

X  
REUNION ANUAL  
DE LA  
SECCION ESPAÑOLA DE LA ASOCIACION  
INTERNACIONAL PARA EL ESTUDIO  
DE LOS BRONQUIOS

(Pamplona-Septiembre 1965)

---

PRIMERA PONENCIA

Universidad de Navarra.—Facultad de Medicina  
Departamentos de Medicina interna y alergología

## FISIOPATOLOGIA DEL ASMA BRONQUIAL

Dres. E. Ortiz de Landazuri y A. Oehling

Si en general en la fisiopatología de cualquier enfermedad son múltiples los factores que intervienen, este problema se hace mucho más complejo en la fisiopatología del asma bronquial. Para una mayor comprensión de todos aquellos factores que consideramos juegan un destacado papel en su mecanismo, estudiaremos este problema bajo distintos aspectos, teniendo en cuenta en primer lugar una serie de consideraciones etiológicas, para continuar con la mecánica ventilatoria y finalizar con una exposición de aquellos factores exógenos desencadenantes de mayor importancia.

### I.—CONSIDERACIONES ETIOLOGICAS

Se considera la etiología «general» (39,22) como el conjunto de factores, externos e internos para que se realicen las enfermedades; es decir, sin establecer estricta separación entre la etiología propiamente dicha y los mecanismos patogénicos. La razón de establecer esta conexión etiopatogénica, que a su vez por su complejidad constituye verdaderas constelaciones (1), se debe a la misma interrelación de las influencias desencadenantes, que no permite perfilar netamente los agentes causales esenciales de los mecanismos fisiopatológicos secundarios.

Siguiendo este criterio el asma bronquial es un ejemplo muy elocuente, teniendo en cuenta que si bien su cuadro clínico tiene límites precisos, su etiología y patogenia con sus mecanismos fisiopatológicos no imbrican de modo «sui géneris» a través de las condiciones inmunoalérgicas que presiden su fenomenología, resultando difícil descifrar el *por qué* de su realización, el *cómo* de su desarrollo y el *modo* de llevarse a efecto su sintomatología dinámica.

La disnea paroxística del ataque agudo en el asma bronquial con aumento del volumen pulmonar, elevación de la posición respiratoria media, aumento del aire residual, descenso de la reserva ventilatoria y disminución de la capacidad vital, constituyen el eslabón más importante en su historia natural. Sin embargo, a esta fase cíclica de total reversibilidad, puede continuar la fase pática con lesiones permanentes intersticiales y a su vez la fase angiodesmal con alteraciones angiomesenquimales (13). En esta evolución del asma bronquial debemos distinguir la reacción asmática (R. A.) que tiene un significado sintomatológico de la disreacción asmática (D. A.) que lleva implícita un sentido causal. La R. A. puede ser: primaria, en el caso del asma bronquial genuino,

o secundario, a procesos muy variados: broncopáticos, circulatorios, estructurales, físicos y químicos. La D. A. puede ser: alérgica, por auténtico choque antígeno-anticuerpo o inmuno-metabólica, en donde determinados metabolitos patológicos, histamínicos, acetilcolínicos, serotoninínicos, etc., favorecen la puesta en marcha del mecanismo disreactivo pero sin que se haya podido constatar su filiación antigénica en un sentido estricto. Tanto en uno como en otro caso los factores alérgicos y no alérgicos se ven favorecidos por la infección. Los límites entre alergia e infección son difíciles de establecer. Un ejemplo muy significativo lo tenemos en el llamado asma infeccioso de evolución a veces maligna por inflamación intersticial activa (14), que comienzan con un proceso a veces viriásico, de las vías aéreas superiores y da paso a un asma bronquial irreversible, como consecuencia a un mecanismo hiperérgico. En general las R. A. primarias lo son por D. A. unas veces alérgicas y otras sin descubrirse el alérgeno, pero en todos ellos existe posiblemente una situación inmunitaria que deriva de las reacciones de: RICHET o alergia pronta humoral o de choque; ARTHUS o alergia por el transfer de LAWRENCE que llevan los linfocitos a las estructuras hísticas; RIDE y LEWIS, por destrucción de las células sensibilizadoras (homoinjertos) y SANARELLI, SHWARTZMAN en el choque endotóxico por complejos de polisacáridos y proteínas procedentes de bacterias gram negativas.

Las fronteras del asma (32) resultan difíciles de concretar, tanto por lo que tiene de significación inmunitaria la sintomatología asmática, como por otro lado por la respuesta de la personalidad (33) o predisposición a la D. A. La anamnesis familiar hereditaria, los antecedentes personales alérgicos y el ambiente físico y psicológico deben siempre ser tenidos en cuenta. Recordemos la auto-observación de TROUSSEAU; su ataque de asma bronquial cuando entraba preocupado por un supuesto robo en el granero de su casa.

Tres grandes obras clásicas recogen la historia de los conocimientos sobre el asma bronquial; en 1926 la de STORM van LEUWEN, en 1928 la de HANSEN y en 1932 la de JIMÉNEZ DÍAZ. Desde este magnífico e inolvidable libro sobre *El asma bronquial y otras enfermedades alérgicas*, hasta uno de sus últimos trabajos en 1964 *Alergia y enfermedades alérgicas* (15) ha pasado un tercio de siglo pudiéndose establecer tres períodos en la concepción de los procesos asmáticos:

- I) Alérgico.
- II) Bacteriano.
- III) Inmunitario.

En el primer período dominaba la inquietante busca del alérgeno desencadenante. El segundo está presidido por el sentido dado por RACKEMANN (35) por el denominado asma intrínseco de etiología bacteriana. En el tercero lo fundamental está caracterizado por la unidad de la alergia con la inmunidad. En este sentido LETTERER ha dicho que la alergología debe transformarse en Inmunoalergología. Nace así la consideración inmunopatológica (29) del asma bronquial, como respuesta anormal a los procesos metabólicos defensivos o filocogénicos que puede ser:

- I.—Antimicrobianos o antitóxicos.
- II.—Por eliminación de cuerpos extraños.
- III.—Alérgicos en el sentido estricto.
- IV.—Autoinmunitarios.

Al intentar profundizar en la génesis del asma bronquial se ha visto que los límites entre los factores bacterianos y alérgicos se superponen: un gran porcentaje de los asmas de historia clínica bacteriana corresponde a enfermos con

sensibilizaciones a alérgenos inhalantes y alimentarios. Por ello el concepto de nódulo disreactivo como expresión de una fácil sensibilización con respuesta paroxística en los enfermos asmáticos, sigue teniendo vigencia. Sobre esta especial predisposición, condiciones exógenas, como una infección aguda, un cambio hormonal, una respuesta psicológica, pueden actualizar un proceso asmático hasta entonces subclínico (44).

