

El factor infeccioso en el asma bronquial

Doctor J. López Mejías

Creo que todos tenemos una idea bastante precisa de lo que es un asmático.

Este acuerdo inicial que no es tan completo como sería deseable se va matizando de desacuerdo cuando tratamos de definir la manera de producirse el asma. Y este matiz de desacuerdo llega a ser grande cuando tratamos de definir lo que es el asma y a proponer su etiología. La sugerencia de Tello Valdivieso de suprimir la palabra asma no es más que la expresión de esta inquietud.

Pero si reflexionamos sobre nuestras propias ideas llegaremos a la conclusión de que tenemos muchos puntos débiles en ellas, a menos que reposemos en lo que Kant llamaba el "sueño dogmático" al que en este caso podemos poner diferentes apellidos: alérgico, infeccioso, nervioso etcétera.

Quede pues de manifiesto que van ustedes a oír más bien que el catálogo de mis certezas el inventario de mis dudas.

Ante este panorama me ha parecido que debería poner en pie una especie de hipótesis de trabajo para poder ir caminando, al menos provisionalmente, por los problemas del asma bronquial y entre ellos por el de la participación del factor infeccioso.

La que me parece más lógica es la de considerar que lo común a todos los asmáticos es el aumento de la excitabilidad bronquial. Esta hiperexcitabilidad se intuye clínicamente y podemos llamarla también labilidad o irritabilidad bronquial. Por otra parte se comprueba en la inmensa mayor parte de los asmáticos (Drutel, Corni Della, Tiffenneau, etcétera) no sólo como más frecuente sino también como más intensa; no sólo con la prueba de la acetilcolina

sino también con el propanolol y el ejercicio.

Sin embargo, y este es un matiz importante, esta hiperexcitabilidad no es electiva del asma: se da también aunque con menor frecuencia y con menor intensidad —es decir con niveles excitadores más altos— en los bronquíticos crónicos (Drutel 65 por 100, Cornudella 38 por 100) silicosis, estenosis mitral, tuberculosis crónica, bronquiectasias, etcétera.

El mecanismo por el que un enfermo llega a tener esta hiperexcitabilidad bronquial es desconocido. Tello supone que la causa es la alergia y en esto difiero de él; para mí la causa sigue siendo desconocida. En unos casos es puesta de manifiesto por fenómenos alérgicos, entendiendo como tales a los fenómenos de antígeno anticuerpo. En otros casos son otros factores, entre ellos los infecciosos, los que desencadenan o ponen de relieve esta hiperexcitabilidad. La tesis del bloqueo de los receptores betaadrenérgicos de Szentivany puede ser prometedora.

Cuando nos encontramos ante un enfermo en el que vemos una reacción asmática y encontramos un factor infeccioso podremos apreciar que unas veces estos factores infecciosos son muy evidentes: la inflamación bronquial de origen bacteriano o vírico aparece con tal fuerza que nos inclinamos inmediatamente a ponerla en primer plano, tanto causal como terapéutico: tal es el caso de las bronquiolitis infantiles.

Sin embargo, en otros casos, el factor infeccioso no es tan evidente y necesita ser "buscado". En muchos de estos casos nos llama la atención cómo, infecciones bronquiales mínimas o aparentemente mínimas,

son capaces de desencadenar estas intensas reacciones asmáticas. En tales casos vacilamos en poner en primer plano el factor infeccioso y colocamos a su lado, con igual o superior importancia patogénica, al resto de los factores, especialmente al constitucional, etcétera. Estos son los casos que han dado origen al deslindamiento de la llamada asma infecciosa.

Como expresión de lo movedido de muchos puntos de vista en el asma hay que señalar que este concepto de asma infecciosa es rechazada por bastantes neumólogos, especialmente anglosajones. Por ejemplo Bates y Christie creen que tales casos deben englobarse en las bronquitis con reacción espástica y dudan de que la separación del asma infecciosa como entidad autónoma pueda tener ninguna utilidad. En España ha sido sobre todo Jiménez Díaz quien ha afirmado rotundamente que el asma infecciosa tiene una entidad autónoma clarísima.

