

El estudio de la secreción bronquial para el diagnóstico diferencial del asma y la bronquitis

Doctor E. López-Botet (Valencia)

Los tres problemas más acuciantes para el paciente broncopático son la tos, la expectoración y la disnea. Mientras tos y disnea han sido hasta hoy bien estudiados en cuanto a patogenia y terapéutica, el esputo ha quedado soslayado por investigadores y clínicos. Su enfoque científico se ha hecho tan sólo desde la vertiente bacteriológica. En los restantes aspectos ha llegado hasta nuestros días sin más que un conocimiento rudimentario de su física y su bioquímica, junto a un empirismo muy pobre en su aspecto terapéutico.

Esta asincronía se ha empezado a romper estos últimos años gracias a los esfuerzos de Gernez-Rieux y Havez, de la escuela de Lille; Bürgi, del Heilstätte Heiligenschwendi, de Berna; Lynne Reid, del Brompton Hospital de Londres, y de la escuela de Sadoul, en Nancy.

Al mismo tiempo han empezado a aparecer fármacos mucolíticos y expectorantes concebidos y estudiados de un modo científico. Estos, si bien no llenan satisfactoriamente nuestros deseos ni las necesidades del enfermo, son la avanzada que preludia

siempre en el mundo terapéutico la aparición de preparados auténticamente útiles.

Gracias a todo ello, lo cierto es que el foco actual de la atención en Broncología se encuentra intensamente dirigido sobre los problemas del moco y de su expulsión.

El esputo es un espejo de los fenómenos biológicos que se realizan en el interior del bronquio. La bacteriología del esputo nos enseña el agente infeccioso agresor; su bioquímica nos refleja cómo se realiza la defensa orgánica y cómo están desarrollándose los fenómenos alterativo y exudativo de la inflamación. Su estudio físico-químico nos da la clave del porqué de su viscosidad y de su mayor o menor facilidad para expulsarlo.

Sin olvidar su bien conocida bacteriología, y a la luz de cada nuevo hallazgo, urge por todo ello plantear problemas y enfocar su solución desde las vertientes inmunológica, física y bioquímica.

Urge también actualizar y dar sistemática a la llamada terapéutica expectorante, separando lo que en ella sea actuar sobre la broncomotricidad, sobre la cantidad y sobre

la densidad de la secreción, y muy especialmente sobre su viscosidad y sobre su tensión superficial.

Quiero por ello aprovechar la ocasión que el doctor Cortada me brinda en su simposio para ofrecerles un esquema didáctico de nuestra situación actual ante la expectoración, para inquietarles, e inquietarme a un tiempo, planteando problemas e incógnitas que la clínica ofrece al investigador con la esperanza de que se los resuelva y para aportar, finalmente, los resultados de nuestro trabajo e iniciar así una respuesta a la ambiciosa pregunta con la que hemos querido encabezar nuestra comunicación.

Reflexiones clínicas: Al dirigirnos a la clínica para pensar cómo expectoran nuestros bronquíticos y nuestros asmáticos acuden a nuestra mente en seguida unos pacientes patrón. Pensamos primero en ese asmático alérgico que ni expectora ni expectoró nunca y a quien su disestesia bronquial sugiere que si expectorase se encontraría mejor.

Luego, en otro asmático igualmente alérgico que, tras grandes esfuerzos, expulsa un esputo pequeño, denso, consistente y perlado, o unos filamentos de igual consistencia que el descrito como fibras. Este nos pide un medicamento capaz de fluidificar, porque piensa que así conseguiría con menos esfuerzo el descanso que su precaria y difícil expectoración le proporciona.

Viene a nuestra mente, a continuación, ese otro enfermo por nosotros clasificado clínicamente como bronquítico crónico, basados en su expectoración abundante, mantenida a lo largo del año, y cuyo aspecto denso y numular cambia su tonalidad del blanco al amarillo según las incidencias de la enfermedad. Este solicita de nuestra terapéutica que reduzcamos su broncorrea sin hablar de su viscosidad, porque para él la expectoración no ofrece grandes dificultades.

