

17. WARREN, I.; RUSS, S. B., y JEFFRIS, H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 71, 376, 1949.
18. JUNGBLUT, C. W., y SANDERS, M. J. — *J. Exp. Med.*, 72, 407, 1940.
19. SCHMIDT, E. C. H. — *Am. J. Path.*, 99, 118, 1948.
20. BIELING, R. — *Wien. Med. Wschr.*, 102, 106, 1952.
21. RICHARDSON, L. F. — *Lancet*, 70, 166, 1950.
22. ROSENBERG, E. H. — *Arch. Int. Med.*, 76, 257, 1945.
23. WENDKOS, M. H., y NOLL, J. — *Am. Heart. J.*, 27, 414, 1944.
24. BLAND, I. — *New England J. Med.*, 240, 417, 1949.

## SUMMARY

Stress is laid on the increasing frequency of virus diseases and simultaneously of heart disease of this aetiology. In the absence of specific laboratory tests, serial electrocardiographic tracings, in addition to the clinical picture, may be useful in diagnosis. It is important to recognise the condition in order to establish suitable treatment in the stages of activity and convalescence as well as to prevent confusion with other inflammatory or involutional heart conditions. Five cases of myocardial involvement in parotiditis, encephalitis and atypical pneumonia are reported.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wird auf das immer häufigere Vorkommen von Viruserkrankungen und gleichzeitiger Betroffenheit des Herzens mit derselben Ätiologie hingewiesen. In Ermangelung von spezifischen Beweisen des Laboratoriums, kann man sich zur Diagnose, nebst des klinischen Bildes, auch der elektrokardiographischen Kurven in Serie bedienen. Die Erkennung dieses Zustandes ist wichtig, sowohl für eine angezeigte Therapie während des Krankheitszustandes und der Rekonvaleszenz, als auch um eine Verwechslung mit entzündlichen oder rückbildenden Herzkrankheiten zu vermeiden. Es werden 5 Fälle angeführt, bei welchen der Myokard durch Parotiditis, Enzephalitis oder atypischer Lungenentzündung in Mitleidenschaft gezogen worden war.

## RÉSUMÉ

On tire l'attention sur la fréquence, de plus en plus grande, des maladies virales et simultanément d'affectations cardiaques de cette étiologie.

Par absence de preuves spécifiques de laboratoire, on peut se servir pour le diagnostic, outre du tableau clinique, de tracés électrocardiographiques sériés. Il est important de les connaître, aussi bien pour une bonne thérapeutique pendant la période d'état et de convalescence que pour éviter la confusion avec d'autres maladies cardiaques inflammatoires ou involutives. On présente cinq cas d'affectation myocardique par parotidite, encéphalite et pneumonie atypique.

## ASPECTOS BRONCOSCOPICOS E HISTOPATOLOGICOS DEL ASMA BRONQUIAL TRATADO CON ACTH Y CORTICOIDES (\*)

J. GRAU, S. URRUTIA y A. UBILLA.

Cátedras de Medicina (Prof. A. GARRETON), de O. R. L. (Prof. A. GREZ) y de Anatomía Patológica (Prof. E. CROIZET). Hospital Clínico J. Joaquín Aguirre. Universidad de Chile.

### I.—INTRODUCCIÓN.

Los trabajos de PASTEUR VALLERY RADOT en 1950 en Francia<sup>21, 22</sup>, seguidos por los de FROUCHTMAN y SANGLAS en España<sup>2</sup>, en que describen aspectos broncoscópicos e histológicos en enfermos asmáticos, fueron la base de nuestros primeros estudios. Hace poco los hallazgos de HOLLMANN y KRAUSE<sup>12</sup> han confirmado la importancia que tiene la imagen broncoscópica en el diagnóstico del asma.

Hemos hecho varias publicaciones preliminares en relación con los hechos que hemos ido encontrando<sup>1, 6, 7, 11</sup>, pero sólo el material acumulado hasta ahora nos permite sacar algunas conclusiones significativas.

### II.—PLAN DE TRABAJO.

a) En la primera parte de este trabajo trataremos de comprobar los hechos encontrados, en reducido grupo de pacientes, por los autores antes citados y que se refieren a la relación del aspecto broncoscópico e histopatológico con la forma clínica del asma.

b) En segundo lugar, y esto no lo hemos visto todavía publicado por otros, estudiaremos las modificaciones que sufre el aspecto broncoscópico e histopatológico de estos enfermos cuando son tratados con hormonas hipofisio-córtico-suprarrenales. Viendo si la mejoría clínica, que tan espectacularmente se produce con dichas hormonas, se acompaña de cambios favorables en la profundidad de los bronquios y en la intimidad de los tejidos.

c) Por último, tanto en relación con la imagen estática de la histopatología endobronquial, como en la evolución de la misma a través del tratamiento hormonal, trataremos de identificar las estructuras más alteradas y aquellas que regresan con más facilidad con el tratamiento practicado, adentrándonos en la histología de los tejidos afectados.

### III.—MATERIAL DE ENFERMOS Y EXÁMENES PRACTICADOS.

En este trabajo han sido estudiados 104 enfermos asmáticos, todos ellos en estado asmático que justificaba el tratamiento hormonal.

(\*) Comunicación a la II Ponencia del IV Congreso Internacional de Medicina Interna. Madrid, 19 al 23 de septiembre de 1956.

Los síntomas eran resistentes a las terapéuticas habituales. Todos fueron hospitalizados, practicándose, aparte de una anamnesis cuidadosa y el examen físico, el estudio de los alérgenos, una radiografía pulmonar y de las cavidades paranasales, hemograma, sedimentación, electrocardiograma, estudio espirométrico y de la capacidad reaccional de los bronquios a la r-epinefrina aerosol, test de Thorn, estudio de los 17-cetoesteroides en la orina, de las proteínas del suero, análisis de la expectoración tanto desde el punto de vista bacteriológico como citológico. A 25 de ellos se les practicó electrolitogramas completos, y a 12, estudio electroforético de las muco-proteínas séricas.

Todos estos exámenes fueron repetidos al cabo de diez a catorce días de tratamiento cuando la mejoría fué más intensa.