El primer problema que se nos plantea al enfocar el tema del llamado asma infecciosa es el de su mecanismo de producción. Una tendencia es la de considerarlo como un asma alérgico, en el que los antígenos sean los bacterianos. En apoyo de esta idea se citan diversos hechos cuya recopilación hizo ya Tello Valdivieso en Mallorca. Fundamentalmente son:

La posibilidad de producir habones inmediatos y por lo tanto de demostrar la presencia de reaginas con fracciones solubles de bacterias respiratorias (Swineford y Holman), la producción de ataques asmáticos por la inhalación de ciertas fracciones antigénicas de *neisseria catarralis* (Hampton) y la asistencia de estos enfermos de antecedentes personales y familiares idénticos a los existentes en los asmáticos de clara estirpe alérgica. Junto a estos datos la frecuencia de la eosinofilia y la eficacia curativa de las vacunas completan las razones que afirman esta manera de pensar.

La alternativa es la de dudar la existencia de este mecanismo alérgico. La verdad es que el propio Jiménez Díaz, en sus últimos tiempos, no estaba muy convencido de la certeza de esta postura y rechazaba algunas de las razones invocadas antes, especialmente la especificidad de la vacuoterapia y la realidad de las pruebas de desencadenamiento.

La dificultad de esta posición es que nos quedamos sin explicar por qué la inflamación bronquial desencadena la reacción asmática en unos casos y en otros no la produce. Rellenamos esta falta de explicación de diversos modos: sea extendiendo la significación de lo alérgico a lo que etimológicamente significa (otra reacción) y englobando este tipo de asma dentro del terreno alérgico, con lo cual hemos de denominar al tipo atópico o precipitínico con el nombre de asma alérgica. Bien hablando como lo hace Frouthman de un trastorno espástico de tipo reflejo. Bien, por último como lo hace Lahoz pensando que determinadas clases de bronquitis condicionen en algunos individuos alteraciones anatómicas especiales que favorezcan la presentación de una reacción asmática secundaria o lo que es equivalente, que produzcan y desencadenen la labilidad bronquial.

Por otro lado la distinción entre lo que es una asma alérgica y una asma infecciosa no es sencilla. Lahoz ha estudiado reiteradamente los criterios que podían servirnos para hacer esta distinción y no voy a repetir aquí lo que es sobradamente conocido de todos. Comentaré sin embargo que los datos clínicos en que se apoya (mayor frecuencia en varones, antecedentes familiares de bronquitis, edad de comienzo por encima de los cuarenta años, comienzo directamente bronquial de los episodios de agudización en lugar de empezar con el clásico catarro habitual descendente, predominio de la disnea de esfuerzo, mayor incidencia de cianosis y poliglobulia, mayor frecuencia de la auscultación de estertores de medianas y pequeñas burbujas en las bases, falta de eosinofilia en sangre y esputos) tienen, como las pruebas de reversibilidad con broncodilatadores una importancia más bien estadística que ante un caso individual. De todas formas, aunque no totalmente fiables, son los datos de que nos hemos de servir para establecer el diagnóstico.

El echar mano a los test de provocación con acetilcolina o alérgenos es importante pero no está, al menos hasta ahora, a mi alcance. Mucho menos el estudio de la mecánica ventilatoria y su modificación con los broncodilatadores.

Claro está que con el llamado asma

infeccioso no se termina el estudio del factor infeccioso en el asma bronquial. Hay que tener en cuenta que el factor infeccioso puede añadirse a una asma estrictamente alérgica.

El que un bronquio alterado por la alergia pueda ser infectado secundariamente no es motivo de discusión. Ha sido sobre todo la escuela holandesa (Schwieringa, Huzinga, Orié, etcétera) quien ha mostrado la frecuencia con que existe en la bronquitis crónica un factor alérgico e incluso Schwieringa ha señalado que el 20 por 100 de las bronquiectasias idiopáticas de su clínica tiene un origen alérgico. Claro es que los criterios para llegar a esta consideración son excesivamente benévolos.