El asma bronquial en su evolución crónica constituye una grave enfermedad cuya sintomatología, bien en su forma pura, como asociada a otros procesos respiratorios, da origen a situaciones de gravedad mortal. Desde (16) el asma en *regresión* con diafragma inmóvil pero buena ventilación, el asma *persistente* con clavículas elevadas y mala ventilación, a la *fibrosis* en la que el pulmón se va haciendo rígido y el tórax se va deformando por una progresiva cifoescoliosis. Estamos muy lejos de aquella benignidad que indicaba TROUSSEAU «El asma no es mortal». El estudio de 150 autopsias (28) de asma bronquial ha permitido establecer las siguientes lesiones: engrosamiento e hialinización de la membrana basal con infiltración celular de la mucosa e hiperactividad de las glándulas mucosas con aumento de moco viscoso con eosinófilos que van llenando los bronquios hasta incluso los de gran tamaño. Es frecuente la asociación de todo esto con focos de neumonitis y atelectasia, así como la realización de fibrosis y enfisema.

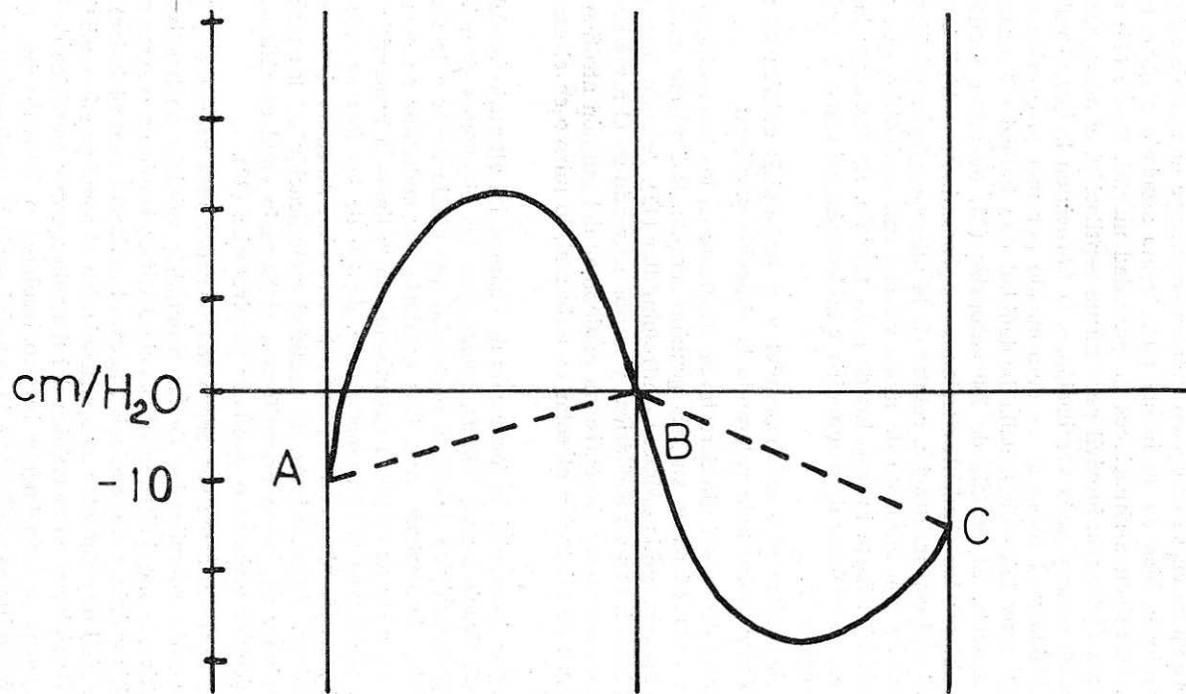
La separación entre el asma bronquial y la bronquitis crónica es a veces fácil de establecer, sobre todo valorando la situación cardíaca:

La hipertrofia del ventrículo derecho es frecuente en los bronquíticos y poco marcada en los asmáticos en su más genuino sentido. Del mismo modo el enfisema es en las bronquitis crónicas centrolobulillar (12), dejando libre de dilataciones alveolares las zonas periféricas y menos marcado en el asma bronquial. En ambos casos diferentes del enfisema panlobular del pulmón atrófico o senil en que las zonas de dilatación alveolar es universal, lo mismo en el centro que en la periferia.

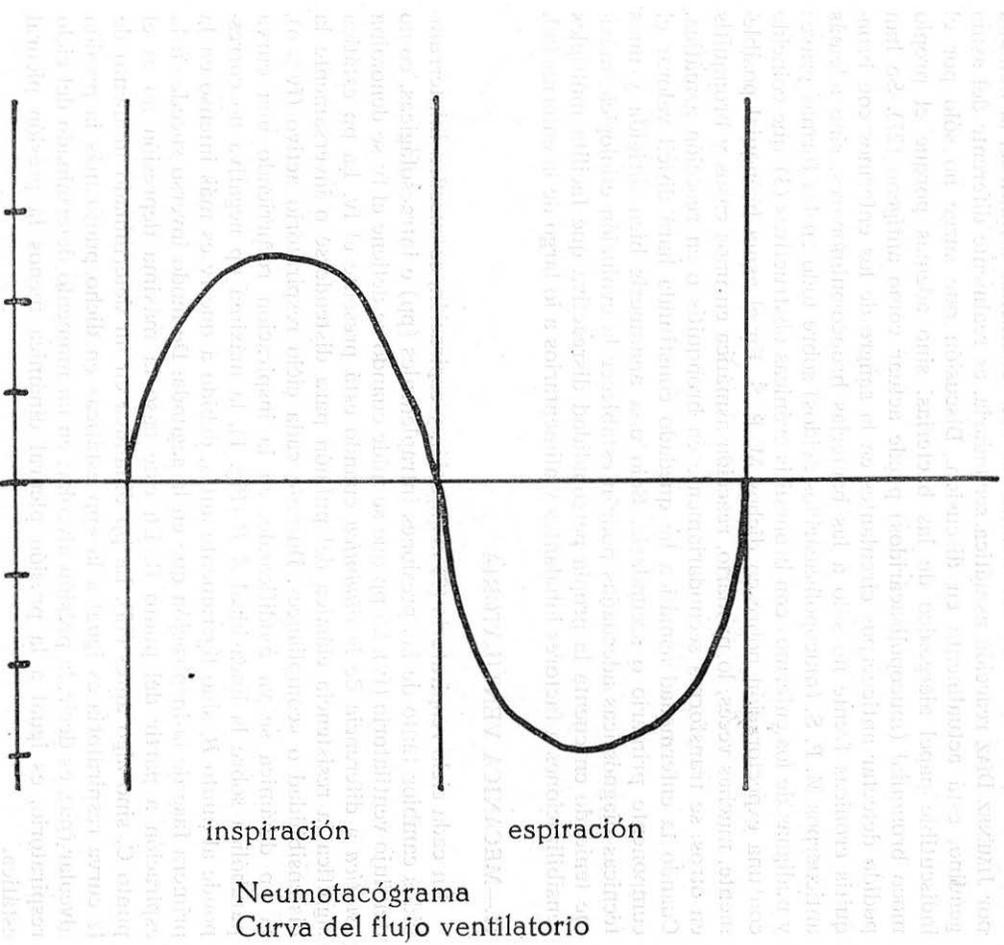
La obstrucción bronquial, la formación de tapones, las alteraciones del intersticio y las modificaciones vasculares, constituyen los elementos esenciales del cuadro anatomopatológico del asma bronquial que puede llegar a la pseudoasistolia atelectásica de JIMÉNEZ DÍAZ. Nos quedaría por comentar en esta rápida revisión de los puntos de contacto del mismo con la llamada bronquitis crónica asmatoforme. FLETCHNER (7) ha considerado, dentro de las formas crónicas de las bronquitis, las simples, con aumento de secreción mucosas, las purulentas y las obstructivas. Estas últimas, en realidad complicación de las purulentas, pueden evolucionar en forma asmatoforme, el llamado «mal asmático», provocando insuficiencias globales o parciales respiratorias (23).