La broncoscopia y biopsia fueron practicadas en todos los pacientes por lo menos dos veces, una vez antes del tratamiento y otra después. En 15 enfermos se practicaron más de dos broncoscopias durante la observación clínica. La técnica broncoscópica no se describe por ser la usual de nuestra Clínica Universitaria y descrita en otras oportunidades<sup>1</sup>; solamente diremos que se tomaron en cuenta algunos factores para no hacer variar la mucosa de donde se iba a extraer la biopsia. Asimismo prescindimos de la atropina y de la morfina, ya que tratábamos de evaluar la cantidad de la secreción bronquial, aparte de la acción depresora de la morfina sobre el centro respiratorio, que no está exenta de peligros. La anestesia local fué hecha con pantocaína al 2 por 100, y no se utilizó adrenalina ni efedrina. La biopsia fué extraída con pinzas de mandíbulas cóncavas de los espolones divisorios de los bronquios lobares; en el lado derecho, del espolón horizontal que divide el bronquio del lóbulo medio del inferior, y a la izquierda, del espolón vertical que divide el bronquio del lóbulo superior del inferior. Hay que hacer notar que nunca tuvimos ningún accidente grave ni en la broncoscopia ni en la extracción de la biopsia.

#### IV.—ASPECTOS CLÍNICOS, BRONCOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS DEL ASMA.

La clasificación difundida por RACKEMANN y por JIMÉNEZ DÍAZ<sup>14, 15, 16</sup> nos ha parecido la más apropiada y la que se aviene en forma más exacta a las características del asma en nuestro país. Así, pues, distinguimos un asma de alergia extrínseca, llamada por otros autores atópica, y un asma de alergia intrínseca o bacteriana, y las formas mixtas que participan de las cualidades de ambas, que son a menudo debidas a una sobreposición de factores.

Las *características clínicas* de cada uno de estos tipos de asma son conocidas por todos y solamente las presentaremos muy resumidas en el siguiente cuadro esquemático (fig. 1).

Una vez sentado el diagnóstico clínico del tipo de asma, los enfermos eran sometidos a una broncoscopia, efectuada siempre por el endoscopista de nuestro equipo, que no conocía el diagnóstico clínico, debiendo hacerlo desde el punto de vista broncoscópico.

UNIVERSIDAD DE CHILE		HOSPITAL JOAQUÍN AGUIRRE	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIALES DEL ASMA EXTRÍNSECO E INTRÍNSECO			
	EXTRÍNSECO ATÓPICO	INTRÍNSECO NO ATÓPICO (BACTERIANO)	
EDAD DE COMIENZO	DE 30 AÑ	+DE 30 AÑOS	
ANTEC. ALÉRGICOS FAMILIARES	+++	++	
ANTEC. ALÉRGICOS PERSONALES	+++	++	
TESTS CUTÁNEOS	+++	(-)	
RESULTADO DE LA DESENSIBILIZACIÓN	BUENO	MALO	
EOSINOFILIA	FRECUENTE	FRECUENTE	
ESPECTORACIÓN PURULENTA	RARA	FRECUENTE	
FACTORES DE AGRAVACIÓN Y			
COMPLICACIONES:			
NEUMOPATÍAS AGUDAS E INFL- TRACIONES PULMONARES	RARAS	FRECUENTES	
ENFISEMA	FRECUENTE	FRECUENTE	
"STATUS ASTHMATICUS"	RARO	FRECUENTE	
COR. PULMONALE	RARO	FRECUENTE	
PRONÓSTICO Y MORTALIDAD	BUENO (1%)	MALO (5-10%)	
RESULTADO TRAT. A.C.T.H. Y CORTICOIDES	BUENO	BUENO	

Fig. 1.

Las *características broncoscópicas* en que hemos basado nuestro estudio y que por su constancia permite diferenciar con singular aproximación cada tipo de asma, son las siguientes:

a) *Asma de alergia extrínseca*.—Desde el instante que el broncoscopio franquea la tráquea, es posible observar el elemento más importante, que por sí solo permite reconocer perfectamente este tipo de asma: nos referimos al *edema pálido* de la mucosa. Este edema es a menudo de tal intensidad que reduce notablemente el lumen bronquial. La carina y los espolones interbronquiales están muy ensanchados, dificultando el paso del broncoscopio. También es posible observar un franco borramiento de los relieves cartilágneos. El edema está distribuido en todo el territorio bronquial alcanzable por el broncoscopio, pero la intensidad del mismo puede ser variable según los segmentos.

El exudado es claro, de tipo muco-seroso y adherente, conteniendo a menudo células eosinófilas.

En un pequeño porcentaje de casos (8 por 100) de nuestra serie, en especial en aquellos más graves de asma extrínseca, hemos podido observar estrechamientos paroxísticos del lumen bronquial que no nos atrevemos a calificar de espasmos, y que eran mucho más evidentes en la fase espiratoria, relajándose durante la inspiración. También nos llamó la atención en este tipo de asma que la mucosa bronquial no sangra al contacto del broncoscopio, ni siquiera al practicar la biopsia.

b) *Asma de alergia intrínseca*.—El aspecto broncoscópico de este tipo de asma se caracte-



riza por *edema rojo*, de tipo inflamatorio, acompañado de gran hiperemia de la mucosa. Existe moderado engrosamiento de la carina y espolones y ligera disminución de la transparencia de los relieves cartilagíneos.

Este aspecto hiperémico es a menudo parcellar, localizándose en un solo lado, más frecuentemente a la derecha y de extensión variable.

El exudado es muy abundante, generalmente purulento, rico en flora microbiana y leucocitos degenerados. Es muy raro observar estrecha-

nos indica que una infección bronquial en enfermos que sufren de asma extrínseco puede imitar temporalmente las características del asma intrínseco o infeccioso, o bien ser catalogados como mixto desde el punto de vista broncoscópico.

Referente a las *características histopatológicas*, debemos decir que dichos estudios fueron realizados por el histopatólogo del equipo, que no conocía el diagnóstico clínico del tipo de asma y que sólo una vez hecho el informe se hacía la confrontación.

Las *características histopatológicas* comprobadas por nosotros fueron las siguientes (fig. 2):

a) *Asma extrínseco*.—El epitelio, que normalmente es pseudo-estratificado, sufre una intensa descamación celular, quedando muy a menudo extensas zonas recubiertas por una sola capa de células cúbicas. Los cilios desaparecen por completo. La membrana basal se observa muy engrosada, de aspecto hialino, irregular y sinuosa.

En el corion hemos observado constantemente la presencia de edema que disocia las fibras de tejido conjuntivo y forma verdaderas lagunas. Las glándulas mucosas y sero-mucosas están poco hiperplásicas.

b) *Asma intrínseco*.—El aspecto histopatológico es completamente diferente, el epitelio conserva casi siempre su pseudo-estratificación y a veces existen zonas que presentan cierto grado de metaplasia, siendo verdaderamente estratificado. No se observan cilios y en el epitelio se encuentran gran cantidad de células caliciformes cuya secreción difunde por encima del epitelio.

La membrana basal está también engrosada, aunque en menor grado que en la forma extrínseca, y su engrosamiento puede ser por zonas. El corion presenta una infiltración inflamatoria que a menudo es muy intensa, mostrando gran contenido celular (polinucleares, mononucleares, células plasmáticas, etc.).

