

a aparecer fenómenos tubéculoalérgicos o síndromes de impregnación tuberculosa y a éstos pueden seguir en ocasiones, siembras o una tisis en el otro pulmón o en el mismo.

SÍNTESIS

Debemos, pues, resumir nuestro concepto de la tuberculosis diciendo que es una enfermedad infecciosa en la cual a partir del complejo primario, generalmente, y a veces de un foco metastásico, se instaura una septicemia con brotes hemáticos, que se producen con intervalos más o menos largos. Estas siembras la mayoría de las veces no llegan a agarrar y sólo mantienen muchas veces un estado alérgico general que da cierta característica al proceso. A veces las localizaciones prenden en un órgano o sistema de órganos, originando una tisis. Cuando esto sucede, las demás manifestaciones o se desvanecen o pasan a un segundo plano. En esta infección la latencia de los focos puede durar bastantes años, durante los cuales puede no haber absolutamente ninguna manifestación clínica o sólo tubéculoalérgica o síndromes de impregnación. Las múltiples causas que alteran la resistencia del individuo, entre ellas las superinfecciones, variando las relaciones entre focos y organismos, pueden motivar una exacerbación de los primeros, y según las localizaciones y reacciones de éstos con el sistema circulatorio, así serán distintas las consecuencias. Cuando el proceso cura totalmente extinguiéndose los focos, puede una infección externa prender en forma de reinfección.

Como la localización de los procesos puede abarcar y abarca a todos los órganos y tejidos, la actual división de trabajo determinada por la extensión de los conocimientos y por la multiplicación de las técnicas del trabajo, hacen necesario que intervengan todos los especialistas, pero desde aquí advierto que deben trabajar subordinados a aquel que conozca y siga los procesos biológicos de la infección. Desde hace siete años he seguido esta pauta y he obtenido la colaboración de personas y servicios y hasta ahora no me arrepiento, sino todo lo contrario.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 GONZÁLEZ GIL. — Trab. Hosp. Nac. Enf. Inf., 3, 1.032, 1933.
- 2 NICOLLE. — C. R. Acad. Sci., 18, 800, 1919.
- 3 TAPIA. — Anales de la Acad. Méd. Quir., 26, 13, 1925.
- 4 ROEMER. — Beitr. Klin. Tb., 13, 1, 1908.
- 5 ROEMER y JOSEF. — Beitr. Klin. Tb., 17, 486, 1910.
- 6 BRUNO LANGE. — Zbl. Hyg., 110, 187 y 197, 1928.
- 7 BRUNO LANGE y LYDTIN. — Zbl. Hyg., 110, 209, 1929.
- 8 BRUNO LANGE y BRUNZEMA. — Zbl. Hyg., 111, 354, 1930.
- 9 BIELING y OELRICHS. — Z. Tb., 69, 242, 1934; y Beitr. Klin. Tb., 88, 365, 1936.
- 10 BIELING. — Medizin u. Chemie T. II. Bayer-Meister-Lucius, 1934.
- 11 SCHWARTZ. — Empfindlichkeit und Schwindsucht. Leipzig, 1935.
- 12 WEDER. — Z. Tb., 70, 1, 1934.
- 13 JENET. — Z. Tb., 86, 261, 1941.
- 14 HUESSCHMANN. — Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin, 1928.
- 15 BRAEUNING y REDEKER. — Die hämatogene Lungentuberkulose des Erwachsenen. Leipzig, 1931; Phthisische Entwicklungen aus den Reihen des Frühinfilrat und des phthisischen Nachschubes. Leipzig, 1931.
- 16 KAYSER-PETERSEN y GRENZER. — Fürsorgerische Beobachtungen über die Anfänge der Lungentuberkulose Erwachsener. Leipzig, 1939.
- 17 ASCOLI. — Schweiz. med. Wschr., 11, 241, 1939.
- 18 ASSMANN. — Erg. ges. Tbkforsch., 1, 115, 1930.
- 19 REDEKER. — Beitr. Klin. Tb., 63, 576, 1926.
- 20 BEITZKE. — Pathologische Anatomie der Tuberkulose im Pubertätsalter. Erg. ges. Tbkforsch., 3, 1931.
- 21 LIEBERMEISTER. — Die Tuberkulose als Allgemein-Krankheit. Leipzig, 1939.
- 22 ICKERT. — Über exogene Reinfekte und die Superinfektion bei Tuberkulose. Leipzig, 1939.
- 23 MALMRÖSS y HEJVALL. — Entstehung und Entwicklung der Lungentuberkulose. Leipzig, 1938.
- 24 REDEKER. — Xème Conference de l'Union Internationale contre la Tuberkulose. Lisboa, sept. 1937, pág. 252.
- 25 STEFKO. — Z. Tb., 70, 386, 1934.
- 26 PUSIK. — Z. Tb., 69, 266, 1934.
- 27 ANOSSOW. — Rev. Esp. Tub., 51, 119, 1935.
- 28 KLARE. — Konstitution und Tuberkulose im Kindesalter. Leipzig, 1935.
- 29 KLARE y KOESTER. — Konstitutionsschule. Leipzig, 1940.
- 30 SITZENFREY. — Die Lehre der kongenitalen Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Plazentatuberkulose. Berlin, 1909.
- 31 SCHMIDR. — Die Tuberkulose der Plazenta. Handbuch der Kinder- und Jugendtuberkulose, 1, 137, 1930.
- 32 ZARCO y DOMÍNGUEZ. — Tuberculosis y Embarazo. Madrid, 1940.
- 33 CALMETTE y LACOMBE. — Presse méd., 45, 1.409, 1926.
- 34 LIEBERMEISTER. — Handbuch der Inneren Medizin, 3^a edición. Berlin, 1, 1, 1934, y 2^a.
- 35 LIEBERMEISTER. — Beitr. Klin. Tb., 228, 62, 1925; y Die Bazillämie en el Handbuch der Kinder- und Jugendtuberkulose. Leipzig, 1, 451, 1930.
- 36 LEWANDOWSKY. — Die Hauttuberkulose. Berlin, 1916.
- 37 TELLO VALDIVIESO. — Rev. Esp. Tub., 27, 775, 1933.
- 38 DIEHL. — Das Erbe als Formgestalter der Tuberkulose. Leipzig, 1941.
- 39 BURNAND. — Les Syndromes d'impregnation tuberculeuse. Paris, 1938.
- 40 STARLINGER. — Neue Dtsche. Klin., 4, 1936.
- 41 ENGEL. — Die okkulte Tuberkulose im Kindesalter. Leipzig, 1929.
- 42 SCHULZ. — Der tuberkulös überempfindliche Mensch. Leipzig, 1939.
- 43 TAPIA y TELLO VALDIVIESO. — An. de Med. Int., 1.531, 1932; y Trab. Hosp. Nac. Enf. Inf., 3, 103, 1932.
- 44 PONGOR. — Z. Tb., 74, 275, 1936.
- 45 RENNEN. — Beitr. Klin. Tb., 53, 197, 1922.
- 46 TAPIA, MERINO y NAVARRO. — An. de Med. Int., 2, 31, 1933; y Trab. Hosp. Nac. Enf. Inf., 4, 1, 1933.