Junto a él pensamos también en otro enfermo a quien, sin grandes reflexiones, se califica de bronquítico crónico si no tiene disnea, de esfuerzo, o de enfisema broncogénico si la tiene, y que es un tosedor habitual que nos pide ante todo que alivie sus dos horas de tos matutina disneizante, destinadas a una "toilette" bronquial

durante la cual expulsa un esputo transparente o translúcido, viscoelástico, filamentosos y parcialmente espumoso. Esos filamentos viscosos y esa espuma adhesiva que aún en el istmo de las fauces cuesta desprender, están pidiéndonos, para aliviar al paciente, que reduzcamos su viscosidad y modifiquemos su tensioactividad.

Otro tanto sucede con ese esputo análogo al anterior y como él viscoso, filamentosos, espumoso y translúcido, que una legión de asmáticos expulsan en sus crisis.

Sería fácil y cómodo, pero falso, dejar para estos últimos el calificativo de bronquitis asmáticas. Sería falso porque bastantes de estos casos son asma alérgicas puras, mientras otros son asma bacterianas, y una buena parte son asma mixtas alérgico-bacterianas.

Por último encontramos entre nuestros asmáticos un grupo cuyo esputo amarillo mucopurulento se expulsa sólo difícilmente en las crisis asmáticas y que tan sólo plantea la duda entre una asma bacteriana y una asma mixta alérgica bacteriana.

Esta sistemática, basada en la observación clínica, nos lleva de la mano a una vieja noción, basada en la observación popular de la evolución del catarro común descendente. En éste, la fase de tos seca irritativa precede a una segunda fase en la que se expulsa con dificultad un moco transparente, escaso y viscoso. Viene después la tercera fase, en la que el vulgo dice que el catarro se ha "cocido", porque aparece un esputo amarillo numular que anuncia la curación próxima.

Parece, pues, lógico pensar que la presencia abundante de polinucleares neutrófilos es causa o testigo de un fenómeno que facilita la expulsión del esputo.

Cuando sometemos a nuestros enfermos a esa terapéutica habitual cuyos tres elementos fundamentales son los antibióticos, los corticoides y las vacunas, nos vemos de vez en cuando sorprendidos por hechos como los siguientes:

1. Asmáticos que nunca expectoraron y cuyo asma cede con corticoides. Pero, aisladamente, uno de ellos nos refiere cómo su mejoría clínica se ha acompañado de la aparición de un esputo amarillo que no existía en sus recuerdos de tosedor disneico sibilante.

2.º Asmáticos cuyo esputo transparente, filamento viscoso, se reduce en cantidad, disminuye en adhesividad y se hace amarillo después de una corticoterapia o una piretoterapia.

3.º Bronquitis asmática con expectoración amarilla, que en las agudizaciones invernales aumenta la disnea y las sibilancias, al tiempo que el esputo se hace más transparente, más viscoso, más filamentososo, menos amarillo y menos numular.

4.º Asmas mixtos alérgico-bacterianos que tras una inhalación masiva del alérgeno agresor caen en "status" asmático mientras su esputo, habitualmente amarillo, se vitrifica y se hace violentamente adhesivo.

5.º Asmas mixtos alérgico-bacterianos que repudian los antibióticos en casos aislados, porque al desaparecer el componente purulento de su esputo, su expectoración se hace más difícil, su esputo más viscoso y su respiración más angustiosa.

6.º También, por análogo motivo, hay algún bronquítico crónico que rechaza una antibioterapia excesiva.

7.º Al administrar una simple vacuna anticatarral a dosis normal, y sobre todo a dosis excesiva, todos hemos encontrado asmáticos que agravaban sus síntomas, sugiriéndonos una alergia bacteriana. Otro tanto sucede en la clínica alguna vez con bronquíticos que no han tenido nunca disnea y que al recibir una vacuna agravan sus tos y se quejan de una respiración dificultosa. En unos y otros, la vacuna anticatarral ha tenido efectos análogos: aumenta la disnea o la provoca, aumenta la tos y la dificultad de expectoración. El esputo se reduce en cantidad y adquiere o intensifica esos temibles caracteres que hemos ya repetido, es decir, aspecto vítreo, filamentososo y extraordinariamente viscoso.

8.º Por último, un fenómeno análogo, pero en asma mixtos alérgico-infecciosos, puede observarse en ocasión de administrar extractos hiposensibilizantes, muy especialmente si se dan a una dosis excesiva.