Los límites entre el asma verdadero con obstrucciones bronquiales intermitentes, y este asma complicativo de las bronquitis crónicas obstructivas (enfisema obstructivo, bronquiolitís, insuficiencia cardíaca izquierda o asma cardíaco y las bronquitis crónicas con evolución hacia el enfisema centrolobulillar) es conceptualmente fácil de establecer en apariencia. En el asma genuino existiría una disreacción alérgica o no alérgica del llamado aparato asmático de HANSEN, de las estructuras principalmente broncoalveolares o intersticiales, mientras que en las bronquitis asmatoformes lo esencial sería la obstrucción mucopurulenta de los finos bronquiolos con sus consiguientes lesiones enfisematosas centrolobulilares. En estos casos existiría una distribución heterogénea de las lesiones y de ahí que la insuficiencia respiratoria es muchas veces parcial. Por ello, como señalan PERRET y PIOLINO (34) en el «mal asmático» de las bronquitis

Fig. 1



Curvas de  
P. P. dinámica (—)  
P. P. estática (-----)



crónicas existe una hipoxemia sin hipercapnia. En efecto, puede existir una hiperventilación de  $\text{CO}_2$  e incluso una disminución de la  $\text{P CO}_2$  arterial por una excesiva compensación ventilatoria global. Por el contrario, en lo que se refiere a la oxigenación esta hiperventilación no tiene la misma eficacia.

Hasta qué punto esta bronquitis asmática, es decir, bronquitis crónica obstructiva complicada «estetoacústicamente» con fenómenos asmáticos, la llamada por JIMÉNEZ DÍAZ reacción asmática secundaria, es realmente diferente del asma genuino, está actualmente en discusión. Discusión que surge no sólo por el indiscutible papel alérgico de las bacterias, sino además porque el propio moco bronquial (mucopolisacáridos) puede actuar como antígeno (27). Se han podido detectar anticuerpos circulantes en la sangre de los enfermos con bronquitis crónicas frente no sólo a las bacterias bronco-pulmonares, sino además anticuerpos M. P. S. (mucopolisacáridos ácidos) sobre todo en las formas graves y malignas de los enfermos con bronquitis crónicas obstructivas (3), que coincide con una expectoración pobre en dichos M. P. S. En el asma bronquial posiblemente, muchas veces, lo primario, reacción asmática en unos casos y bronquitis en otros, se transforma secundariamente en bronquitis o en reacción asmática. Cuando la enfermedad asmática ha quedado constituida hará difícil valorar el componente primario o secundario. Sólo una anamnesis bien dirigida y unas técnicas diagnósticas adecuadas podrán establecer la evolución etiológica, máxime teniendo en cuenta la propia personalidad disreactiva que facilita múltiples sensibilizaciones a factores inhalantes y alimentarios a lo largo de la enfermedad.

## II.—MECANICA VENTILATORIA

En cada ciclo respiratorio (9) inspiración y espiración, se suceden ininterrumpidos cambios tanto de las presiones intrapleurales (pp) e intraesofágicas, como del flujo ventilatorio (fv). La pp que se mide cuando se detiene el fv se denomina *estática* a diferencia de la *dinámica* cuando está presente el fv. La pp estática significa la resistencia elástica del pulmón para distenderse o inversamente la distensibilidad o «compliance». Durante cada ciclo respiratorio activo ( $\text{fv} > 0$ ), la pp dinámica se va modificando, en la inspiración recorriendo una curva parabólica sobre la línea ideal *AB* (Fig. 1), la máxima pp negativa no corresponde al punto *B*, sino ligeramente antes, debido a que fv es más intenso en la primera fase de la inspiración que en la segunda. De modo inverso sucede en la espiración a partir del punto *B*. En este caso la máxima depresión no es el punto *C*, sino algo antes (18). La pp dinámica en un determinado momento de la curva respiratoria es igual a la «pp estática» en dicho punto más la presión alveolar ( $\text{pa}$ ), es decir, la presión alveolar, en un momento determinado del ciclo respiratorio, es igual a la presión pleural dinámica menos la presión pleural estática.

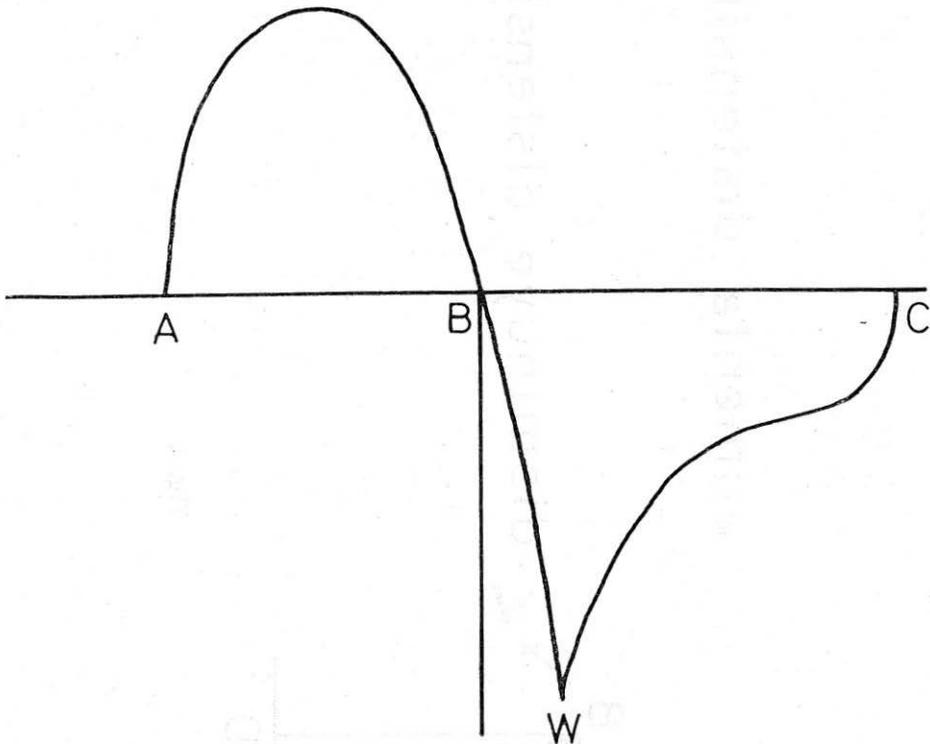
La resistencia al paso del aire por las vías aéreas (res. vías) se calcula por la fórmula:  $\text{res. vías} = \text{p. a.} / \text{fv} \times \text{K}$  ( $\text{K} = \text{constante}$ ). Normalmente 9-30 cm.  $\text{H}_2\text{O}/1$  seg. y en el asmático, según Wyss (46) (47), por el estudio neumotográfico, se eleva de 30 a 100 cm.  $\text{H}_2\text{O}/1$ s. Sin embargo, esta resistencia de las vías aéreas no justificaría, según este autor y LÓPEZ BOTET (24) (25), la fenomenología del ataque de asma bronquial. Ellos observaron que en el ataque asmático el enfermo al principio de la espiración la resistencia de las vías es satisfactoria, pero después queda una dificultad cuya proporción, con el «todo» del movimiento respiratorio, es variable. Esta aparente discordancia en la evolución de la espiración, con mayor eficacia en la primera parte confirmada experimentalmente en el cobaya por MOURIZ (30) es lo que les hace argumentar a favor del

calambre diafragmático que lentifica la segunda parte de la espiración (Fig. 2).