ORIGINALS

SOBRE EL MECANISMO DE LA REACCIÓN ASMÁTICA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, E. ARJONA y J. M. ALÉS
Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid.
 Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

Según es notorio, la crisis asmática es un accidente paroxístico que se caracteriza por disnea de tipo dominante espiratorio, con potente acción

también de los músculos auxiliares de la inspiración, sibilancias y roncos y en algunas ocasiones estertores húmedos, generalmente taquicardia, con frecuencia cianosis, y hasta estasis yugular. Desde un punto de vista dinámico, los estudios de las fracciones respiratorias (HURTADO y KALTREIDER, STAHELIN y SCHÜLTZE, MEAKINS y DAVIES, JIMÉNEZ DÍAZ, CENTENERA y ALEMANY, etc.) demuestran que existe una insuflación pulmonar con aumento del volumen total del pulmón en la mayor parte (¡no

en todos!) de los casos, y simultáneamente un descenso de la capacidad vital y elevación de la posición media del pulmón, descenso de la negatividad de la presión Donders, aumento de presión intratorácica y lentificación circulatoria fundamentalmente motivada por estasis de entrada (nosotros, ALEXANDER, KOUNTZ y PEARSON, ONTANEDA y BERCONSKY); la oxigenación de la sangre arterial está en la mayor parte de los casos disminuida, coincidiendo sólo a veces con un aumento de la tensión arterial del CO₂, que, por el contrario, casi siempre está disminuida, lo cual revela la hiperventilación y que el déficit de oxihemoglobina es debido a la existencia de zonas no aireadas (focos de atelectasia). La crisis asmática se presenta en diversos tipos clínicos de asma, y para no entrar en este momento en la discusión de si se trata o no de procesos distintos, hablamos en general de "reacción asmática", para definir todos esos fenómenos que se pueden presentar en forma de un paroxismo agudo recortado, como en la propiamente dicha "crisis", o reiterándose con frecuencia entre intervalos de remisión incompleta en el seno de un estado o acceso prolongado o bien como molestia prácticamente continua en las formas más contumaces e intensas. En uno u otro caso, e independientemente de que el asma se desencadene por influjos alergénicos o no, la reacción tiene en sí las mismas características esenciales. Es cierto que aun en el mismo caso, ciertos de los caracteres varían de una a otra ocasión, hasta el punto de describirnoslos los enfermos como formas distintas, pero estas diferencias en el fondo son más bien adjetivas. Así hay unas formas secas de reacción, en las que predomina la tos quintosa y fatigante, sin expectoración, algunas veces emética y originando en algún caso desvanecimientos con el esfuerzo; el ahogo suele ser intenso, sobre todo en seguida de los golpes de tos que van seguidos de una serie de respiraciones más aceleradas, de una acción más visible de los músculos inspiratorios auxiliares, y de una mayor angustia: a la auscultación, la espiración prolongada, sibilancias y ronquidos. Al lado de esta forma seca, hay una forma húmeda, en la cual, sobre todo, predominan los fenómenos de secreción, por cuanto la disnea es en general menos violenta, la tos menos desconsolada y seguida de expectoración, que al principio es escasa y más concreta, perlada, para hacerse después más abundante. Muchas veces la disnea es poco marcada y el aspecto clínico es de una bronquitis intensa; esto ocurre sobre todo en los niños y en ciertas formas de asma húmedo que ya hemos descrito. Hay, por último, casos en los cuales la reacción asmática prolongada adopta en determinados momentos un aspecto seco que evoluciona en otros a una expectoración más abundante y flúida, con cambios de auscultación y mejoría transitoria de la disnea.

No creemos que todos estos fenómenos, cuya variedad no es nuestro objeto abarcar ahora, correspondan a una reacción siempre igual del aparato respiratorio; de aquí que en las discusiones que se entablaron sobre el mecanismo del ataque de asma los diferentes autores hayan sostenido puntos de vista distintos basados en su observación personal. Las hipótesis más frecuentemente sostenidas han sido

las del broncoespasmo, y la de una reacción vasomotora o secretora; algunos autores han representado más bien puntos de vista intermedios, considerando que son varios los factores de la crisis (MORAWITZ, STAHELIN, BERWER, etc.).