Las glándulas sero-mucosas se ven hiperplásicas y muestran signos de hiperfunción.

En suma, en el asma intrínseco predominan los fenómenos secretorios, a la inversa del asma extrínseco, en que predominan los procesos estructurales.

c) En el *asma mixto* se pueden encontrar características de la forma intrínseca que se entremezclan con las de la forma extrínseca, existiendo a menudo el predominio de una u otra forma.

#### V.—RELACIÓN ENTRE LA FORMA CLÍNICA Y LA IMAGEN BRONCOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA.

El diagnóstico clínico de precisión fué hecho con todos los elementos anotados, siendo descartados para el estudio los casos dudosos y aquellos que por una u otra razón no pudieron completar su estudio, tratamiento y controles.

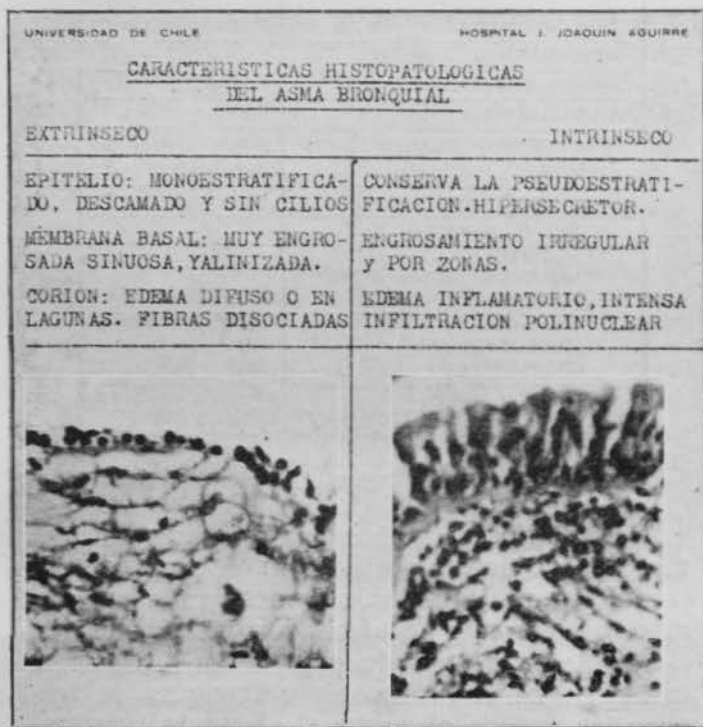


Fig. 2.

mientos paroxísticos del lumen bronquial, pero en un enfermo típico de esa serie fué posible verlo claramente.

La mucosa, por estar congestionada, sangra fácilmente al menor contacto, y durante la extracción de la biopsia se produce una pequeña hemorragia.

c) La *forma mixta* tiene características broncoscópicas de ambos tipos, predominando a veces el edema pálido y otras el edema rojo.

Sin embargo, debemos hacer notar que en algunos enfermos, que han estado varias veces hospitalizados, se ha visto variar un tanto el aspecto broncoscópico en los distintos exámenes practicados. En tres pacientes, el aspecto broncoscópico del asma fué de tipo extrínseco en su primera hospitalización, y al cabo de un tiempo, en un recrudecimiento de las crisis, se encontró una imagen típica de asma intrínseca. Como había signos de estado infeccioso, se administraron antibióticos por vía aerosólica, con las técnicas preconizadas en nuestra clínica. Practicamos nuevos exámenes broncoscópicos, y en dos de los enfermos había reaparecido la imagen de asma extrínseco, y en el tercero existía un franco predominio del edema pálido. Esto

La confrontación broncoscópica e histopatológica se hizo a base de los diagnósticos enviados por los especialistas, coautores de este trabajo (fig. 3).

TABLA QUE MUESTRA LA CONCORDANCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS BRONCOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS  
HOSPITAL CLÍNICO JOSÉ JOAQUÍN AGUIRRE

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	Nº DE CASOS	IMAGEN BRONCOSCÓPICA TÍPICA		ASPECTO HISTOLÓGICO CONCORDANTE	
		CIFRAS	%	CIFRAS	%
ASMA EXTRÍNSECO	30	23	76.6	26	86.6
ASMA INTRÍNSECO	43	36	83.7	40	93.4
ASMA MIXTO	31	20	64	24	77.4
TOTAL	104	79	75.9	90	86.5

Fig. 3.

De los 30 casos de asma diagnosticados clínicamente como de forma extrínseca, 23 presentaban imagen broncoscópica típica, lo que representa el 76,6 por 100. El informe del histopatólogo fué concordante en 26 casos, o sea el 86,6 por 100. Uno de los cuatro casos no concordantes fué diagnosticado como normal, y los otros tres como mixtos.

De los 43 casos que eran clínicamente típicos de la forma intrínseca, fueron diagnosticados correctamente por el broncoscopista 36 casos, o sea el 83,7 por 100. Los cortes de mucosa bronquial fueron en casi todos demostrativos del tipo de asma intrínseco, ya que de 40 de los 43 fueron informados correctamente (93 por 100). Un caso fué informado como extrínseco y dos como mixtos.

De la forma mixta, que está representada por 31 pacientes, sólo fueron diagnosticados concordantemente por el broncoscopista 20 casos (64,5 por 100).

Histológicamente se encontró concomitancia en 24 casos (77,4 por 100). Llama la atención

que este tipo de asma es difícil de precisar y que la concomitancia llega a límites más bajos que en las otras formas. Ya dijimos que un resfriado o bronquitis pasajera le da un aspecto congestivo a la mucosa bronquial de un asma extrínseco, que unos días antes ostentaba todas las características de tal. Casos como estos fueron diagnosticados como mixtos, siendo clínicamente, y muchos histológicamente, formas extrínsecas.

En suma, se pudo comprobar que el diagnóstico clínico del tipo de asma se puede confirmar con gran precisión con el examen histológico de la biopsia extraída por broncoscopia, llegando a cifras porcentuales de concomitancia de alrededor del 90 por 100.

El aspecto broncoscópico también se demostró de gran valor como elemento de confirmación diagnóstica, ya que el porcentaje de concordancia alcanzó a 80 por 100. Esta pequeña diferencia puede deberse a que el corte histológico puede ser examinado detenida y repetidamente; en cambio, la broncoscopia es posible observarla sólo durante algunos minutos. Con el método de la fotografía endobronquial, que pronto tendremos en nuestra Clínica, quizá será posible una mayor precisión.

#### VI.—TRATAMIENTO HORMONAL Y SU INFLUENCIA SOBRE EL CUADRO CLÍNICO, BRONCOSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO.