De todas formas es experiencia común el que un asmático alérgico, digamos polínico puede hacer reacciones asmáticas fuera de toda polinización con motivo de bronquitis invernales.

Todo lo anterior llega a la siguiente conclusión: hay una serie de asmáticos en los que sospechamos que existe un factor infeccioso que influye en la evolución de su enfermedad.

Creo que sería interesante analizar los datos que puedan hacernos pensar en la existencia de este factor infeccioso.

1. La existencia de signos evidentes de infección, traducidos por fiebre, aumento de velocidad de sedimentación, leucocitosis y neutrofilia.

Cuando estos datos son llamativos tienen un valor muy claro. Sin embargo la infección bronquial, comprobada, aparece sin fiebre. Aumento de velocidad de sedimentación o leucocitosis neutrófila. Sin que pueda yo alcanzar por qué estos fenómenos son de aparición sumamente irregular. Por ejemplo, en las broncopatías crónicas obstructivas del tipo BB pueden faltar, sobre todo en las descompensaciones y con gran facilidad la aceleración de la velocidad de sedimentación.

Por el contrario en enfermos de tipo PP es frecuente que coincidan un cultivo de esputos negativo con una velocidad de sedimentación acelerada y una leucocitosis.

2. La existencia de expectoración purulenta tiene gran importancia. Para comprobar la purulencia de los esputos lo lógico es verlos, mejor que nada en una placa de

Petri y aún mejor recién expulsados. La referencia del enfermo tiene, en general un valor dudoso.

Naturalmente el análisis confirmará la existencia de supuración y la de gérmenes. Sin embargo he de lamentarme de que los laboratoristas no prestan demasiada atención a los métodos de cultivo de esputos (Rawlins, cultivos anaerobios, etcétera). En todo caso sería deseable una normalización y exigencia de reglas para el análisis de esputos que nos diesen más datos sobre este punto. La bioquímica del esputo, sobre la que va a tratarse en Madrid, puede ser interesante.

3. El aparente efecto etiológico de las infecciones catarrales invernales o epidémicas. Es conocido el empeoramiento que tanto los bronquíticos como las asmas de componente infeccioso sufren en invierno. Es muy llamativa la evolución paralela de la morbilidad invernal de ambas afecciones, que ha señalado Subiza, lo cual a mi juicio, quiere decir que los asmáticos recaen de su asma por las infecciones catarrales invernales, igual que los bronquíticos, y que esta recaída infecciosa es muy frecuente, de modo estadístico.

4. La aparición de infiltrados lábiles, febriles, es también un buen indicio de la existencia de un factor infeccioso. Sin embargo esto ha de ser sometido a crítica en cada caso. En primer lugar porque este tipo de complicación puede darse por factores exclusivamente alérgicos (síndrome de Loeffler). En segundo lugar porque este tipo de infiltrado lábil febril nos debe hacer pensar no sólo en la infección bacteriana sino en la infección micótica, como veremos más tarde.

5. La tendencia a complicarse el asma de enfisema o fibrosis demostrables no sólo clínica y radiológicamente sino anatomopatológicamente tienen gran importancia. Los trabajos de la escuela de Cardiff, dirigida por Gough, muestran la sorprendente falta de enfisema en los casos de asma alérgica fatal y en contraste la fibrosis o el enfisema especialmente centrolobulillar que se encuentra en las necropsias de las bronquitis crónicas. Este dato es utilizado por Bates y Christie para creer que cuando un asmático se hace enfisematoso es porque se ha añadido la infección. Sin embargo no cabe ser

tajantes en este punto puesto que la evolución del asmático desde la fase funcional a la fase angiodesmal ha sido ya descrita. Por lo tanto aunque la complicación fibrosa o enfisematosa pueda tener valor como signo de la existencia de un factor infeccioso creo que son necesarias más investigaciones para tenerlo por categórico.

