecuente acentuación de los síntomas en las primeras inyecciones, que ya nos parece interesante, hay el curioso fenómeno del prurito que se presenta en el cuero cabelludo y a veces en la cara. Todos hemos podido observar enfermos en los que la salida de un prurito coincide con la disminución del cuadro asmático, y por eso nos llama más la atención que en varios de nuestros enfermos tratados haya habido el prurito, y en dos ocasiones un auténtico prurito del tipo Besnier al iniciarse la mejoría del cuadro asmático. Sería interesante

te saber si la inyección del polisacárido produce un aumento de anticuerpos específicos en el suero, tanto en animales como en enfermos en tratamiento con el S. B. P.; actualmente estudiamos esta cuestión por la dosificación de los anticuerpos en el plasma con el doctor J. M. SEGOVIA en nuestro Instituto.

Consideramos necesario continuar haciendo experiencia de esta terapéutica, lo cual nos será más fácil en el futuro por poder preparar los extractos en cantidades suficientes, y con ello ver si debe modificarse la técnica del tratamiento y reforzar nuestro juicio sobre las perspectivas que abre.

RESUMEN.

Los autores comunican el resultado beneficioso, superior al de la vacunoterapia habitual, en el asma infeccioso o persistente con el tratamiento con los polisacáridos de las bacterias respiratorias (S. B. P.). Se expone la pauta seguida en el tratamiento y los fenómenos observables durante el mismo, detallándose alguno de los casos más demostrativos.

Agradecemos su cooperación a los doctores LAHOZ (C. y F.), SALGADO, BARRANTES y demás compañeros de las Policlinicas de Alergia.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y E. ARJONA.—Acta Allergol., 6 (supl. III), 105, 1953.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Ponencia al Congreso Nacional de Alergia, Canarias, 1953.
3. JIMÉNEZ DÍAZ.—El asma y enfermedades afines. Madrid, 1953.
4. THOMAS.—Asthma: its diagnosis and treatment, 1928. Ed. P. Hoeber.
5. FINKE, W.—Antibiot. a. Chemother., 4, 319, 1954.
6. SHUEY, C. B. y W. C. GRATER.—Ann. Allergy., 12, 601, 1954.
7. LONGACRE, A. B.—Ann. Allergy., 12, 606, 1954.
8. HOSEN, H., y W. CARABELLE.—Ann. Allergy., 12, 577, 1954.
9. JIMÉNEZ DÍAZ, C., J. M. SEGOVIA, A. ORTEGA y E. ARJONA.—Bull. Inst. Med. Res. Madrid, 4, 215, 1951.
10. HURST, A. F.—Brit. Med. J.,

SUMMARY

The writers report the favourable results (superior to those of common vaccine therapy) attained in the treatment of infectious or persistent asthma with polysaccharides from the respiratory bacteria (S. B. P.). The course of treatment and the phenomena observed during it are pointed out. Some of the most illustrative cases are given.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren besprechen die Behandlung des infektiösen und anhaltenden Asthmas mit den Polisacchariden der respiratorischen Bakterien (S. B. P.) und weisen auf die günstigen Ergebnisse hin, welche noch diejenigen der gewöhnlichen Vakzinetherapie übertrafen. Es wird die Regel der Behandlung angegeben und

auch auf die Phänomene die im Laufe derselben auftreten können hingewiesen, wobei auch einige anschauliche Fälle ausführlich besprochen werden.

RÉSUMÉ

Les auteurs communiquent le résultat favorable, supérieur à celui de la vaccinothérapie habituelle, dans l'asthme infectieux ou persistant, par le traitement avec des polysaccharides des bactères respiratoires (S. B. P.). On expose la méthode suivie dans le traitement et les phénomènes observables pendant celui-ci, en y détaillant certains cas des plus démonstratifs.

UTILIDAD CLINICA DE LOS PREPARADOS DE CORTISONA DE DEPOSITO

F. ARRIETA ALVAREZ, R. PASCUAL SANTISO
y F. TRIGUEROS PEÑALVER.

Del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas
del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

La introducción en la clínica de la cortisona y sus derivados ha supuesto una verdadera revolución, tanto en la interpretación de la fisiopatología de la reacción orgánica como en la terapéutica general de numerosos procesos.

Los efectos terapéuticos de la cortisona, consecuencia directa de su cuádruple acción antiinflamatoria, antialérgica, antiproliferativa e inhibidora de las reacciones mesenquimales exageradas, están en parte limitados por la fugacidad de su acción; la reaparición de los síntomas al suspender la administración de la hormona es un hecho conocido desde las primeras comunicaciones y del que todos hemos tenido desalentadora experiencia. Esta imposibilidad de discontinuar el tratamiento en ciertos casos encarece la necesidad de su administración diaria con la consiguiente molestia para el enfermo.

Por otra parte, la preferente indicación de la cortisona en procesos de larga evolución acentúan los inconvenientes de su empleo cotidiano. Por este motivo resulta de enorme utilidad práctica la posibilidad de utilizar preparados de cortisona, en forma de depósito, siempre que mantengan una concentración eficaz en sangre y un suministro regular.

Nos proponemos en este trabajo estudiar la actividad terapéutica de un preparado comercial de cortisona de depósito (*), y especial-

(*) El producto utilizado ha sido el denominado Scherosona-Depot, facilitado gentilmente por la casa Schering A. G., a quien desde aquí manifestamos nuestro agradecimiento.