La hipótesis del broncoespasmo, sugerida ya por WILLIS, tomó pronto apoyo ulterior por el descubrimiento por REISSEISEN de la musculatura bronquial y apoyándose en resultados experimentales de excitación eléctrica del vago o de la misma pared bronquial, o por datos clínicos, ha sido defendida por numerosos autores, como PROHASCKA, LONGET, VOLKMANN, BIERMER, TROUSSEAU, etc. Un apoyo posterior ha tenido este punto de vista con la demostración por BRODIE y DIXON, merced a un ingenioso dispositivo de la acción broncoconstrictora de las fibras del vago y la inervación inhibidora por fibras provenientes del simpático cervical y los rami-comunicantes de las D₁-D₃; así como por la provocación de broncoconstricción por la pilocarpina, que puede ser suprimida al perfundir la circulación pulmonar con adrenalina o atropina. En su virtud, tanto el ataque asmático humano como la muerte del cobaya en choque anafiláctico, que como se sabe presenta los caracteres de la "reacción asmática", han sido preferentemente interpretados como un espasmo bronquial.

Una serie de objeciones, desde el punto de vista clínico, se ha hecho a este punto de vista; en primer término, no aclara los fenómenos de hipersecreción, que son tan dominantes en algunas ocasiones; en segundo lugar parece improbable que el espasmo bronquial por sí pueda provocar la intensidad de fenómenos disneicos que se evidencian, a menos de un broncoespasmo tan difuso e intenso que tendría que ocasionar más bien atelectasia que la insuflación, que es un carácter casi constante. Por otra parte, hay una serie de fenómenos en la crisis asmática que no se sabe hasta qué punto podrían derivarse del simple broncoespasmo; nos referimos sobre todo a los datos que se recogen en la radioscopia y la tráqueobroncoscopia. Radiológicamente hemos tenido ocasión de observar muchos casos en pleno acceso y se advierten tres síntomas principales: el descenso del diafragma, la gran claridad de los campos pulmonares y la dilatación del bulbo de la pulmonar a veces con ingurgitación de los hilios. El descenso del diafragma es constante, el músculo ocupa una posición baja, a veces es casi horizontal, desapareciendo las cúpulas, en ocasiones hasta parece invertido, y lo que más sorprende es su inmovilidad absoluta, a menos que como muchas veces se ve, la potente inspiración aspire el diafragma hacia arriba, que entonces tiene un débil movimiento pero paradójico, invertido. Ya se prestó atención a partir de WINTRICH a la escasa movilidad diafragmática y a su descenso en las experiencias de excitación del vago, y en el asma humano por datos de observación, ya que no era entonces dado como ahora verlo directamente; y de esto surgió el supuesto de que la crisis asmática no sería sino un calambre del diafragma, hipótesis que sería inaceptable, pues nos dejaría sin explicar los fenómenos más esenciales de la reacción. Además sabemos por casual experiencia que la sección de los frénicos al inmovilizar el diafragma produce

un empeoramiento considerable del asma; tres veces hemos visto que la sección del frénico hecha por un proceso tuberculoso concomitante hizo aparecer una situación grave de mal que en uno de los casos produjo la muerte en breves días; si la crisis fuera un espasmo diafragmático debería pasar lo contrario justamente. El descenso nos parece que exige más bien una falta de acción contráctil que coincidiendo con la dilatación pulmonar que empuja hacia abajo le hace adoptar esa posición; la acción inspiratoria del diafragma falta sin duda, y a eso es debida en gran parte la entrada violenta en juego de los músculos accesorios de la inspiración que originan el tipo rápido y casi convulsivo de los movimientos inspiratorios. Aunque la intervención del diafragma no puede considerarse aclarada, parece un fenómeno secundario y quizás una adecuación a la respiración con obstáculo, especie de reflejo respiratorio que aunque en mucho menor grado también se advierte en la disnea cardíaca y en general cuando hay rigidez del pulmón; de todos modos en la prolongación de la crisis, en el círculo vicioso que mantiene a veces el estado asmático es verosímil que la anulación secundaria de la acción del diafragma juegue un papel importante. Los otros signos radiológicos parecen corresponder a una intervención de la circulación pulmonar en la crisis; la dilatación del bulbo de la pulmonar que a veces es marcada y en cambio desaparece cuando el enfermo queda fuera de la reacción asmática denota un obstáculo en el círculo menor; TSUJI y sus colaboradores interpretan estos aspectos como consecuencia de estasis en el sistema de las arterias y capilares pulmonares por la contracción potente de las venas, pero en algunos casos, como KUHLMANN ha observado, se produce una claridad enorme de los campos pulmonares, en los cuales desaparecen las sombras normales de las ramas de la arteria pulmonar como si más bien que estasis hubiera una isquemia (*angiospasmo?* *esclerosis?*) del círculo menor. Como quiera que en los vasos pulmonares de los sujetos muertos de asma se encuentran a veces engrosamientos de la pared e infiltración eosinófila y en ocasiones una verdadera periarteritis nudosa (HARKAVY), no se puede menos de pensar en una intervención de factores del círculo menor en la reacción asmática.

La endoscopia, después de la observación primera de STUERCK ha permitido descubrir numerosos fenómenos de la crisis (CLERF³, LUKEWS¹⁹, PICMANN VINSON²⁶, etc.). Por lo pronto es muy frecuente una tumefacción de la mucosa que puede aparecer simplemente congestiva, edematosa y aun con aspecto urticarial; asimismo la secreción de moco espeso y viscoso, muy adherente, que en ocasiones forma verdaderos tapones obstructivos, pocas veces visibles directamente, aunque en las autopsias se encuentran de modo sistemático; también por la inyección de lipiodol STEINBERG ha obtenido imágenes recortadas que parecen indicar que los bronquios finos se han obstruido por el moco. Otro fenómeno señalado por los autores es el colapso espiratorio de la tráquea y bronquios, en cuya virtud la misma pared del tubo se doblega viñiendo a cerrar su luz.