6. La existencia de alteraciones bronquiales permanentes demostradas por la radiología, especialmente por la tomografía y mejor aún por la broncoscopia o la broncografía señalan la existencia de un factor infeccioso, ya sea primario o secundario. Sin embargo estos métodos no suelen ser de frecuente utilización: aparte de lo difícil que es inducir a un asmático a hacérsela, resulta delicado en muchas ocasiones deslindar entre las alteraciones que produce la reacción bronquial asmática y las que produce una lesión bronquial.

Dejando a un lado las alteraciones dinámicas tan bien descritas por Coll Colomé creo que deben ser interpretadas como producidas por la reacción asmática:

- la ausencia de relleno periférico.
- la presencia de bronquios filiformes "en alambre".
- la existencia de arrosamientos muy pronunciados, sin dilatación evidente.
- la presencia de dilataciones en huso.

Las demás alteraciones creo que pueden ser atribuidas a una lesión bronquial y, como tal, probablemente con factor infeccioso primitivo o secundario.

7. Tienen también gran valor los signos auscultatorios. La existencia de roncus y sibilantes diseminados es habitual en los enfermos asmáticos. En los casos de existencia de un factor infeccioso bronquial suelen añadirse estertores húmedos cuyo valor indicativo es muy grande cuando se siguen oyendo en la fase de intervalo y, sobre todo, cuando muestran una localización fija.

Aunque con pocos casos, sospechamos que la gammagrafía pulmonar puede ayudarnos a encontrar zonas de menor perfusión.

En la mayor parte de los casos la infección bronquial es del tipo banal habitual en el bronquítico. Se trata en estos casos de una bronquitis en la que sobrevienen ataques asmáticos o, si lo queremos decir de

otra forma matizando más la terminología a favor del componente disreactivo, diremos que se trata de una asma infecciosa.

Es necesario recordar que hay bronquitis que se mantienen durante meses solamente y se acompañan de una sintomatología típicamente asmática. En estos casos de bronquitis subagudas de gran intensidad he podido comprobar dos datos:

1. El primero es el aspecto endoscópico. Son bronquitis de un grado de inflamación de la mucosa muy intenso, con gran engrosamiento, enrojecimiento y secreción de la mucosa.

2. El otro es que un tratamiento intenso y prolongado llega a hacer desaparecer totalmente esta bronquitis y el enfermo permanece durante mucho tiempo después, completamente bien.

No he encontrado en los pocos casos que he podido comprobar este tipo de evolución ningún carácter distintivo más que el de que se trata de casos en los que puede señalarse perfectamente el comienzo del episodio bronquial agudo y de que este comienzo data de pocos meses.

Se podría pensar que en los casos en los que hay establecido firmemente un diagnóstico de afección bronquial bien definida: por ejemplo bronquiectasias, síndrome de lóbulo medio, etcétera, la frecuencia de reacciones asmáticas fuese mucho mayor. En los treinta casos de síndrome lobar medio, que presente en Granada, no encontré reacción asmática más que en dos, lo que da una frecuencia del 6 por 100 de valor estadístico nulo.

Más estudiado ha sido el caso de las deformaciones bronquiales posttuberculosas. No se trata del llamado asma tuberculínico sino de aquellos casos en los que vemos aparecer el asma en enfermos con un claro síndrome bronquial residual, ya sea del tipo posprimario descrito por Galy y Perol ya sea de otro tipo terciario de tuberculosis.

Han sido Zapatero y colaboradores los que más han insistido en este tipo de enfermos. En el extranjero las referencias son raras (Galy, Bournand, Jacquelin, etcétera). Estos autores han sido llevados a considerar este aspecto por el hecho de la mayor

frecuencia de bronquíticos entre los familiares y convivientes de tuberculosos que en resto de la población. Al estudiar la frecuencia del asma bronquial entre los tuberculosos encuentran lo siguiente:

1. El asma alérgica es frecuente entre los tuberculosos como en la población hospitalaria no tuberculosa.

2. La bronquitis con reacción asmática es mucho más frecuente en la población tuberculosa que entre los no tuberculosos. Esta mayor frecuencia es más evidente en las últimas fases de la vida de los tuberculosos sometidos a quimioterapia.