En la inspiración la caja torácica se ensancha y el volumen pulmonar (vp) sigue este desplazamiento con lo que se hace la (pa) negativa y entra el aire venciendo:

- a) Resistencia elástica del pulmón y tórax.
- b) Resistencias no elásticas toracopulmonares.
- c) Resistencia igualmente no elástica del sistema bronquial a la entrada y salida del aire.

Fig. 2



Neumotacograma de un asmático

- AB = inspiración
- BC = espiración
- BW = fase rápida
- WC = fase lenta

La resistencia elástica del pulmón viene expresada por  $H_2O/1 = \text{Presión c. c. } H_2O / \text{volumen litros}$ . Inversamente la distensibilidad sería  $1/\text{c. c. } H_2O = \text{Volumen } 1 / \text{Presión c. c. } H_2O$ . Es decir, a mayor resistencia elástica menor distensibilidad. Normalmente la distensibilidad es de 200 c.c. (o 0,2 l) por c.c. de presión de agua. La unidad de distensibilidad significa la presión que hay que hacer para inspirar por litro (20).

Si representamos por un sistema de coordenadas a lo largo del ciclo respiratorio, la pp dinámica en las abscisas y las modificaciones del volumen pulmonar en las ordenadas, se obtiene una curva que denominamos *bucle respiratorio*

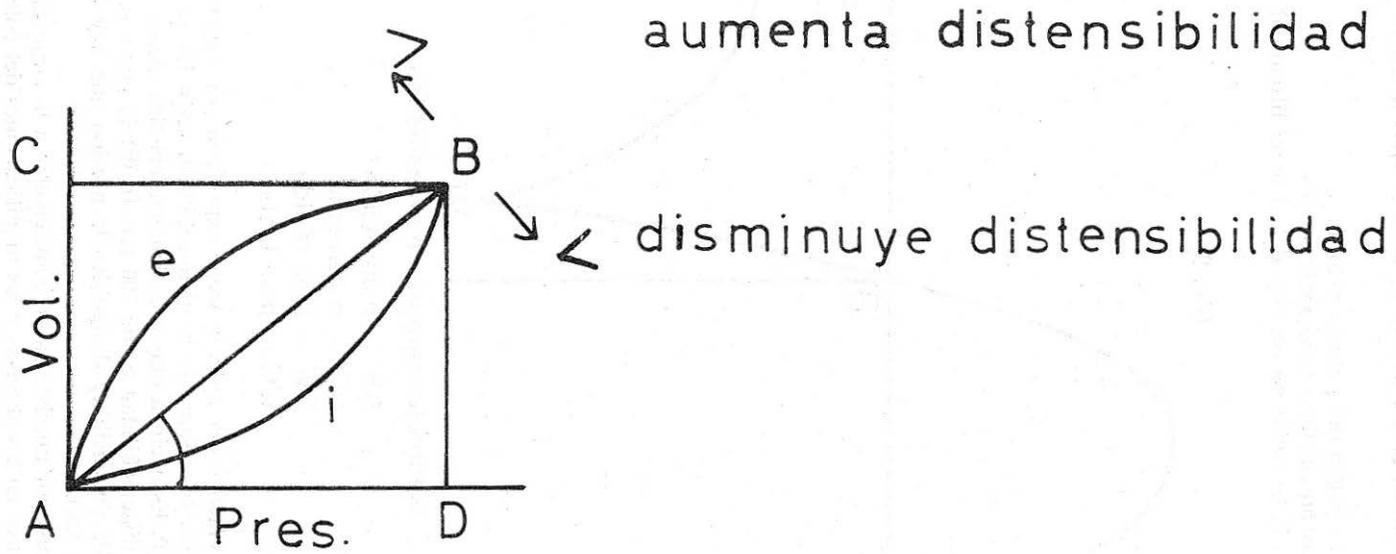


Fig. 3

(Fig. 3). En esta curva que normalmente es simétrica y cerrada, se representa en los puntos A y B los cambios tanto de la máxima espiración (A), como de la máxima inspiración (B). La línea recta AB representa el eje «teórico» de la elasticidad.

La superficie del triángulo ABC, mide el trabajo para vencer la resistencia inspiratoria. Cuanto más elevado o desviado a la izquierda está el eje AB para el mismo volumen pulmonar, menor será la superficie del triángulo ABC y por tanto el trabajo a realizar. Inversamente cuanto más inclinado hacia abajo o hacia la derecha esté el eje AB, mayor será la superficie del triángulo ABC y por tanto mayor el trabajo pulmonar inspiratorio. Del mismo modo el triángulo ABD significa el trabajo en la inspiración.

Las resistencias no elásticas bronco-toraco-pulmonares, lo que se ha denominado viscosidad en el trabajo respiratorio se debe: a las resistencias de la caja torácica y sus deformidades y a las resistencias que tanto inspiratorias como espiratorias se oponen al paso del aire por las vías aéreas. Se determinan en el «bucle respiratorio» (Fig. 3) por la figura A-i-B-e. En ella A-i-B corresponde a las resistencias no elásticas propiamente inspiratorias y la A-e-B corresponde a las resistencias no elásticas espiratorias. De este conjunto de resistencias no elásticas respiratorias no se puede separar el componente del de la pared torácica de la resistencia de las vías aéreas.

En resumen la superficie interior del «bucle respiratorio» significa el trabajo para vencer las fruezas no elásticas respiratorias de cada ciclo respiratorio de las cuales la parte superior es para la espiración y la inferior para la inspiración.

En circunstancias anormales en los bronquíticos, fibróticos y enfisematosos se producen alteraciones muy profundas en la interrelación entre el volumen del aire respiratorio en movimiento y las presiones intrapulmonares o intraesofágicas. Igualmente sucede en el asma bronquial, produciéndose figuras del bucle respiratorio muy polimorfos (Fig. 4) en las cuales se hacen patentes dos fenómenos anormales; por un lado aumento de la superficie total del bucle, lo que significa un aumento en el trabajo para vencer las fuerzas no elásticas del ciclo respiratorio y por otra, que el eje incline disminuyendo la distensibilidad.