Otro aspecto que llama la atención frente a una hipótesis de broncoespasmo para explicar la reacción

asmática es el farmacológico; que la adrenalina tenga la gran eficacia que es sabida no es chocante si se tiene en cuenta la acción broncodilatadora de la inervación simpática y el efecto antagonista a la inervación vagal, pero es sorprendente en primer término que la atropina no tenga esa utilidad, y también que la pituitrina desarrolle su potente acción antiasmática sobre todo cooperando con la adrenalina cuando se trata de un producto que excita en general la contracción de los músculos lisos. Estas anomalías han sido punto de partida para los estudios de TSUJI y sus colaboradores (WADA, MIYAKE, etc.) como consecuencia de los cuales llegan a un punto de vista distinto; la crisis asmática sería el resultado de la contracción de las vérulas pulmonares, cuyas fibras musculares aparecen por eso hipertróficas en las autopsias de asmáticos, con vasodilatación de los capilares y arteriolas que están repletos y hacen turgente la pared de los alvéolos; éstos en un primer momento quedan por eso estrechados, siendo la reacción disneica con replección inspiratoria y vaciamiento insuficiente en la espiración, la que va dilatándolos progresivamente produciendo el enfisema característico.

Por nuestra parte hemos efectuado algunas experiencias sobre el asma experimental histamínico y de choque en el cobaya y los efectos farmacológicos del mismo, cuyos resultados son el objeto de este trabajo.

I. EL CHOQUE RESPIRATORIO ANAFILÁCTICO E HISTAMÍNICO EN EL COBAYA

Varios autores (HUBER y KOESSLER, etc.) han demostrado que el preparado bronquial puede permitir estudiar el choque local anafiláctico lo mismo que la tira uterina según el método de Schultz y Dale; a este objeto se presta el bronquio del cobaya por tener una mayor aptitud por él el choque en este animal, lo cual dentro del concepto de la anafilaxia como proceso celular indica que el aparato bronquial del cobaya es un órgano de choque o liberación de las substancias activas del mismo.

En las experiencias efectuadas se procedió poniendo una cánula en la tráquea en comunicación con el aparato de respiración artificial, y abriendo a continuación el tórax y poniendo la cánula de entrada del líquido que ha de perfundir el círculo menor en el ventrículo derecho y la de salida en la aurícula izquierda; un gancho puesto en la base del pulmón comunica los movimientos respiratorios a la palanca inscriptora.

En la figura 1 se reproduce una gráfica como ejemplo del efecto del choque; se ve que al añadir ovalbúmina al líquido de perfusión se produce una disminución progresiva de la amplitud de los movimientos respiratorios que acaba por su total abolición; simultáneamente se advierte cómo el pulmón se insufia progresivamente. La adrenalina, como se ve en las gráficas, suprime por completo el proceso recuperándose los movimientos poco a poco para restaurarse a la normalidad.

Dentro de lo que actualmente se piensa acerca del mecanismo del choque anafiláctico debe interpretarse todo esto como resultado de la acción sobre las células de la mezcla antígeno-anticuerpo, la cual irroga en éstas una alteración o "lesión" que se traduce

en la liberación de las substancias productoras del choque; entre éstas es segura la liberación de histamina, que FELDBERG¹ ha podido demostrar directamente del pulmón del cobaya en el choque, y es verosímil que haya algunas otras como las de acción lenta descritas por KELLAWAY y TRETHEWIE (S. R. S.)¹⁴. La acción de la histamina sobre el

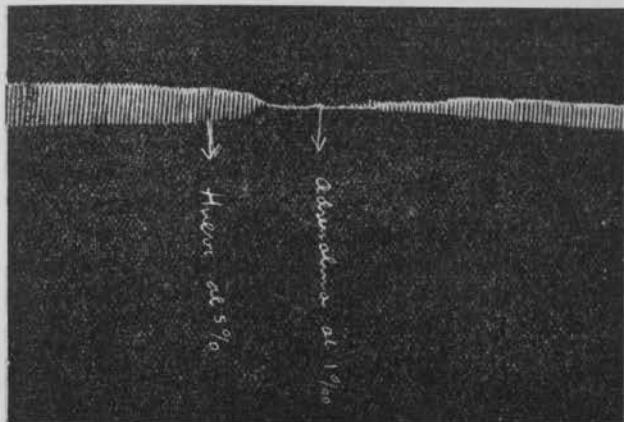


Fig. 1. — Cobaya núm. 30, sensibilizado a huevo. Pulmón aislado; temperatura de pulmón 33°.

mismo preparado es equivalente a la del antígeno sensibilizante como se ve por ejemplo en la figura 2, y es igualmente que la anterior frenable por la adrenalina.

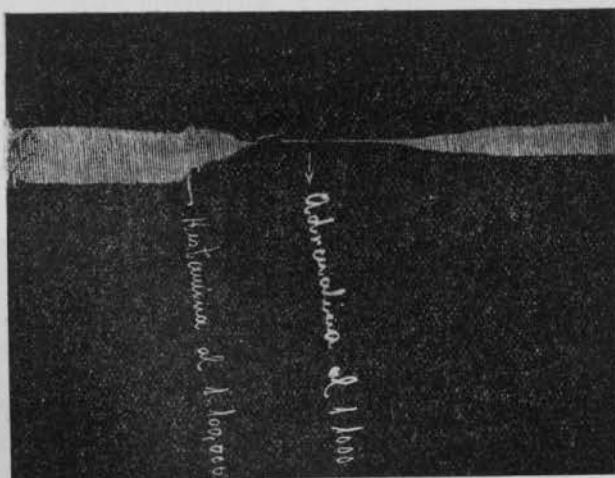


Fig. 2. — Cobaya núm. 28. (Pulmón aislado de animal normal)

MCDOWALL y THORNTON han trabajado con un preparado muy ingenioso que permite inscribir la contracción bronquial por el aumento de la presión intratraqueal, y simultáneamente perfundir el círculo menor con diversos fármacos; así han podido determinar la broncoconstricción por la pilocarpina, que se frena por la atropina, y asimismo el efecto broncoconstrictor de la histamina, que en cambio no se frena por la atropina, y sí solamente por la adrenalina. No hay más remedio que suponer que el efecto de la histamina no sea puramente broncoconstrictor o que la contracción se haga por un mecanismo distinto, directamente muscular, sobre el cual la atropina sea inactiva. Pero como los ésteres de la colina, cuya acción es frenable por la atropina, pue-

den determinar contracción bronquial, es de pensar más bien lo primero. Con el objeto de ver si la histamina actúa como broncoconstrictora efectiva se hicieron a continuación otras experiencias.