Descartada la llamada asma tuberculínica y discutible el papel de la paraalergia de Moro y Keller, llegan a la conclusión de que esta asma de los tuberculosos residuales se debe a las alteraciones que la infección tuberculosa ha producido en los bronquios (estenosis, deformaciones, bronquiectasias, síndrome lobar medio o alguna de sus formas similares, etcétera con producción de alteraciones del cartílago, metaplasia epitelial e hipertrofia o adenosis de las glándulas bronquiales). Todo lo cual conduce al estasis de secreciones.

Esta mayor frecuencia de las reacciones asmáticas en los tuberculosos antiguos no puede ser negada. Tampoco puede ser negada la frecuencia con que los enfermos con reacción asmática presentan lesiones residuales de un tipo que hacen suponer la existencia de lesiones bronquiales o parabronquiales de origen tuberculoso. Lo que no está claro, a mi juicio es:

1. La frecuencia con que estas alteraciones bronquiales posprimarias existen en realidad en los enfermos asmáticos o incluso en general. Lo que nos da la señal de la existencia de una de estas lesiones suele ser la calcificación. Sin embargo ésta no es la única forma de curación de una lesión tuberculosa, incluso primaria, por lo que podemos comprender que pueden existir alteraciones posprimarias que no tengan calcificación y que pasen inadvertidas.

2. Esta frecuencia de alteraciones bronquiales sobrepasa con mucho al número de enfermos con sintomatología asmática que encontramos entre los tuberculosos.

En 221 broncoscopias del Sanatorio de "El Tomillar" hemos encontrado:

	Sin asma	Con asma
Con deformación o estenosis.	140	5
Sin deformación cicatricial o con estenosis inflamatoria.	75	1
Total	215	6

Hay que admitir, además, como en el caso de la infección bronquítica que las alteraciones bronquiales no bastan para dar la reacción asmática. Es necesario suponer la existencia de una predisposición reaccional o pensar que no sabemos distinguir entre el tipo de lesión que puede dar reacción asmática y la que no lo da.

Finalmente me quiero referir a otro tipo de infección asociada con síndrome asmático. Se trata de la infección micótica, especialmente la aspergilar. El cuadro, descrito por Hinson en 1952 consta de signos asmáticos, infiltraciones pulmonares febriles sucesivas y eosinofilia sanguínea. La intradermorreacción con aspergilina da lugar a una reacción inmediata de tipo reagínico, seguida horas más tarde de una reacción de eritema e induración, que se desvanece antes de las cuarenta y ocho horas.

Es importante la aparición en el esputo de grumos o de una coloración un tanto especial, variable en cada caso, dato que hace insistir en la importancia de la inspección del esputo. Estos grumos pueden llegar a ser muy grandes y son similares a los impactos mucoides descritos por Shaw. De hecho es probable que los casos descritos por este autor sean aspergilosis.

El hallazgo de aspergillus en el esputo o en el aspirado bronquial tiene un valor sólo relativo. Nosotros hemos cultivado sistemáticamente el aspirado bronquial de 35 tuberculosos y hemos encontrado aspergillus en dos sin que ningún otro signo clínico o biológico nos hiciese pensar que tuviese importancia patológica.

Más importancia tiene el hallazgo de precipitinas en la sangre de estos enfermos con el método de doble difusión en agar de Outchterlony. La prueba de provocación del ataque febril y asmático por la inhalación de aspergillus, tiene también un gran valor.

Longbottom y Pepys han mostrado que la reacción de Ouchterlony es positiva sólo en un 8-10 por 100 de los enfermos de asma bronquial simple o de otras afecciones pulmonares, pero que si al asma se asocian infiltrados febriles y eosinofilia la frecuencia llega al 63 por 100 aunque por técnicas de concentración de suero puede llegarse a una tasa de positividad de un 90 por 100, análoga a la que se obtiene en el aspergiloma.