Una vez practicados todos los exámenes, los 104 pacientes fueron sometidos a la terapéutica hipofiso-córtico-suprarrenal. Nuestra experiencia anterior en esta clase de tratamientos<sup>3, 4, 5, 6</sup> nos ha enseñado que para obtener un buen resultado hay que emplear dosis suficientemente altas. En 73 pacientes se empleó ACTH en fleboclisis, en 17 Cortisona o Hidrocortisona en tabletas y 14 recibieron Meticortelone. Las dosis empleadas se esquematizan en la tabla I.

TABLA I  
PAUTAS TERAPEUTICAS EMPLEADAS

	Cortisona	Hidrocortisona	ACTH endovenoso	Meticortelone
Dosis inicial tres días .....	200-300 mg.	160-240 mg.	10-20 mg.	30-40 mg.
Dosis estado diez días .....	100 mg.	80 mg.	10 mg.	20 mg.
Dosis mantenimiento P. más de diez días.	25-50 mg.	20-40 mg.	2,5-5 mg.	0,025-0,5 mg.

NOTA.—Todo el ACTH empleado en este trabajo fué proporcionado gentilmente por la Frederiksberg Chemical Laboratories Ltd. Copenhague. El Meticortelone fué obsequiado por la Shering Corp. Bloomfield N. J. U. S. A.

La respuesta clínica fué favorable en el 95 por 100 de los casos, y nos pareció algo más rápida en los enfermos que recibieron ACTH en fleboclisis (73 pacientes). Aproximadamente entre los diez y veinte días de tratamiento, cuando la mejoría clínica era más evidente, se repitieron todos los exámenes, inclusive la broncoscopia y la biopsia de la mucosa bronquial.

Desde este momento se comenzó a disminuir la dosis y se inició en estos enfermos el tratamiento de fondo, en relación con los factores predominantes de su constelación alérgica. Así, en aquellos enfermos en que existía un gran componente psíquico se inició el tratamiento psiquiátrico; en otros que el factor alérgico era conocido, se hizo la hiposensibilización es-



pecífica, y en otros la inespecífica, tratando siempre de aprovechar esta calma sindrómica que provoca la hormona hipofiso-córtico-suprarrenal para iniciar el tratamiento de fondo de la enfermedad. Nos parece que el enfermo tolera mejor las dosis desensibilizantes, y con esta téc-

bronsoscópico como del histológico, siendo en muchos casos difícil diferenciarlos de una mucosa bronquial normal.

Desde el punto de vista broncoscópico, la tendencia a la normalización fué muy evidente. En cuatro casos que fueron sometidos a la broncoscopia, a los cuatro o cinco días de tratamiento ya fué posible observar la mucosa bronquial con tendencia a la normalización.

Histológicamente, vimos claramente la restitución del epitelio destruido, lo que también ocurrió en tres de los cuatro enfermos cuya biopsia se extrajo antes del quinto día de tratamiento. La membrana basal la vimos adelgazada, hacerse más compacta y delimitada y perdiendo su sinuosidad. En los casos de asma extrínseco, el edema del corion desapareció casi por completo, y en los casos de asma intrínseco la infiltración se vió disminuir claramente (ver láminas de las figuras 4, 5 y 6).

En la tabla II es posible ver el número de enfermos cuya evolución favorable clínica, broncoscópica e histopatológica concordó exactamente. En siete enfermos (6,7 por 100) se produjo mejoría clínica y broncoscópica, y la histología demostró escasa modificación. Ocho enfermos mejoraron clínica e histopatológicamente, y la broncoscopia demostró francas alteraciones.

#### VII.—ESTUDIO HISTOQUÍMICO Y DE LAS MUCO-PROTEÍNAS.

En un intento de identificar cuáles son las estructuras más alteradas por la reacción alérgica y basándonos en lo que ocurre en otras enfermedades de adaptación<sup>20</sup> o de disreacción en que las estructuras "blanco" sufren cambios histoquímicos en relación con las muco-proteínas de la sustancia fundamental, quisimos observar estos elementos por medio de tinciones especiales.

Sabemos que la última expresión del fenómeno alérgico sería la liberación de sustancias similares a la histamina, que en el órgano de cho-



Fig. 4.

nica hemos obtenido muy buenos resultados, que serán motivo de futuras publicaciones.

Lo más sorprendente de nuestra serie fué el hecho de que, junto con la mejoría clínica, se vió en el 80 por 100 de los casos una franca tendencia a la normalización, tanto del aspecto

TABLA II  
RESULTADO DEL TRATAMIENTO. COMPARACION ENTRE LA MEJORIA CLINICA, BRONCOSCOPICA E HISTOPATOLOGICA

HORMONA	Número de casos	Mej. clínica Mej. bronc. Mej. histop.	Mej. clínica Mej. bronc. nula o esc. Mej. histop.	Mej. clínica Sin mej. bronc. Mej. histop.	Sin mej. clínica Mej. bronc. Mej. histop.	Sin mej. clínica Mej. bronc. Sin mej. histop.	Sin mej. clínica Sin mej. bronc. Sin mej. histop.
ACTH. Flebo-clisis .....	73	61	4	5	0	1	2
Cortisona o hidrocortisona .....	17	11	2	2	1	0	1
Meticortelone.	14	12	1	1	0	0	0
TOTALES:							
Cifras .....	104	84	7	8	1	1	3
Por 100 ...	100	80,7	6,7	7,7	0,9	0,9	2,8

que determinan cambios que no solamente son histológicos, como los ya vistos, sino también bioquímicos<sup>10</sup>. Se sabe que por la acción de estas sustancias histamínicas y similares se liberan verdaderos sistemas enzimáticos como la hialuronidasa, la desoxirribonucleasa, etc., responsables de la degradación de las muco-proteínas que integran la sustancia fundamental.

lación con el tejido colágeno. La afinidad tintorial permite apreciar el grado de depolimerización muco-proteica. Para apreciar las diferencias entre un corte de mucosa extraído antes y otro después del tratamiento, la tinción se hizo en forma simultánea en ambos cortes. De este modo pudimos comprobar que la máxima alteración se encuentra en la membrana basal, que



Fig. 5.