II. EFECTOS DE LA ADRENALINA E HISTAMINA SOBRE EL CALIBRE BRONQUIAL

Para estas experiencias se introducía una cánula en la tráquea habiendo extraído del tórax del cobaya todo el árbol respiratorio, y se hacía una incisión en la base del pulmón; el líquido que era introducido por la tráquea a presión constante vaciaba por la herida pulmonar y la velocidad de salida (cantidad fluyente por minuto) era medida; los cambios en el calibre bronquial deben naturalmente traducirse en disminución del líquido que sale.

En la figura 3 puede verse el efecto de la histamina que hace bruscamente descender la cantidad de líquido que sale por el árbol respiratorio, y por

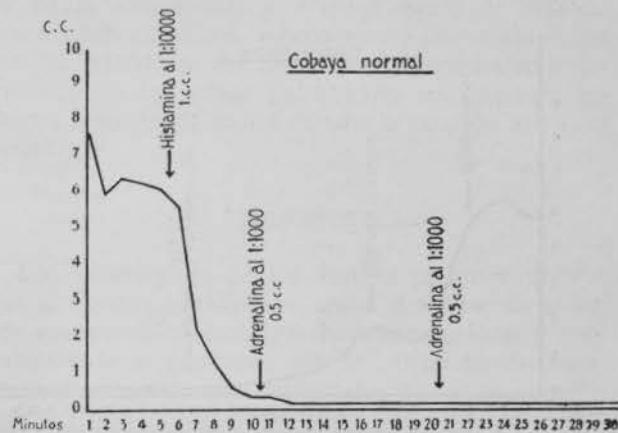


Fig. 3.

consiguiente ha originado una potente broncoconstricción. Pero lo que es interesante, según se advierte en la misma gráfica, es que la adrenalina no aumenta el rendimiento líquido, o lo que es lo mismo,

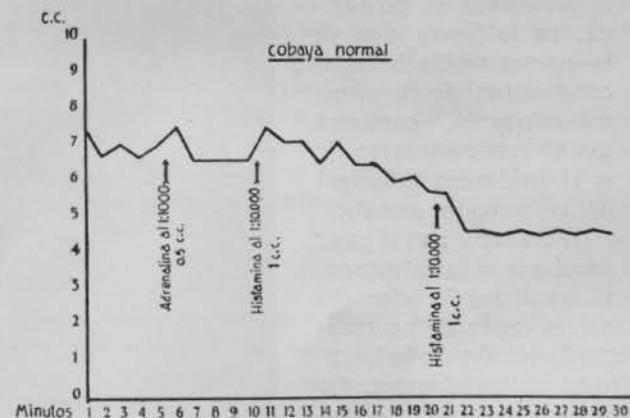


Fig. 4.

no suprime la broncoconstricción que ha producido la histamina. Cuando se procede al contrario, como muestra la figura 4, es decir, cuando se pone primariamente la adrenalina, ésta no influye el calibre bronquial, pero es capaz de evitar que la adición ulterior de histamina produzca la misma broncoconstricción.

Con lo anterior confirmamos la acción bronco-

constrictora de la histamina, también vista por otros autores anteriormente, pero averiguamos que no es frenada por la adrenalina; si en cambio, como antes se ha visto, la adrenalina es capaz de suprimir el ataque asmático experimental que produce la histamina, la conclusión obligada es que la acción de la histamina no es simplemente de broncoconstricción, sino que simultáneamente tiene otro efecto más fundamental, que es el que antagoniza la adrenalina; y que es más fundamental se demuestra por el hecho de que basta su neutralización aunque no se afecte la broncoconstricción, para que la crisis cese.

III. EL EFECTO DE LA PITUITRINA

La pituitrina en la clínica es un fármaco sumamente útil en los enfermos de asma, haciendo cesar ataques que no han cedido totalmente a la adrena-

la histamina es antagonizado por la adrenalina, del mismo modo que antagoniza el choque antigenético y el acceso de asma humano. La histamina tiene un efecto broncoconstrictor, pero no es ésta su única acción, puesto que la adrenalina no antagoniza esta broncoconstricción y en cambio sí suprime la crisis respiratoria histamínica; debe aceptarse pues que la histamina hace algo más y este algo no puede ser sino su acción capilar y posiblemente edematógena. En cuanto a la pituitrina su acción sobre la crisis de asma no se verifica seguramente localmente sobre el aparato respiratorio, toda vez que vemos no puede neutralizar el efecto del choque anafiláctico local ni tampoco el de la histamina, y es de pensar que se trate de una acción más bien a distancia, quizás sobre los centros diencefálicos vegetativos.

DISCUSIÓN

Las investigaciones relatadas impulsan a afirmar que el mecanismo íntimo de la crisis de asma es la liberación de histamina y substancias afines en el árbol respiratorio que constituye el órgano de choque por la acción de los que se consideran mecanismos desencadenantes de las crisis (alérgenos o influencias no reagínicas, desde drogas a influjos climáticos y aun psicológicos). El parecido absoluto del efecto del choque anafiláctico con el de la adición de histamina y su pareja influenciación por la adrenalina parecen muy demostrativos; por otra parte está demostrado: a) que la pulverización de histamina produce en los cobayos una sintomatología igual a la del choque antigenético y determina un asma cuyas características anatomo-patológicas no difieren del producido pulverizando los alérgenos sensibilizantes esencialmente (NEELY); b) la liberación de histamina en el pulmón del cobaya durante el choque anafiláctico (FELDBERG); c) la so-