Dentro de estos trastornos, la frecuencia de movimientos y el volumen de cada respiración repercute sobre el trabajo pulmonar: cuanto mayor es la frecuencia y menor el volumen de las respiraciones, el trabajo aumenta, como sucede en el pulmón rígido. De modo inverso si disminuye la frecuencia y aumenta la amplitud, la resistencia de las vías aéreas disminuye. En el enfisema el fenómeno denominado «atrapamiento» (4), se produce por un mecanismo de válvula con cierre espiratorio, a consecuencia de la obstrucción y distensión pulmonar, por disminución de las resistencias elásticas; el aire se va quedando «atrapado» en los alveolos por lo que el volumen inspiratorio es proporcionalmente mayor que el espiratorio.

En el asma bronquial la duración de la inspiración, en vez de ser similar a la espiración como es normal, es mucho más breve (1/2 o inferior a estos valores) y por otra parte la capacidad vital (c. v.) se expulsa con un ritmo muy diferente. TIFFENEAU estudió comparativamente el volumen espiratorio máximo segundo (V. E. M. S.) que siendo normalmente cerca del 70 % de la c. v., en el asma bronquial, como en general en las insuficiencias respiratorias obstructivas, desciende en proporción a esta deficiencia.

La relación entre el esfuerzo físico para realizar un trabajo y el esfuerzo respiratorio, supone un mecanismo de adaptación. Así un joven de 20 años rinde

un trabajo máximo de 135 w. (10 watos = 1 Kg/seg.) con una toma máxima de oxígeno de 2.075 c.c./min. Un anciano de 70 años para rendir 65 w. toma 1.150 c.c./min. de oxígeno. En el ataque agudo de asma bronquial SCHERRER (40) ha visto que con pruebas de provocación, el trabajo total pulmonar, por litro de ventilación alveolar, se eleva de 0,11 a 0,52 Kgml/l. Estos valores expresados en minutos significan antes del ataque 0,62 y después de la provocación del ataque asmático 2,80 Kgml./min. El trabajo total respiratorio, que como dijimos, queda representado por la superficie del cuadrilátero ABCD, más el bucle a-i-B-e, aumenta en el ataque agudo asmático 125 veces sobre los valores normales, como demostró NOELP (31) en los cobayas y se ha confirmado experimentalmente por

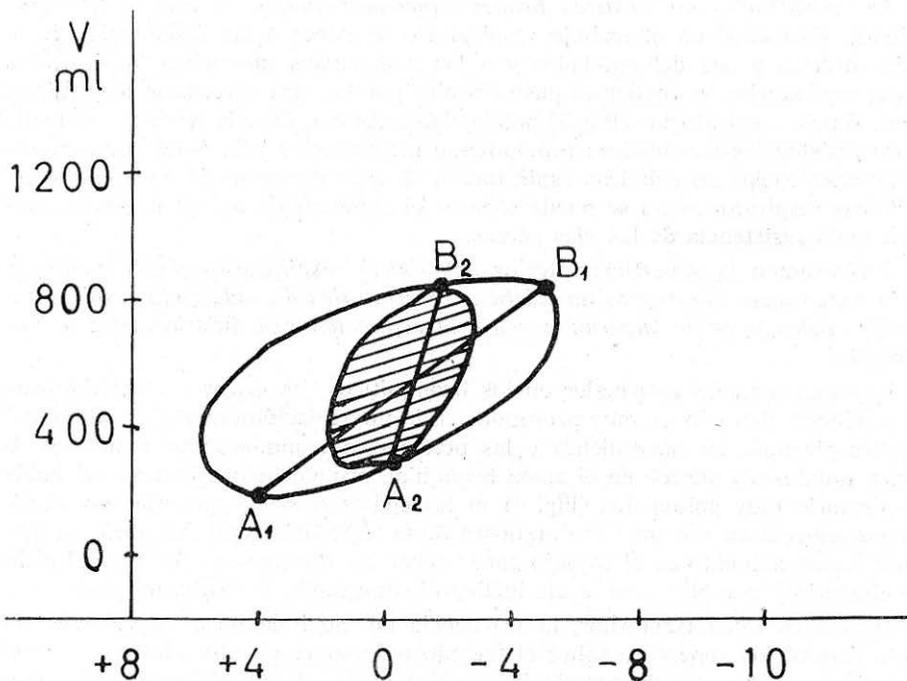


Fig. 4

SCHERRER (40) y por ROSSIER (38) en la clínica humana. Todo ello por aumento de la resistencia elástica o disminución de la distensibilidad, que condiciona un aumento del aire de reserva y del aire residual. Mientras el trabajo respiratorio es inferior a 0,5 Kgml/l. que se considera el punto crítico, la frecuencia respiratoria y amplitud ventilatoria se mantienen compensadas. Si sobrepasa el trabajo total respiratorio ese *punto crítico de 0,5 Kgml/l.* ventilación alveolar, se produce una disminución de la frecuencia y amplitud respiratoria, con lo que paradójicamente el enfermo no se recupera y entra en acidosis respiratoria por hipoventilación. Es decir, que un exceso de trabajo para vencer las resistencias aéreas respiratorias, conduce a una situación de hipoventilación por disminución de la frecuencia y amplitud de las respiraciones. Por todo ello en el ataque de asma bronquial se pueden producir situaciones de hiperventilación con alcalosis y de hipoventilación con acidosis respiratoria.

En este cortejo de manifestaciones fisiopatológicas que constituyen el ataque de asma bronquial, la ingurgitación del lecho vascular con rigidez pulmonar y disminución del volumen de reserva respiratorio, el éstasis circulatorio tiene una especial importancia. JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores (17) así como LAHOZ y colaboradores (20) han analizado este fenómeno que denominan «ingurgitación del círculo menor», como factor desencadenante del ataque de asma bronquial. Con ello quieren decir que además del factor broncoespástico, obstrucción bronquial y disposición del diafragma hay que tener en cuenta el éstasis en la circulación pulmonar y la sobreinsuflación pulmonar que conduce a la dificultad de la hematosis. Realmente los tres factores: espasmo, edema e hipersecreción juegan su papel, al que habría que añadir el llamado por WYSS calambre muscular diafragmático, como lo llamaba WINTRICH (1894).

El mecanismo de como se realizan estos fenómenos con disminución de la distensibilidad a 0,54 l/c.c. H<sub>2</sub>O en el asma bronquial (43) ha sido motivo de múltiples interpretaciones. En la tabla adjunta recogemos los datos más sobresalientes antes (a) y después (d) del ataque asmático de las observaciones de SCHERRER (40).