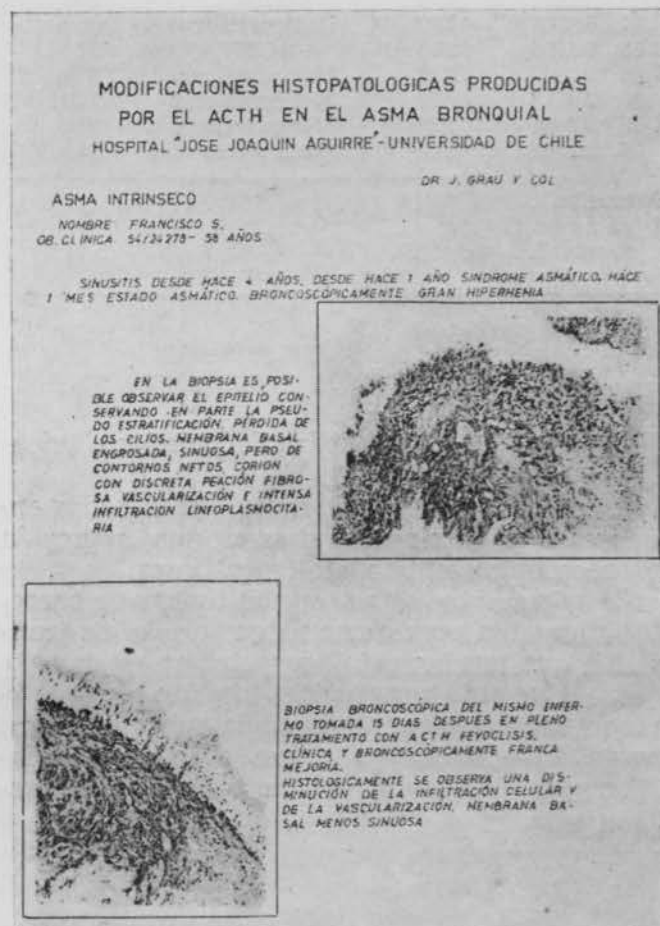


Fig. 6.

Esta degradación se hace a base de la depolimerización de las muco-proteínas, que se transforman en moléculas más pequeñas, con aumento de la avidez por el líquido circundante, iniciándose así los fenómenos de edema tisular del corion, membrana basal y también del tejido perivascular.

En colaboración con MERMOUD y MALDONADO<sup>18</sup> hemos estudiado en 12 de los enfermos las modificaciones histoquímicas de las muco-proteínas en los cortes de la mucosa bronquial en asmáticos, al mismo tiempo que estudiábamos los niveles séricos de estas mismas sustancias.

La tinción histoquímica de los cortes se hizo con PAS (Periodic Acid Schiff), con la técnica de HOTCHKISS, McMANUS<sup>13</sup> y modificada por LEBLOND<sup>17</sup>, para eliminar el glicógeno y glicolípidos. Esta tinción se practicó en forma paralela y en cortes gemelos con las tinciones habituales (hematoxilina-eosina y Giemsa), pudiéndose observar estructuras más finas en re-

aparece débilmente contrastada antes del tratamiento y que después del mismo aparece nítida, más teñida y bien delimitada. Lo mismo ocurre con el tejido conjuntivo del corion.

Una estructura que aparece claramente con esta técnica es el cemento intercelular, destruido y poco teñido en los cortes previos al tratamiento y claramente restituído, apareciendo como una fina malla teñida, después de la mejoría obtenida con la hormonoterapia (fig. 7).

El estudio de las muco-proteínas séricas en este mismo grupo de enfermos se hizo empleando la técnica de ROMANI<sup>19</sup> con electroforesis en papel y pudimos comprobar que junto con la depolimerización de las muco-proteínas tisulares se produce una mayor concentración de ellas en el suero en comparación con individuos normales (fig. 8). Asimismo con la mejoría del cuadro asmático por medio de la ACTH y Corticoides se produjo la normalización de estos elementos (tabla III).

TABLA III

MUCOPROTEINAS SERICAS EN ASMATICOS ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES

Obs. clínica	Antes trat.	Tratamiento	Durante trat.
55 09861	448	ACTH	360
55 12164	220	Cortisona	168
55 13893	580	ACTH	568
55 17842	332	Hidro c.	240
54 13771	780	Meticortelona	360
55 28155	208	ACTH	172
55 26400	364	Meticortelona	360
55 15279	380	Meticortelona	220
55 27058	332	Meticortelona	260
55 22596	360	Meticortelona	260
Promedio ...	410,4		292,8
Desviación standard...	± 15,2		± 11,5

## VIII.—COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

De este trabajo se pueden deducir las siguientes conclusiones:

- 1.<sup>a</sup> Que las formas de asma denominadas extrínsecas o intrínsecas tienen una expresión broncoscópica e histopatológica típica.
- 2.<sup>a</sup> Que entre estas formas típicas de características tan opuestas existen formas de transición que pueden catalogarse como mixtas.
- 3.<sup>a</sup> Que la terapéutica hipofiso-córtico-suprarrenal, junto con producir la mejoría clínica, actúa favorablemente sobre el cuadro endobronquial, y lo que es más notable, tiende a res-



Fig. 7.

tituir a la normalidad el cuadro histopatológico, haciéndolo en forma similar en los tres tipos de asma.

- 4.<sup>a</sup> Que ha sido posible encontrar las estructuras de la mucosa que más se alteran en el asma siguiendo distintos caminos:

a) Por medio de la observación histológica de las biopsias endobronquiales extraídas en pleno ataque y analizando las alteraciones tisulares en relación a la histología normal.

b) Repitiendo la biopsia en el momento del

efecto máximo de la terapéutica hormonal, para estudiar en el mismo individuo las estructuras que tienden a normalizarse. La comparación de las dos biopsias ha sido muy ilustrativa en este sentido.

c) Por medio de tinciones especiales, como es la del ácido periódico, que permite observar estructuras más finas en relación con la constitución histoquímica de los tejidos. De este modo

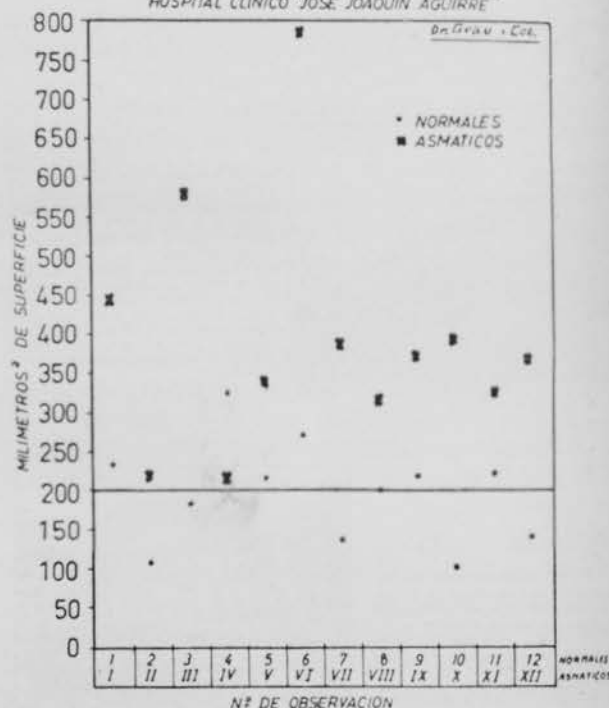
NIVELES DE MUCOPROTEINAS SERICAS  
12 NORMALES Y 12 ASMATICOS  
UNIVERSIDAD DE CHILE — AÑO 1956  
HOSPITAL CLINICO "JOSE JOAQUIN AGUIRRE"

Fig. 8.

hemos visto que el tejido conjuntivo, representado por la membrana basal, el corion y el cemento intercelular que mantiene el epitelio en su pseudo-estratificación, son los que más sufren el embate de la reacción asmática.