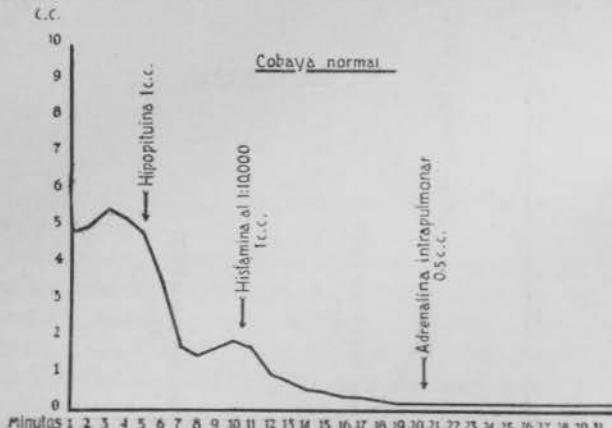


Fig. 5

lina; esta acción es paradójica si como parece natural la pituitrina tiene una acción broncoconstrictora. A este objeto sobre preparado similar se probó la acción de la pituitrina; en la figura 5 se ve la intensa acción broncoconstrictora de la pituitrina, que nos confirma que el broncoespasmo no es el fenómeno principal de la reacción asmática.

Interesaba averiguar asimismo si la pituitrina, al igual que la adrenalina, es capaz de neutralizar la acción de la histamina independientemente de su efecto sobre el calibre de los bronquios. En la figura 6 se ve que

la pituitrina no tiene acción broncoconstrictora por vía vascular, ni es capaz de evitar la broncoconstricción por la histamina.

Como resumen de todo lo anterior concluimos que: la crisis producida por el choque antigeno-anticuerpo sobre el árbol respiratorio del cobaya y que imita exactamente el acceso asmático, es reproducida por la histamina exactamente. El efecto de

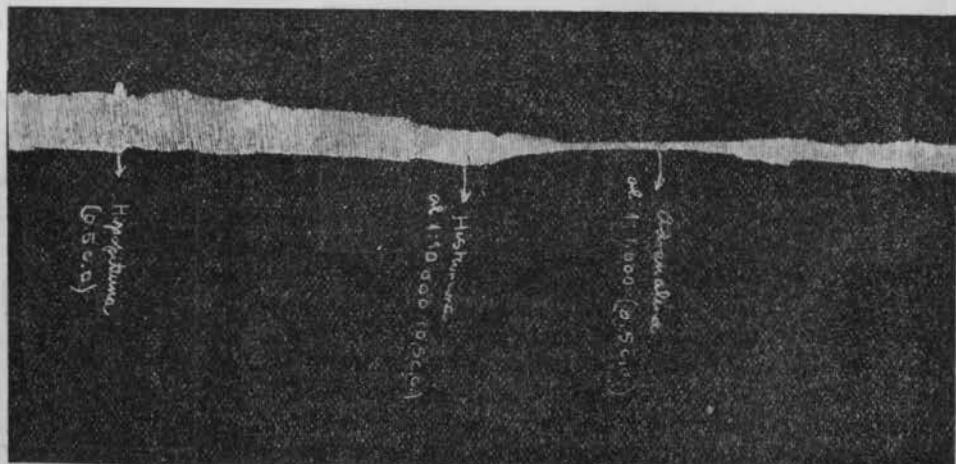


Fig. 6. — Cobaya número 51. Pulmón aislado

brevieliminación notable por las heces de histamina en los asmáticos (MYHRMANN y TOMEMIUS²³); d) la intervención del contenido en histamina del polvo en algunos tipos clínicos de asma aparentemente alérgicos (asma por el polvo de algodón, HAWORTH y MACDONALD⁷); y e) en el espuma asmática HAR-KAWY^{3, 6} encontró substancias broncoconstrictoras, y KNOTT y ORIEL¹⁵ hallaron substancias histamí-

nicas en el esputo de asmáticos y otras enfermedades producidas por unas bacterias Gram-negativas del grupo Friedländer. Es muy posible que no sea solamente histamina lo que se libere, pero esto por el momento no puede quedar aclarado.

Ahora bien, es evidente que la acción "asmógena" de la histamina no se produce por broncoconstricción, por lo menos exclusivamente. La histamina es un principio de acción dominante vascular (BARGER y DALE) y cabe pensar que sea por este mecanismo como produce inmediatamente la "reacción asmática". TSUJI ha estudiado con sus colaboradores la acción de la histamina y la adrenalina sobre la circulación menor y concluye que la histamina tiene una acción vasodilatadora sobre arteriolas y capilares (hecho ya anteriormente demostrado), pero en cambio produce contracción de las vénulas; esta conclusión se alcanza por el hecho de que si bien tanto la histamina como la adrenalina disminuyen el flujo del líquido de perfusión del círculo menor, en cambio la histamina produce un edema del pulmón que no se origina por la adrenalina. Si bien no se puede concluir un completo antagonismo en la acción vascular de la histamina y la adrenalina, sí en cambio una diferencia de acción en el sentido de que la adrenalina actúa como vasoconstrictora, sobre todo sobre el sistema capilar, en tanto que la histamina le dilata de acuerdo con las ideas ya adquiridas. Pero últimamente DALLY, FOGGIE y HEBB, han profundizado aisladamente las venas desde las arterias bronquiales y así pudieron averiguar que si la histamina en pequeñas dosis aumenta el flujo venoso, en dosis mayores la disminuye, y que la adrenalina produce contracción de arterias y venas en dosis menores, y de los capilares al subir éstas. Lo esencial es que la histamina produce un edema, y es seguramente este edema lo que es neutralizado por la adrenalina.