Limitándonos a la ciencia clínica, podemos, reflexionando, extraer de todo ello unas conclusiones que podrían ser las siguientes:

a) Parece aceptable pensar que la presencia de leucocitos neutrófilos abundantes dando al esputo su tonalidad amarillo-verdosa hace más fácil su expulsión, concediéndole un carácter más numular y menos adhesivo.

La ausencia o escasez de estos leucocitos es característica de un esputo rico en moco, filamentososo adhesivo, en el que el batido de la tos mezclándolo con aire hace aparecer una espuma de pompas persistentes que aumentan su adhesividad.

b) Parece como si la reacción alérgica, al par que permeabiliza los capilares para el agua y para los eosinófilos, estableciese una barrera selectiva para los polinucleares neutrófilos.

Se apoya esta sugerencia en la observación de cómo los corticoides hacen aparecer a menudo el color amarillo en el esputo y de cómo la vacuna anticatarral o el extracto alérgico a dosis excesivas hacen desaparecer dicho color amarillo y con él los neutrófilos polinucleares.

Damos por sobreentendido que a la reacción alérgica le damos para ello un sentido amplio y que soslayamos la inacabada, y a veces parece que inacabable, discusión de si el asma bacteriana es infecciosa o es a veces alérgica con sensibilidad bacteriana.

Esta doble incompatibilidad entre presencia de neutrófilos y reacción alérgica, y también entre presencia de dichas células y esputo filamentososo viscoso, pueden ser, en mi opinión, punto base para investigar, concibiendo la investigación como conducta que tiene como punto de partida la observación clínica, y como término, la aclaración de sus problemas y, si es posible, su solución terapéutica.

En resumen, y desde el punto de vista diferenciación asma-bronquitis, el esputo asmático alérgico suele ser blanco, translúcido, perlado o fibroso y pobre en polinucleares neutrófilos; el esputo bronquítico suele ser amarillo numular y rico en neutrófilos.

Ahora bien: hay un esputo, común en ambas afecciones, viscoso, translúcido, brillante, filamentososo, y a menudo espumoso, que es común a muchos asmáticos y a muchos bronquíticos y cuya clave patogénica esté quizá en una reacción alérgica, alérgica o bacteriana.

CARACTERES FISICOS

El estudio de los caracteres físicos del esputo nos lleva necesariamente a algo tan actual y tan sin resolver del todo, tan en pleno desarrollo, como es la reología del esputo. Esta, como no tiene pasado, no precisa de actualización, pero, como todo lo nuevo, necesita de una divulgación. Por eso, me permito exponer unas nociones de Física elemental indispensable para la comprensión y el enfoque del problema.

La materia en general puede encasillarse en uno de los dos sistemas, el de los cuerpos homogéneos y el de los cuerpos heterogéneos.

Los sistemas homogéneos abarcan tres grupos de cuerpos, a saber:

a) Cuerpos elásticos (cuando al deformarse ante una fuerza acumulan energía para recobrar su forma al dejar de actuar dicha fuerza).

b) Cuerpos plásticos (cuando al aplicarles una fuerza se deforman permanentemente).

c) Cuerpos viscosos (cuando al aplicarles una fuerza se deforman y se deslizan sin acumular energía. Su deslizamiento se hace a tanta menor velocidad cuanto mayor es su viscosidad).

A los líquidos homogéneos y viscosos se les llama soluciones newtonianas.

Viscosidad es, pues, la mayor o menor facilidad para deformarse y deslizarse un cuerpo cuando se le aplica una fuerza.

Cuando una superficie A (figura 1) se desliza sobre otra, como consecuencia de la aplicación sobre A de una fuerza F, la velocidad de desplazamiento, U, vendrá condicionada por el espesor H y por la viscosidad del líquido interpuesto entre ambas superficies (V).

La velocidad de deslizamiento será tanto menor cuanto mayor sea la viscosidad y cuanto mayor sea el espesor de la capa líquida (H).

La fuerza de deslizamiento o tensión de cizallamiento depende de la fuerza F y de la superficie A, y para eliminar este último factor se expresa con la fórmula $F/A = \alpha$.

Como cada capa de líquido viscoso se desliza laminarmente sobre su inmediata inferior, y como la viscosidad de cada capa dificulta el deslizamiento de su inmediata superior, la suma de estas dificultades es la viscosidad total (V).