Nos resta decir que creemos que la broncoscopia biopsica y el estudio histopatológico y sobre todo histoquímico de la mucosa bronquial ofrece un ilimitado campo de estudios que nos acerca cada vez más al conocimiento de los intrincados mecanismos que rigen el asma y las enfermedades alérgicas.

## RESUMEN.

Se analizan los tres tipos de asma bronquial: intrínseco, extrínseco y mixto, desde el punto de vista clínico, broncoscópico e histopatológico. Se estudian 104 pacientes asmáticos graves bajo estos tres aspectos: por el internista, broncoscopista e histopatólogo. La comparación de los correspondientes informes, efectuados independientemente, demostró una estrecha correlación entre el diagnóstico clínico de la forma de asma



y el aspecto broncoscópico e histopatológico, que coincidió en más de un 80 por 100 de los casos. Los elementos broncoscópicos e histopatológicos, tomados como base, se detallan en el texto, pero, en suma, se refieren, para el asma extrínseco, a la existencia de edema pálido a la broncoscopia y a la descamación epitelial y edema de la membrana basal y corion al estudio histopatológico, en contraste con el asma intrínseco o bacteriano, que presenta un edema rojo por hiperemia de la mucosa y un substrato anatómico muy diferente del asma extrínseco, con infiltración de elementos inflamatorios y conservación del epitelio.

Todos estos pacientes fueron tratados con hormonas hipófiso-córtico-suprarrenales, y al cabo de diez o quince días, cuando la mejoría clínica fué más evidente, se repitieron todos los exámenes, inclusive la broncoscopia y el estudio histopatológico de la biopsia, con lo cual fué posible observar una concomitancia perfecta entre la mejoría clínica, broncoscópica e histopatológica en un 85 por 100 de los casos. Se pudo observar la tendencia a la normalización de los elementos histopatológicos alterados en las tres formas de asma. A través de este estudio fué posible identificar las estructuras más alteradas y que se modificaban más favorablemente con la terapéutica hormonal, siendo la sustancia fundamental la más importante de ellas; por esta razón se hizo en 12 enfermos el estudio especial histoquímico de los cortes histológicos antes y después del tratamiento; al mismo tiempo se estudió el nivel de muco-proteínas séricas de estos mismos enfermos, pudiéndose demostrar que los tejidos alterados presentaban una baja del contenido muco-proteico, mientras en la sangre estos elementos estaban elevados, a veces a títulos muy altos. Con la hormonoterapia, que restablece la repolimerización de los tejidos afectados, fué posible observar la recuperación de la captación tintorial del tejido rico en sustancias fundamentales, acompañado de una baja de las muco-proteínas séricas a niveles normales.

Se concluye diciendo que la broncoscopia permite un estudio más acabado de los enfermos asmáticos y que el campo histopatológico y sobre todo histoquímico abre nuevos horizontes para mejor conocimiento del asma.

## BIBLIOGRAFIA

1. DÍAZ, V. G.—Aspectos broncoscópicos e histopatológicos de los enfermos de asma bronquial tratados con ACTH. Tesis grado médico. Direc. J. Grau y S. Urrutia. Univ. de Chile, 1954.
2. FROUCHTMAN, R., y SANGLAS, J.—Med. Clin., 19, 106, 1952.
3. GRAU, J.; LARRAIN, C.; RODRIGUEZ, J., y BASTERRICA, A.—Paris Médical, 15, 219, 1951.
4. GRAU, J.; LARRAIN, C., y DUQUE, I.—Rev. Méd. de Chile, 79, 386, 1951.
5. GRAU, J.; DUQUE, I., y GERBER, K.—Rev. Chil. de E. Broncopulmonares y Tuberculosis (en prensa), 1955.
6. GRAU, J.; URRUTIA, S.; DÍAZ, G., y UBILLA, A.—IX Jornadas Médico-Quirúrgicas de Valparaíso, 2-4 dic. 1954. (En prensa Rev. Méd. de Valp.)
7. GRAU, J.; GREZ, A.; URRUTIA, S.; UBILLA, A., y ROSEMBERG, D.—Algunos aspectos de la evolución broncoscópica e histopatológica del asma bronquial tratado con ACTH y Corticoides. II Congreso Internacional de Alergia. Río de Janeiro, nov. 1955.
8. GRAU, J., y COHEN, H.—Meticortelone en el asma bronquial. II Congreso Internacional de Alergia. Río de Janeiro, nov. 1955.
9. GRAU, J., y VALENZUELA, E.—Rev. Méd. de Chile, 78, 457, 1950.
10. GRAU, J.—Bronchial Asthma as a Factor of Exhaustion. Presentado al Meeting de la Société Intern. pour l'Invest. de la Fatigue et du Repos. Bruselas, jul. 1956.
11. GREZ, A.; GRAU, J.; URRUTIA, S., y UBILLA, A.—Evolución broncoscópica e histopatológica del asma bronquial tratado con ACTH y Corticoides. IV Congreso Internacional de Broncoesofagología. Buenos Aires, 28 octubre 1955.
12. HOLLMANN, W., and KRAUSE, W.—Z. ges. inn. Med., 8/6, 243, 1953.
13. HOTCHKISS, D.—Arch. Biochem., 16, 131, 1948.
14. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—El asma y otras enfermedades alérgicas. Editorial España, Madrid, 1932.
15. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Lecciones de Patología Médica. Editorial Científico Médica. Madrid, 1941.
16. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Algunos problemas de la Patología Interna. Editorial Científico Médica. Madrid, 1944.
17. LEBLOND, C. P.—Am. J. Anat., 861, 1950.
18. MERMOUND, CH. J.—Estudio histoquímico y electroforético del asma bronquial en pacientes tratados con hormonas hipófiso-córtico-suprarrenales. Tesis grado médico. Direc., J. Grau y E. Maldonado. Univ. de Chile, 1955.
19. ROMANI, J. D.—C. R. Soc. Biol., 148, 1.069, 1954.
20. SELYE, H.—Stress. Acta Inc. Montreal, 1950.
21. VALLÉRY RADOT, P.; HALPERN, B. N.; DUBOIS DE M.; J. M. et PEAN, V.—Les Bronches, vol. I, Janv. 1951.
22. VALLÉRY RADOT, P.; HALPERN, B. N.; DUBOIS DE M.; J. M. et PEAN, V.—Presse Méd., 38, 36, 1950.