Los caracteres clínicos de la reacción asmática no se oponen al supuesto de una ingurgitación del círculo menor, en favor de la cual sin embargo no se cuenta con argumentos directos convincentes, pero parece posible aunque no deba ser de gran intensidad por las indudables diferencias del ataque asmático con el edema agudo pulmonar en la insuficiencia ventricular izquierda, a la cual no solamente no se opone la adrenalina, sino que como es notorio es capaz de producirla. Nos inclinamos a pensar que tanto en el acceso asmático como en el choque anafiláctico y como en la crisis que se provoca por la histamina, lo esencial es un edema intersticial, en el tejido conjuntivo, del pulmón, y simultáneamente una ingurgitación edematosa de las mucosas respiratorias. El broncoespasmo no es seguramente el fenómeno fundamental, aunque se presente quizás como una manifestación más del choque, o posiblemente como una reacción secundaria. Que en el hombre el músculo liso no es la estructura electiva de choque como lo es en otros animales, parece evidente (véase también WALZER), y últimamente se probaría por el hallazgo de TUFT³⁰ que ha tomado en una mujer sensibilizada en el curso de una intervención, una tira de útero, colocándola después en el preparado de Schultz-Dale y viendo que el alérgeno no produce contracción como con el útero del cobaya sen-

sible. No obstante esto, como la histamina tiene un indudable efecto broncoconstrictor, parece natural aceptar que sea una consecuencia más del choque, aunque de secundaria importancia, el broncoespasmo. La sobresecreción de moco de las cualidades conocidas denota una reacción del epitelio bronquial; experiencias de KONUTZ y KOENIG¹⁶ demostraron que la excitación del vago produce un aumento de la secreción de moco bronquial; y además la mucosa congestiva y edematosa no es de chocar que tenga una reacción mucípaga.

En la clínica a los anteriores factores se unen seguramente, además del edema, la posible ingurgitación del círculo menor, y en cierto grado el broncoespasmo, otros factores que acentúan la crisis y propenden a cerrar el círculo vicioso: la posición e inmovilidad del diafragma, el colapso de las paredes bronquiales en la inspiración forzada, y la presencia de zonas atelectásicas y eventualmente de infiltrados seudoneumónicos, especialmente frecuentes en las formas infecciosas del asma. A la larga lesiones definitivas de los vasos pulmonares seguramente influyen también de modo directo la reacción asmática persistente.

RESUMEN

Las experiencias de los autores permiten aceptar que el choque anafiláctico, como el ataque de asma, son equiparables al choque histamínico local y probablemente se producen por la liberación de histamina localmente. La histamina no actúa simplemente como broncoconstrictora, sino que además y sobre todo produce edema e ingurgitación pulmonar que es neutralizado por la adrenalina; la adrenalina en el asma no actúa por frenar el broncoespasmo, sino por suprimir estos otros factores (edema, ingurgitación) que son los hechos esenciales en el mecanismo inmediato de la crisis asmática. En cuanto a la pituitrina que es broncoconstrictora actuaría a distancia sobre la circulación pulmonar o sobre la liberación de histamina u otras substancias activas. Varios factores contribuyen seguramente en la producción del ataque de asma y su diferente participación en cada caso originan las diferentes características del mismo de unos casos a otros o de una a otra crisis en el mismo enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 BARTOSCH, FELDBERG y NAGEL. — Pflügg's Arch., 230, 129 y 674, 1932; y 231, 616, 1933.
- 2 BERGER. — En Allergie, de Berger-Hansen, ed. Thieme, Leipzig, 1940, págs. 1 y 370.
- 3 CLERF. — Journ. Amer. Med. Ass., 89, 872, 1927.
- 4 DALE. — Bull. J. Hopk. Hosp., 31, 257, 1920.
- 4 bis DALLY-FOGGY y HEBB. — Quart. J. Phys., 30, 18, 1940.
- 5 HARKAVY. — Arch. int. Med., 45, 641, 1930.
- 6 HARKAVY. — Arch. int. Med., 67, 709, 1941.
- 7 HAWORTH y McDONALD. — V. Feldberg, Ann. Rev. Phys., 3, 689, 1941.
- 8 HURTADO y KALTREIDER. — J. Clin. Inv., 18, 1.053, 1934.
- 9 JIMÉNEZ DÍAZ. — Crón. Méd., 62, 99, 1930.
- 10 JIMÉNEZ DÍAZ. — El asma y otras enfermedades alérgicas. Madrid, 1932.
- 11 JIMÉNEZ DÍAZ, ALEMANY y CENTENERA. — Arch. card. y hem., 17, 8, 1935.
- 12 JIMÉNEZ DÍAZ, AGESTA y ALEMANY. — Rev. Clín. Esp., 5, 413, 1942.
- 13 KALLOS. — En Fortsch. d. Allergielehre, ed. Karger, Basel y Nueva York, 1939, pág. 1.
- 14 KELLAWAY y THRETEWIE. — Quart. J. Phys., 30, 121, 1940.
- 15 KNOTT y ORIEL. — J. Phys., 70, 31, 1930.
- 16 KOUNTZ y KOENIG. — J. Allergy, 1.429, 1929-1930.