TABLA N.º 1

Trabajo total pulmonar (Kgm/min.)	{	a = 0,62 d = 2,80
Trabajo total pulmonar (Kgm/L V. alv)	{	a = 0,11 d = 0,52
Distensibilidad (c. c./cm. H <sub>2</sub> O)	{	a = 130 d = 38
S <sub>o<sub>2</sub></sub> %	{	a = 92 d = 84
P <sub>co<sub>2</sub></sub> art. (mm. Hg.)	{	a = 39 d = 42
P <sub>o<sub>2</sub></sub> art. (mm. Hg.)	{	a = 69 d = 56
21 % O <sub>2</sub>	{	a = 8,5 d = 16
P <sub>o<sub>2</sub></sub> alv-F <sub>o<sub>2</sub></sub> art. (mm. Hg.) 15 % O <sub>2</sub>	{	a = 8,5 d = 12
P <sub>o<sub>2</sub></sub> alv. P <sub>o<sub>2</sub></sub> endcap (mm. Hg.)	{	a = 0 d = 0

En resumen, en el ataque de asma bronquial se produce:

- a) Disminución de la distensibilidad.
- b) Si el trabajo es superior al punto crítico aumenta la  $P_{CO_2}$  arterial.
- c) El aire inspirado se distribuye de modo irregular.
- d) En la misma proporción que el aire ventilatorio se reparte por los distintos lobulillos y alveolos, la circulación del círculo pulmonar se distribuye por las zonas mejor ventiladas y se cierran los vasos que avanzan por los territorios mal irrigados. La vasoconstricción del árbol pulmonar se pone en marcha según las resistencias, siguiendo el reflejo de Von EULER.
- e) El cociente  $P_a/f.v$  es diferente en las distintas zonas bronco-pulmonares y por tanto, aunque se considera un solo «bucle respiratorio», la realidad es que pueden variar de unas a otras zonas del parénquima pulmonar; lo que se ha denominado espacios lentos (slow spaces) y rápidos (fast spaces) en la ventilación pulmonar. Así en la insuficiencia respiratoria cuando domina el componente enfisematoso (distensión panlobular) el espacio de ventilación lenta aumenta, mientras que cuando domina el factor bronquítico (distensión centrolobular) el espacio de ventilación disminuye. Respectivamente cuando domina el componente enfisematoso, en proporción no varía la ventilación rápida y cuando el componente bronquítico no varía la lenta (2).

### III.—FACTORES EXOGENOS DESENCADENANTES

*Influencia de los factores exógenos en el desencadenamiento del asma bronquial.*—Sumamente interesante, en el estudio de la fisiopatología del asma bronquial lo es el de los factores exógenos capaces de llegar a desencadenar una obstrucción bronquial con las correspondientes alteraciones ya descritas tanto objetivas como subjetivas. Desde este punto de vista podríamos hacer una clasificación en su fisiopatología según el agente causal de dicha obstrucción. (Son muchas las clasificaciones que en este sentido se han hecho.) Nosotros sólo nos vamos a referir a aquellos factores que evidentemente juegan un papel en la clínica diaria. Siguiendo pues, este criterio y teniendo en cuenta su frecuencia de presentación, tendremos que considerar los siguientes mecanismos: *alergénico, físico-químicos irritativo, neurógeno o psíquico y humoral o metabólico*. Como es natural esta clasificación no implica que el mecanismo sean en cada grupo único, sino que en general pueden también imbricarse y ser necesarios otros factores para que se dé el mismo; más adelante y al exponer el mecanismo de cada uno de ellos aclararemos más este punto.

#### MECANISMO ALERGENICO

DE BESCHE (5) y MELTZER (26) fueron los primeros en sospechar las relaciones entre el asma bronquial y la anafilaxia. Los síntomas de la enfermedad que nos ocupa son la consecuencia, directa o indirecta de la reacción antígeno-anticuerpo que tiene lugar en el organismo, o bien directamente en el órgano de choque que en este caso sería el parénquima pulmonar. Con otras palabras podemos decir que el antígeno puede unirse al anticuerpo en el mismo órgano de choque sensibilizado, o sea en el bronquiolo, y sus consecuencias dan lugar a la disnea asmática. Por otra parte esta reacción antígeno-anticuerpo puede ser generalizada, como en el caso de las alergosis medicamentosas y alimentarias que transcurren con crisis asmáticas ser las sustancias que se liberan como consecuencia de la misma las que dan lugar a la alteración del «aparato asmático».

La unión del antígeno con su correspondiente anticuerpo trae consigo la liberación de una serie de sustancias que son las que van a ser responsables de la obstrucción bronquial. En dicha reacción An-Ac, se liberan sustancias farmacológicamente activas, de las cuales, al lado de la histamina, que antes se consideraba predominante y que en los últimos años ha perdido progresivamente su importancia como agente desencadenante del asma humano, hay que tener en cuenta a la heparina, 5-hidroxitriptamina, la acetilcolina, los polipéptidos denominados sustancias de MENKIN, además de la hialuronidasa y de las proteoquinasa. Por medio de la histamina, serotonina o acetilcolina, se provoca una contracción de la musculatura lisa de la pared bronquial y de los vasos. Investigaciones llevadas a cabo por RATNER (36) y FRIEBEL (8) han demostrado la existencia de diferencias esenciales, clínicas y morfológicas, entre el asma histamínico y el asma alérgico en el cobaya y en el hombre, de forma que con la histamina sola no se puede provocar el asma bronquial alérgico en el hombre. Ello se debe a nuestro juicio a que tras la reacción ag-ac se liberan otras muchas sustancias que actúan a la par en los distintos componentes de la «unidad primitiva del acini pulmonar», tales como epitelio y mesenquima, vías sanguíneas y musculatura, y vías linfáticas y sistema nervioso, componentes todos ellos que se encuentran sinérgicamente engranados. Que este modo de ver el asma bronquial, como una reacción del conjunto funcional sinérgico de la unidad primitiva del acini correspondiendo estrictamente a las condiciones naturales, puede verse claramente en el ejemplo del asma alérgico-anafiláctico.

Sabemos también por otra parte el importante papel que juegan las células plasmáticas en la producción de anticuerpos; pues bien, frecuentemente se encuentran estas células en el tejido conjuntivo perivascular y bronquial e incluso en muchas ocasiones muy aumentadas. Igualmente y por medio de las actuales técnicas histológicas de inmunofluorescencia ha podido llegar a demostrarse la presencia de anticuerpos en el parénquima pulmonar en casos de asma bronquial. Los anticuerpos formados se localizan en el interior o en la membrana celular de las células de los órganos de choque. En el caso del asma bronquial lo sería pues en los epitelios bronquiales o en el acini pulmonar de que venimos hablando. Experimentalmente en cobayas sensibilizados se sabe que la inyección intravenosa de antígenos marcados da lugar a que durante el shock que se presenta en el animal, una importante cantidad de antígeno se concentre en los pulmones y en la zona edematosa de los vasos dilatados peribronquiales. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido aclarar la forma en que los anticuerpos alcanzan los llamados órganos de choque, ya que bien pudieran llegar a dicho lugar a través del torrente circulatorio, o bien formase allí mismo. La hipótesis más probable sin embargo parece ser la de que los anticuerpos sean cedidos por la sangre a los tejidos de choque fijándose allí junto a las células. Ello explicaría el que en los estados anafilácticos persistentes, los anticuerpos vayan disminuyendo en la sangre circulante. En el marco de estas investigaciones creemos interesante consignar además el hecho de que ciertos anticuerpos, por motivos todavía no aclarados, poseen una especial afinidad por determinados tejidos. WARREN y DIXON (45) han podido establecer la concentración de antígenos marcados con yodo radioactivo en el tejido fibroedematoso de los bronquios en el shock anafiláctico del cobaya. Esto podría explicar tal vez que el edema mucoso de los bronquiolos sea la causa primaria de la disnea en el estado asmático, y el espasmo muscular la causa secundaria. Teniendo en cuenta la «regla de contacto» de HANSEN (11), son los alérgenos por inhalación o «inhalantes» los que en el asma

bronquial juegan un papel preponderante, puesto que a causa de la inhalación de los alérgenos ya patógenos, pulvígenos o polínicos, se establecen inflamaciones alérgicas intermitentes de la mucosa en las diferentes zonas de las vías respiratorias con las que llegan a ponerse en contacto. En general lo más frecuente es que la sensibilización comience por las mucosas de las vías respiratorias altas, llegando finalmente a la unidad primitiva del acini pulmonar. Sin embargo muy frecuentemente nos encontramos con enfermos en que la sensibilización lo ha sido sólo del tejido pulmonar.