## SUMMARY

Three types of Bronchial Asthma, Extrinsic, Intrinsic and Mixed, are analyzed from the clinic, bronchoscopy and histopathological angles. The internist, bronchopist and histopathologist examined and studied 104 serious Asthma patients from these three aspects. A comparison of the corresponding individual reports demonstrated a narrow correlation between the clinical diagnosis of the type of Asthma and the bronchoscopic and histopathological aspects which coincided in more than 80 % of the cases. The bronchoscopic and histopathological elements taken as a basis are detailed in the text, but briefly they refer, with respect to Extrinsic Asthma, to the existence of pale oedema in the bronchoscopy and to the epithelial desquamation and oedema of the basal membrane and chorion in the histopathological investigation, while in contrast Intrinsic or Bacterian Asthma presents a red oedema by hyperemia of the mucous membrane and an anatomic substratum very different from Extrinsic Asthma, with infiltration of the inflammatory elements and maintenance of the epithelium.

All these patients were treated with ACTH and, at the end of 10 to 15 days, when the clinical improvement was most evident, all the laboratory exams, including the bronchoscopy and the histopathological study of the biopsia, were repeated. It was possible to observe a perfect concomitance between the clinical improvement, both bronchoscopic and histopathological, in 85 % of the cases. A normalization tendency of the altered histopathological elements was observed in all three types of Asthma. By means of this investigation it was possible it was identify the structures which were most altered and most favorably modified by hormonal therapeutics, the fundamental substance being the most important of them, and



for this reason a special histochemical research was made on 12 patients, before and after treatment, while at the same time the amount of muco-protein serum of said patients was studied, demonstrating that the altered tissues presented a reduction in the muco-protein contents while in the blood these elements had increased, very highly at times. By hormonotherapy, which restablishes the repolymerization of the affected tissues the recovery of the tinctorial capacity of tissues rich in fundamental substance, accompanied by a reduction in the serum muco-proteins to normal level, was observed.

In conclusion bronchoscopy permits a more complete study of the Asthma patients and the histopathological field and, above all, the histochemical open new horizons for a better understanding of Asthma.

### ZUSAMMENFASSUNG

Vom klinischen, bronchoskopischen und histopathologischen Standpunkt aus werden die 3 Arten des Bronchialasthmas beschrieben und zwar der innerlich bedingte (*asma intrínseca*), der äusserlich bedingte (*asma extrínseca*) und der gemischte Typ (*tipo mixto*). 104 Patienten mit schwerem Asthma werden unter diesen 3 Gesichtspunkten vom Internist, Bronchoskopist und Histopathologen untersucht. Der Vergleich der entsprechenden Befunde, die unabhängig voneinander ermittelt wurden, bewies das Vorhandensein einer engen Beziehung zwischen der klinischen Diagnose der asthmatischen Form und dem bronchoskopischen und histopathologischen Aspekt, die in mehr als 80 % der Fälle übereinstimmten. Die bronchoskopischen und histopathologischen Elemente als Grundlage betrachtet, werden im Text eingehend erläutert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich beim äusserlich bedingten Asthma (*asma extrínseco*) in der Bronchoskopie um das Vorhandensein blassen Oedems, und in der histopathologischen Untersuchung um Abschuppung des Epithels und Oedem der Basalmembrane und des Chorion handelt im Gegensatz zum innerlich bedingten (*asma intrínseco*) oder Bakterienasthma, bei dem durch Hyperaemie der Schleimhaut ein rotes Oedem erscheint und ein vom äusserlich bedingten Asthma (*asma extrínseca*) sehr unterschiedliches anatomisches Substrat mit Infiltration entzündlicher Elemente und Erhaltung des Epithels in Erscheinung tritt.

Alle diese Patienten wurden mit Hypophyso-cortico-suprarenal hormonen behandelt und 10-15 Tage später, wenn die klinische Besserung am deutlichsten war, alle Untersuchungen, einschliesslich der Bronchoskopie und der histologischen Prüfung der Biopsie, wiederholt, wobei eine vollkommene Uebereinstimmung zwischen klinischer, bronchoskopischen und his-

topathologischen Besserung in 85 % der Fälle beobachtet werden konnte. In den 3 Asthmaformen konnte eine Neigung zur Normalisierung der veränderten histopathologischen Elemente beobachtet werden. Durch diese Untersuchung war es möglich diejenigen Strukturen zu erkennen, welche am stärksten verändert waren, und am günstigsten durch die Hormontherapie beeinflusst wurden, wobei die Grundsubstanz die wichtigste war. Aus diesem Grund wurde bei 12 Kranken die spezielle histochemische Untersuchung der Histologischen Schnitte vor und nach der Behandlung durchgeführt; gleichzeitig wurden bei diesen Kranken die Mucoproteinwerte im Serum studiert, wobei bewiesen werden konnte, dass die veränderten Gewebe eine Verminderung des Mucoproteingehaltes aufwiesen, während diese Elemente im Blut mengenmässig erhöht waren und zwar mitunter sehr hohe Werte erreichten. Durch die Hormontherapie, welche die Repolymerisation der Gewebe wieder herstellt, konnte die Rückgewinnung der Aufnahmefähigkeit für Farbstoffe der an Grundsubstanz reichen Gewebe, welche von einer Verminderung des Mucoproteingehaltes im Serum zu normalen Werten begleitet wurde, beobachtet werden.

Abachliessend ist zu sagen, dass die Bronchoskopie ein vollständigeres Studium der Asthmapatienten ermöglicht und dass das histopathologische und vor allem das histochemische Feld neue Perspektiven zur besseren Kenntnis des Asthma eröffnet.

### RÉSUMÉ

On analyse 3 types d'asthme bronchial: intrinsèque, extrinsèque et mixte au point de vue clinique, bronchoscopique et histopathologique. La comparaison des rapports des trois spécialistes effectués indépendamment a démontré l'étroite corrélation entre le diagnostique clinique de la forme d'asthme et l'aspect bronchoscopique et histopathologique qui coïncide dans plus de 80 % des cas.