- 17 KOUNTZ y ALEXANDER. — Medicine, 13, 251, 1935; y Kountz, Pearson y Koenig, J. Clin. Inv., 11, 1.281, 1933.
 18 KUHLMANN. — Deutsch med. Wschr., 65, 833, 1939.
 19 LUKENS. — Cit. sub.
 20 McDONALD y THORNTON. — J. Phys., 70, 44, 1930.
 21 MEAKINS y DAVIES. — Resp. funct. in disease, 1925, Londres, ed. Oliver & Boyd.
 22 MORAWITZ. — En el Spez. Pathol. u. Ther. de Kraus-Bruhns, 1924, T. 3, 2.ª parte; Berlin y Viena, Urban y Schwarzenberg.
 23 MYHRMANN y TOMEMINS. — Naunyn's Arch., 193, 14, 1939.
 24 NEEDY. — J. Lab. a. Clin. Med., 27, 319, 1941.
 25 ONTANEDA y BERCONSKY. — Rev. As. Med. Arg., 46, 1.400, 1932.
 26 PICKMANN y VINSON. — J. Allergy, 4, 286, 1933.
 27 STAHELIN. — En el Hdb. de Inn. Med. Bergmann y Stahelin, 1929, tomo 2.º, 2.ª parte, ed. Springer, Berlin.
 28 STEINBERG. — J. Allergy, 3, 139, 1932.
 29 TSUJL. — Wessen u. Behandlung des Bronchialasthma, 1939; Berlin y Viena, ed. Urban u. Schwarzenberg.
 30 TUFT. — J. Allergy, 9, 390, 1938.
 31 WALZER. — En Coca-Walzer-Tommen. Asthma a Hay-Fever, 1931, ed Thomas, Baltimore.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfahrungen der Autoren führen zu der Annahme, dass der anaphylaktische Schock, ähnlich wie der Asthmaanfall mit dem lokalen Histaminschock zu vergleichen ist und wahrscheinlich durch die lokale Abgabe von Histamin hervorgerufen wird. Das Histamin wirkt nicht nur als Bronchokonstriktor sondern vor allem führt es zur Bildung von Ödemen, die durch das Adrenalin wieder neutralisiert werden. Das Adrenalin wirkt nicht durch Verminderung des bronchialen Spasms, sondern dadurch, dass es die anderen Faktoren (Ödem und Ingurgitation) vermindert, die die hauptsächlichsten Faktoren des unmittelbaren Mechanismus der asthmatischen Krise darstellen. Was das Pituitrin anbetrifft, das ein Bronchokonstriktor ist, so übt es auf Entfernung einen Einfluss auf die Lungenzirkulation und auf das Freiwerden des Histamins und anderer aktiver Substanzen auf. Sicherlich spielen beim Zustandekommen des Asthmaanfalles verschiedene Faktoren eine Rolle; ihre verschiedene Beteiligung in jedem einzelnen Falle führt zu den charakteristischen, ganz verschiedenartigen Symptomen in den verschiedenen Fällen und bei den verschiedenen Attacken bei ein und demselben Patienten.

RÉSUMÉ

Les expériences des auteurs permettent d'accepter que le choc anaphylactique, ainsi que l'accès d'asthme, sont équivalables avec le choc histaminique local et qui probablement sont produits par la libération locale d'hystamine. L'hystamine agit non seulement comme broncoconstrictrice, mais aussi et surtout produit un oedème et une ingurgitation pulmonaire qui est neutralisée par l'adrénaline; l'adrénaline dans l'asthme n'agit pas en freinant le broncospasme, mais supprime ces deux autres facteurs (oedème, ingurgitation) qui sont les faits essentiels dans le mécanisme immédiat de la crise asthmatische. Quant à la pituitrine qui est broncoconstrictrice, elle agirait à distance sur la circulation pulmonaire ou sur la libération d'hystamine ou d'autres substances actives. Plusieurs facteurs contribuent sans doute dans la production de l'accès d'asthme, et leur différente participation dans chaque cas originent les différentes caractéristiques du même, dans l'un ou dans l'autre cas, ou dans une ou autre crise chez le même malade.

EL PAPEL DE LAS SENSIBILIZACIONES ALIMENTICIAS EN EL ASMA BRONQUIAL

C. JIMÉNEZ DÍAZ, C. LAHOZ, L. RECATERO,
 G. CANTO y G. PANIAGUA

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid
 Director: PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

En nuestra estadística figuran un 1,6 por 100 de los casos de asma como "asmas alimenticias", pero es evidente que la influencia desencadenante de los alimentos en los asmáticos es mucho más amplia, sobre todo en los casos que llamamos "asmas complejas". No todos estos casos son clínica e inmuno-lógicamente de la misma significación. En algunos casos la acción de los alimentos es manifiesta y casi siempre ya relatada en una detallada anamnesis por el propio paciente, pero en la mayoría de ellos resulta de la exploración clínica; ya en nuestro libro en 1932 hacíamos resaltar esta diferencia que ha sido también advertida por otros muchos autores.

Hay un tipo de sensibilización alimenticia que responde a todas las exigencias para aceptar una sensibilización en el sentido antígeno-anticuerpo; sus caracteres principales son los siguientes:

a) *De encadenamiento rápido:* Los síntomas aparecen poco después de la toma del alérgeno, a veces aparecen instantáneamente hasta el extremo de que por ello algún enfermo ha salvado la vida de un choque violento; puede comenzar ya por sensaciones anormales (prurito, edema) en las vías digestivas superiores. Esto ocurre en los casos que pueden calificarse de "gran anafilaxia alimenticia" en el sentido de RICHET y colaboradores². Otras veces no hay un cortejo sintomático tan violento, pero en un espacio de tiempo no superior a una hora el cuadro asmático hace su aparición.

b) *La naturaleza evidentemente cualitativa:* Hay muchos casos en los cuales bastan cantidades increíbles para producir el efecto; por ejemplo, el contacto con una migaja de torta hecha con huevo, o de un tenedor que tocó con huevo en sendos casos nuestros; se ve que la cantidad tiene una influencia secundaria y que la sensibilidad es de una acuidad extrema.

c) *La persistencia de la intolerancia:* La supresión del alimento alergénico suprime los fenómenos, pero siempre que su administración se reitera reaparece el cuadro; es decir, la supresión del alimento durante mucho tiempo no aumenta la tolerancia ulterior.

d) *La cutirreacción positiva:* En todos estos casos las cutirreacciones son evidentemente positivas a menos que se emplee un extracto de prueba que sea poco activo, pero como la sensibilidad es tan exquisita a poca actividad que tenga el extracto, la reacción se presenta; las pruebas con intradermorreacciones son de una intensa positividad, pero peligrosas porque pueden producir reacciones generales desagradables, violentas, e incluso de intensidad temible.

e) *La presencia de anticuerpos:* En todos estos casos se demuestran las reaginas en el plasma por las reacciones de Prausnitz-Küstner positivas. Últimamente mediante técnicas sensibles (por el método de Zozaya) se han podido demostrar precipitantes