En cuanto al *mecanismo alérgico* del que nos venimos ocupando, el mismo podrá ser puesto en marcha por los más diversos tipos de antígenos. Estos podríamos agruparlos en *exógenos*, *bacterianos*, y *autoantígenos*.

Entre los *antígenos exógenos* consideramos los inhalantes en general, los pólenes, los alimentos, así como los medicamentos y otros productos químicos. En el cuadro II, presentamos unos valores que corresponden a la frecuencia de sensibilización en cien de nuestros pacientes afectados de asma bronquial y bronquitis espástica, en relación a los alimentos, inhalantes y pólenes, teniendo en cuenta la edad y el porcentaje de las sensibilizaciones puestas de manifiesto en las pruebas intracutáneas y de exposición, tanto inhalativas como enterales. De dicha gráfica puede deducirse como el grado de sensibilización es más intenso en el asma bronquial para los inhalantes y pólenes que para las bronquitis asmática. En cuanto a los alimentos observamos que el grado de sensibilización es más alto en la bronquitis asmática que en el asma bronquial, lo cual indica que la sensibilización alimentaria se manifiesta más frecuentemente en el parénquima pulmonar como bronquitis asmática así como preferentemente en la época juvenil.

En la relación de los *antígenos bacterianos*, la mayoría de los autores concuerdan en la importancia de las bacterias en los diferentes sectores de la alergología, demostrándolo asimismo los trabajos clínicos y experimentales existentes, donde se hacen patentes las bases que confirman la alergia bacteriana. Para KÄMMERER (19) las bacterias sensibilizan el organismo dando lugar a una alergia bacteriana, de tal forma que una o varias de las sustancias que componen la bacteria actúan como antígenos con su correspondiente producción de anticuerpos específicos. Según LETTERER (21) todo proceso infeccioso tiene un componente alérgico en mayor o menor grado, y como consecuencia de ello la recidiva (22) de una infección localizada, trae consigo una reacción hiperérgica local con la consiguiente crisis alérgica típica con manifestaciones clínicas en el órgano de respuesta: pulmón, mucosas nasales, piel, etc.

De acuerdo con varios autores y entre ellos SCHMIDT, debemos admitir que las bacterias en el proceso de lisis, son capaces de actuar bien como antígenos completos o bien como haptenos, haciendo que el organismo reaccione de una forma anafiláctica, produciendo anticuerpos específicos (42). Por otra parte también puede darse la posibilidad de que los productos de lisis de las bacterias o bien sustancias que se liberan en la mucosa donde se desarrolla la infección, den lugar a fenómenos autoinmunitarios por la formación de autoantígenos y autoanticuerpos. De esta forma tendríamos un mecanismo alérgico del asma bronquial por *autoantígenos*.

#### MECANISMO FISICO-QUIMICO

Otro factor que igualmente puede llegar a provocar un broncoespasmo o bien una obstrucción bronquial lo es el mecanismo *físico-químico irritativo* al cual GRONEMEYER (10) concede suma importancia. La acción reiterada de

determinadas sustancias irritantes sobre la mucosa bronquial puede traer consigo una reacción inflamatoria de la misma. De ahí que las más diversas causas que pueden llegar a provocar la reacción asmática, tales como gases (sulfúrico, clorhídrico, etc.) y polvos minerales irritantes no alergizantes, frío, etc. pueden comenzar la reacción en estructuras diferentes del ácini, para luego arrastrar a todo el ácini en esta cadena reaccional. Con esto se cumple el sentido del sinergismo, lo mismo en el tejido sano como también en el enfermo. Ahora bien, la disnea asmática que acompaña a estos llamados «asmas físico-químicos irritativos» constituye tan sólo un sistema, que no presupone de ningún modo la existencia de un genuino «asma bronquial».

## MECANISMO NEUROGENO O PSIQUICO

Es precisamente en este punto donde más se ha especulado llegándose al llamado *asma psicógeno*, denominación que nosotros no consideramos correcta. Ya en otro trabajo (32) exponíamos como la reacción psicógena puede producir una sintomatología de disnea espiratoria de tipo asmatiforme o incluso una crisis de asma bronquial, pero partiendo de la base de que la reacción broncoalveolar específica del proceso asmático tiene que ser secundaria a otras circunstancias y en donde el componente psíquico puede ser incluso malignizante, pero siempre sobre una base alérgica o reactiva, bien sea de origen infeccioso, irritativo o incluso desconocido.

Sabemos también que el denominado *asma nervioso* fue elaborado ya en el siglo pasado, considerándose desde entonces la irritación del nervio vago como punto fundamental en la evolución del asma.

Efectivamente, en experimentos con animales, mediante la irritación del vaso se obtiene una constricción bronquial. Las investigaciones de SCHILD (41), ROSA y McDOWAL (37) han llegado a demostrar que en órganos supervivientes sensibilizados, se puede provocar un broncoespasmo si se añade el alérgeno específico al líquido de perfusión. Pudo igualmente comprobarse que después de la aplicación masiva de un determinado alérgeno, posteriormente no se podía obtener una nueva broncoconstricción con el mismo, mientras que si se utilizaba otro alérgeno frente al cual se conocía ya la sensibilización en vida, aparecía nuevamente el broncoespasmo en el órgano mantenido in vitro. Con estos experimentos se demuestra que la reacción antígeno-anticuerpo puede provocar una disnea asmática sin influencia del sistema nervioso central, sin influencia psíquica, sin diencéfalo y sin la llamada neurosis del vago. Todo ello va, como puede verse, en contra de aquellos que conceden al factor psíquico un factor fundamental en el desencadenamiento del asma y demás procesos alérgicos.

La capacidad de ser sensibilizado un organismo, o sea, la capacidad de formar anticuerpos, depende muy probablemente de la existencia de vías de conducción eficientes del sistema nervioso central, y de la función de los núcleos principales centrales. En este sentido, FILIPP (6) pudo demostrar últimamente y experimentalmente la importancia del hipotálamo en la sensibilización. Sin embargo, la puesta en marcha del mecanismo alérgico se produce localmente por medio de la reacción antígeno-anticuerpo y siendo presumible que estímulos nerviosos puedan ser capaces de estimularla, aunque generalmente no sea necesaria la influencia del sistema nervioso central. Es indiscutible que estímulos que parten del sistema nervioso central pueda favorecer la aparición de síntomas alérgicos, de forma que cuando hay una irritabilidad exagerada del «aparato asmático», en relación con un aumento de la excitabilidad del

sistema nervioso vegetativo, aparecen con más facilidad crisis de asma que cuando la excitabilidad es normal o cuando no hay sobrecarga psíquica.