Les éléments bronchoscopiques et histopathologiques pris comme base sont détaillés dans le texte mais, en somme, ils se réfèrent, en ce qui concerne l'asthme extrinsèque, à l'existence d'oedème pâle à la bronchoscopie et à la desquamation épithéliale et oedème de la membrane basale et chorion à l'étude histopathologique; ceci en contraste avec l'asthme intrinsèque ou bactérien qui, lui, présente un oedème rouge par hyperémie de la muqueuse et un substratum anatomique très différent de l'asthme extrinsèque, avec infiltration d'éléments inflammatoires et conservation de l'épithélium.

Tous les patients furent traités avec des hormones hypophyso-cortico-suprarrénales et, au bout de 10 à 15 jours, lorsque l'amélioration clinique fut plus évidente, on a répété tous les examens y compris la bronchoscopie et l'étude histopathologique de la biopsie, ce qui a permis

de constatar una concomitancia perfecta entre la améloración clínica, broncoscópica y histopatológica en 85 % de los casos.

On a pu observer la tendance á la normale des éléments histopathologiques altérés dans les 3 formes d'asthme. Au travers de cette étude il a été possible d'identifier les structures les plus altérées qui subissaient une modification plus favorable avec l'hormonothérapie, la plus importante d'entre elles étant la substance fondamentale.

Pour cette raison, dans 12 cas on a fait l'étude histochemique des coupes histologiques avant et après le traitement, en même temps qu'on a étudié le niveau des muco-protéines sériques chez ces mêmes malades, ce qui a permis de démontrer que les tissus altérés présentaient une baisse du contenu muco-protéique tandis que ces éléments restaient élevés, et parfois même á des très élevés, dans le sang.

Grâce á l'hormonothérapie, qui rétablit la repolymérisation des tissus affectés, il a été possible d'observer la récupération de la affinité tinctoriale du tissu riche en substance fondamentale, accompagnée d'une baisse des muco-protéines sériques á des niveaux normaux.

On conclut en disant que la broncoscopie permet une étude plus approfondie des malades asthmatiques et que le champ histopathologique et surtout le champ histochemique ouvrent de nouveaux horizons pour une meilleure connaissance de l'asthme.

## CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA HISTORIA DE LA DIGITAL

### III. Comunicación.

*¿Cuándo se conoció la existencia de la digital en España y cuándo se usó como medicamento?*

T. ALDAY REDONNET.

Catedrático de Farmacología experimental, Terapéutica general y Materia médica. Jefe de la Sección de Farmacología del Instituto de Biología y Sueroterapia (IBYS). Madrid.

Una de las drogas vegetales más empleadas en la actualidad, tanto ella como sus principios activos, es la digital (\*). Todos los años millares de enfermos normalizan el funcionamiento de su aparato circulatorio gracias a ella. Por otra parte, es posible que sea en nuestro país donde crecen espontáneamente mayor cantidad y variedades, hasta tal punto, que puede decirse que en la actualidad no hay provincia española

en donde no se la encuentre entre sus plantas indígenas (\*\*). Por ambos motivos consideramos interesante para los médicos españoles conocer cuál fué su origen y cuándo fué introducida en la terapéutica de nuestro país.

Hemos de considerar, en primer lugar, que se trata de un vegetal de bastante tamaño; que presenta flores de aspecto tan sumamente llamativo, que se usó y usa con fines ornamentales, y que, al mismo tiempo, su gran toxicidad le hace ser bien conocido de los habitantes de las regiones donde crece. Es decir, que se trata de una planta que no puede pasar inadvertida o confundirse con otras. Por consiguiente, ¿cuál ha sido la causa o causas por las cuales esta planta, ahora tan frecuente, no se ha conocido en España, tanto desde el punto de vista botánico como desde el medicamentoso, hasta finales del siglo XVIII?

En el transcurso de varios años de estudios hemos hallado algunos documentos que tal vez puedan explicar semejante fenómeno (ALDAY REDONNET<sup>3</sup>).

Hasta hace relativamente poco tiempo se admitía en todo el mundo que la digital era originaria de Irlanda (CUSHNY<sup>30</sup>, GAMIR<sup>44</sup>, FLUCKINGER y HANBURY<sup>37</sup>, TREASE<sup>100</sup>, HENRIJEAN y WAUCOMONT<sup>52</sup>, ALDAY REDONNET<sup>3</sup>, etc.). Es posible que en la Edad Media emigrara en dirección oriental, invadiendo primeramente la Gran Bretaña, y, más tarde, atravesando el mar, el Continente europeo y, por las cuencas del Rhin y del Danubio, llegase hasta el Mar Negro. Simultáneamente a esta emigración oriental se producían otras septentrional y meridional, que hizo que, desde Flandes y el sur de Alemania, atravesando Francia y los Pirineos, se propagara por toda la Península Ibérica.

La digital es una planta calcífuga y acidófila (RIVAS GODAY<sup>59</sup> y<sup>61</sup>, DUQUENOIS<sup>33</sup>, RODRÍGUEZ SUÁREZ<sup>95</sup>, etc.), o sea, que no crece, o lo hace de manera sumamente pobre, en terrenos ricos en calcio y basiófilos, como son en general los del sur de Francia y los de la cordillera Pirenaica. No es, pues, de extrañar, que la digital, con tan retardada emigración, se conociera en nuestra Península muchos años después que en las riberas del Rhin o en la Gran Bretaña. Semejante hipótesis parece, por consiguiente, razonable.

Hace poco tiempo que HIMMELBAUR y ZWILLINGER<sup>57</sup> escribieron que los orígenes de las diversas digitales eran principalmente la Península Ibérica y el otro polo del Mediterráneo: Asia Menor y el Cáucaso. También habría digitales atlánticas, como por ejemplo, la purpúrea, que tal vez, procediesen de Irlanda.

(\*\*) En 1874, RODRÍGUEZ FEMENÍAS<sup>93</sup> descubrió en Menorca una nueva digital que denominó "Digitalis dubia", planta autóctona que también se encuentra en Mallorca (FONT y QUER<sup>38</sup>, RIVAS GODAY<sup>59</sup>, BOLOS<sup>17</sup>, RODRÍGUEZ FEMENÍAS<sup>94</sup>, etcétera) y en Cabrera (BOLOS<sup>17</sup>). En las Islas Canarias crece espontáneamente, en alguna de ellas, una planta autóctona, muy afín a la digital, denominada "Isoplexis canariensis Lind.", de actividad manifiesta, cuyos principios activos han sido obtenidos y estudiados últimamente por GONZÁLEZ y CALERO<sup>40</sup>.

(\*) Nosotros creemos que tal vez sea más correcto denominar a la droga digitales, ya que son varias las especies, razas y variedades usadas en la clínica humana, siendo sus principios activos, en ocasiones, a cual más diferentes.