Una característica de estas infiltraciones, es su tendencia a la recidiva, bien en el mismo sitio, bien en sitios diferentes. Es interesante que la broncografía muestra que los bronquios de la zona afecta llegan a presentar alteraciones de calibre, especialmente dilataciones arrosariadas muy parecidas a las descritas en la tuberculosis (dilataciones en alga japonesa) pero localizadas, a diferencia de éstas, en la parte proximal de los bronquios.

CONCLUSIONES

Las conclusiones a que me parece llegar son las siguientes:

1. El núcleo del asma es la hiperexcitabilidad o labilidad bronquial.

2. Esta irritabilidad no es exclusiva del asma sino que se da también aunque con menor frecuencia e intensidad, en general, en otras afecciones broncopulmonares.

3. El origen de esta irritabilidad no es conocido.

4. La excitación de este mecanismo procede en un número considerable de casos de un conflicto alérgico mediado por reagentes e incluso por precipitinas. En otros el factor desencadenante es la inflamación inespecífica producida por agentes infecciosos.

5. La tuberculosis, sobre todo la primaria, produce alteraciones bronquiales que facilitan, de forma no bien conocida, la aparición de esta irritabilidad bronquial. Parece que esta forma pudiera ser en cierto

número de casos la facilidad de presentación de infecciones bronquiales. No deben excluirse otros mecanismos, aún desconocidos.

6. Se analizan los datos que pueden hacernos pensar en la intervención de un factor infeccioso en el origen de una reacción asmática.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bates, D. V., y Christie, R. V.:** *Respiratory function in disease* W. B. Saunders C.º Londres Filadelfia, 1964.
2. **Bourmand:** *Les tuberculoses atypiques.*
3. **Cornudella, R.:** *Archivos de Bronconeumología*, V-1 (1968).
4. **Drutel:** *En l'exploration fonctionnelle pulmonaire* Denolin Sadoul Orié. Ed. Filmmarion.
5. **Galy y Perol:** *Le syndrome hiliér post primaire.* Doin et Cie Paris. 1952.
6. **Gough, J.:** "Postmortem differences in asthma and in chronic bronchitis." *Acta allergologica*, XVI, 391 (1961).
7. **Díaz C.:** *El asma y afecciones afines.* Ed. Paz Montalvo.
8. **J. Díaz, C.:** "Reflexiones sobre el problema del asma bronquial." *VII Congreso español de alergia.*
9. **Longbottom, J. L., y Pepys, J.:** *J. Path. Bact.* 88-15-1964.
10. **McNamara, M. J.:** Philips, I. A. y Williams, O. B.: *Am Rev. Of. Resp. Dis.* 100, 1, 19 (1969).
11. **Parish, W. E., y Pepys, J.:** *Clinica inmunológica*, Salvat Ed. (1965).
12. **Shaw, R. R.; Paulson, D. L., y Kee J. L.:** "Mucoid impation of the bronchi." *Am. Rev. Tub.* 76, 970 (1957).
13. **Swieringa, J.; Laros, C. D., y Vlasenroot, G. E.:** *Selected papers* 12, 48 (1969).
14. **Tello Valdivieso, F.:** *Asma y tuberculosis. Arch. de bronconeumología*, Vol. VI-1.
15. **Tiffeneau:** *L'exploration fonctionnelle de l'asthme.*
16. **Warren, W. P., y Rose, B.:** *Hipersensitivity bronchopulmonary aspergillosis* *Dis of the Chest* 55, 5, 415 (1969).
17. **Zapatero, J.; García Moreno, F.; Monturiol, J. M., y Fernández Insúa.:** "Asthme bronchique deformant tuberculeux." *Rev. Lyon. Med.*, XIV, 8, 335 (1965).
18. **Zapatero, J.:** *Hospital General*, Vol. IX, 4 (1969).
19. **Lahoz, F.:** *Symposium sobre Bronquitis crónica.* Castellón (1968).