Finalmente, queremos considerar otro mecanismo del asma bronquial que anteriormente hemos denominado *mecanismo humoral o metabólico*. Dentro de este grupo incluimos, por ejemplo, el broncoespasmo que se presenta en determinados sujetos de hipocalcemia. Se trata en estos casos de un broncoespasmo consecuente a una tetania, que lleva a crisis de asma y que solemos encontrar frecuentemente en individuos jóvenes, presentándose fundamentalmente con el esfuerzo. En estos casos, una prueba de hiperventilación nos conduce al broncoespasmo objetivable a la auscultación, así como una calcemia en sangre nos confirmará tal sospecha.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) BALCELLS, A.: «Lec. de Cátedra». Salamanca (1965).
- (2) BRISCOE, W. A., y E. S. NASCH: «Annals of the New York Acad. of Sciences». 101, 706 (1965).
- (3) BÜRGI, H., J. REGLI y MEDICI: «Med. et Hygiene». XIII, 1169 (1965).
- (4) DAYMON, H. G.: «The mechanics of breathing en pulmonary emphysema de A. L. Banach y M. A. Bickman». Williams and Wilkins. Baltimore (1956).
- (5) DE BESCHE: Cit. por K. Hansen. «Bronchialasthma und verwandte Störungen», en Allergie, 3 edic. G. Thieme Verlag. Stuttgart (1957).
- (6) FILIPP, G.: «Significado del sistema nervioso en los procesos alérgico-anafilácticos». Coloq. de Alerg. I-43 (1963). Pamplona.
- (7) FLETCHER: Cit. por F. Miczoch en: «Med. et Hygiene». XXIII-1165 (1965).
- (8) FRIEBEL, R.: «Klin. Wschr». 33, 1 (1955).
- (9) GERLACH, H.: En «Klinik der Lungenkrankheiten», de H. W. Knipping. Schattauer Verlag. Stuttgart (1964).
- (10) GRONEMEYER, W.: «Dtsch. med. Wschr». 83, 30 (1958).
- (11) HANSEN, K.: «Allergie», 3 edic. G. Thieme Verlag. Stuttgart (1957).
- (12) HARTUNG, W.: «Lungenemphysem». Springer-Verlag. Berlin-Heilderberg (1964).
- (13) JIMÉNEZ DÍAZ, C.: «Rev. Clín. Esp». 60, 141 (1956).
- (14) JIMÉNEZ DÍAZ, C.: «Rev. Clín. Esp». 60, 288 (1956).
- (15) JIMÉNEZ DÍAZ, C.: «Rev. Clín. Esp». 95, 131 (1964).
- (16) JIMÉNEZ DÍAZ, C., y cols.: «Rev. Clín. Esp». 44, 8 (1952).
- (17) JIMÉNEZ DÍAZ, C., y cols.: «Rev. Clín. Esp». 40, 220 (1956).
- (18) JIMÉNEZ VARGAS, J.: «Lecciones de Cátedra de Fisiología». Univ. de Navarra (1963).
- (19) KÄMMERER, H., y MICHEL, H.: «Allergische Diathese un allergische Erkrankungen (bakteriele Allergie)». Bergmann Verlag. München (1956).
- (20) LAHOZ, F., y cols.: «Factores hemo-cardio respiratorio en el asma y en el enfisema». IV Cong. Nacional Alérg. Barcelona (1956).
- (21) LETTERER, E.: «Hdb. d. Allg. Path.». Bd. VII, 1 (1956).
- (22) LETTERER, E.: «Allergie u. Asthma». 3, 2 (1957).
- (23) LÖFFLER: Cit. por F. Miczoch en: «Med. et Hygiene». XXIII, 1165 (1965).
- (24) LÓPEZ BOTET, E.; WYSS, F., y WILEBRANDT, G.: «Helv. Med. Act.». 19, 218 (1952).
- (25) LÓPEZ BOTET, E.: «Rev. Clín. Esp». 45, 405 (1952).
- (26) MELTZER: Cit. por K. Hansen. Bronchialasthma u. verwandte störungen, en: «Allergie», edición 3. G. Thieme Verlag. Stuttgart (1957).
- (27) MICZOCH, F.: «Med. et Hygiene». XXIII, 1165 (1965).
- (28) MICHAEL, P. P., y ROWE, A.: «Journal of Allergy». 6, 150 (1955).
- (29) MIESCHER, P. A.: «VII Int. Cong. of Int. Med.». Thieme Verlag. Stuttgart (1963).

- (30) MOURIZ, A.: «Rev. Méd. Univ. de Nav.». *I*, 1 (1957).
- (31) NOELP, B., y NOELP, L.: «Int. Arch. of Allergy and Appl. Imn.». *3*, 302 (1952).
- (32) ORTIZ DE LANDAZURI, E.; OEHLING, A., y VIÑES, J. J.: «Rev. Clín. Esp.». *XXIII*, 86, 104 (1952).
- (33) ORTIZ DE LANDAZURI, E.: «Personalidad Alérgica». II Congreso Nacional de Alergia. Sevilla (1951).
- (34) PERRET, C., y PIOLINO, M.: «Med. et Hygiene». *XXIII*, 1173 (1965).
- (35) RACKEMMAN, F.: «New England J. Med.». 268, 415 (1963).
- (36) RATNER, B.: «Ann. of Allergy». *9*, 677 (1951).
- (37) ROSA, M. L., y McDOWALL, R. I.: «Acta Allerg.». *IV*, 293 (1951).
- (38) ROSSIER, P. H.: «Physiologie und Pathophysiologie der Atmung». Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg (1958).
- (39) RÖSSLE, E.: En: «Allergie», 3 edic. G. Thieme Verlag. Stuttgart (1957).
- (40) SCHERRER, M.: «Störungen des Gasaustausches in der lunge». Verlag Hans Huber. Berna (1961).
- (41) SCHILD, C.: «Lancet». 6.679, 374 (1951).
- (42) SCHMIDT, H.: En: «Findeisen y Hansen, Aktuelle Allergiefragen». Leipzig (1961).
- (43) SEGAL, M. S., y ATTINGER, R. O.: «Bronchial Asthma Grune and Streton». New York-Londres (1960).
- (44) VOORHORST, R.: «Basic facts of Allergy». N. V. Leiden (1962).
- (45) WARREN, S., y DIXON, A.: «Amer. J. Med. Sci.». *216*, 136 (1948).
- (46) WYSS, F., y SCHMIDT, F.: «Schw. Med. Wosch.». *81*, 919 (1951).
- (47) WYSS, F.; LÓPEZ BOTET, E., y SCHMIDT, F.: «Helv. Med. Act.». *18*, 573 (1951).