Por ello, y para eliminar el factor espesor de la capa líquida, se obtiene la fórmula $u/H = \beta$, expresión a la que se llama tasa de cizallamiento.

Llegados aquí, el cociente tensión de cizallamiento/tasa de cizallamiento expresa la viscosidad del líquido problema. Esta es una relación constante para cada líquido si

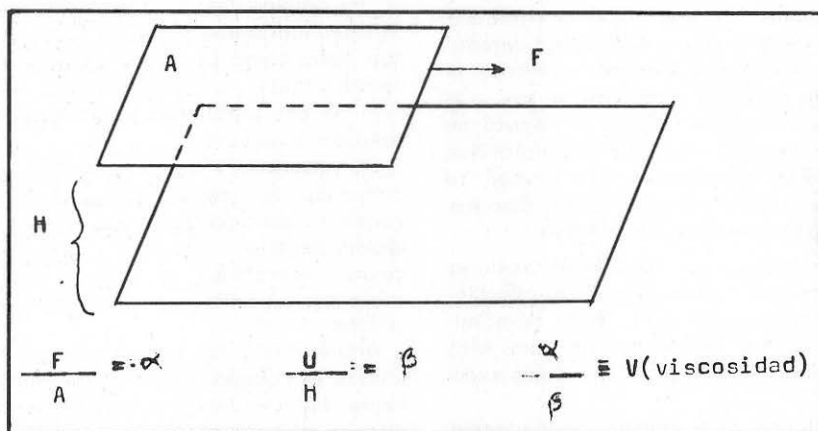


Figura 1.—A = Superficie deslizante. F = Fuerza de deslizamiento. H = Espesor de la capa viscosa. F/A = Tensión de cizallamiento. U/H = Tasa de cizallamiento. V = Viscosidad.

este tiene carácter newtoniano y su representación gráfica es lineal.

Bastan entonces para su medida los viscosímetros lineales, como el de Oswald, el de caída de una bola en el seno de la sustancia problema y el de deslizamiento por un plano inclinado.

En ellos, la viscosidad viene medida tan sólo por la velocidad de deslizamiento a través de un tubo capilar, sobre un plano inclinado, o la velocidad con que desciende una bola metálica en el seno del líquido problema. En estos aparatos, la tensión de cizallamiento es sustituida por la acción de la gravedad y se transforma en una constante.

En el caso del esputo, estos sistemas de medir la viscosidad no sirven, porque el esputo no es homogéneo y no es newtoniano.

En efecto, el esputo es parcialmente viscoso, parcialmente elástico, y es además pseudoplástico. No hay por ello relación constante entre tasa y tensión de cizallamiento, y la representación gráfica no es lineal.

Pero el esputo es además tixotropo, es decir, que por agitación prolongada reduce su viscosidad.

Estas dificultades obligan, para su estudio, al uso de viscosímetros rotatorios tipo Haake, tipo Brookfield y tipo Ferranti Shirley, acreditados como mejores.

En todos ellos la superficie A está representada por el cuerpo de un rotor de forma variable que gira en el seno de un líquido cuya viscosidad vamos a medir.

Por ello, la superficie A y el espesor h son dos constantes para cada aparato. La variable u equivale a la tasa de cizallamiento y la variable F es la tensión de cizallamiento.

Los valores de u los graduamos dando a voluntad velocidades de giro determinadas al rotor. Entonces, para cada tasa de cizallamiento u , el aparato nos mide la resistencia que el líquido ofrece al giro del rotor. Esta equivale a F y se considera como tensión de cizallamiento.

Obtenidos varios valores de F para sus correspondientes de u y haciéndolo de tal modo que el esputo es sometido primero a velocidades de giro de intensidad creciente y luego a velocidades decrecientes, pueden, con los resultados, construirse gráficas co-

mo la de la figura 2, llamadas rheogramas.

Cada autor usa como módulo expresivo de la viscosidad uno de los siguientes (1); tensión crítica de cizallamiento (dependiente de la viscosidad y la elasticidad del esputo). Por debajo de este punto no se pueden hacer otras medidas, porque el esputo se comporta entonces como un sólido.

Sobrepasada esta tensión crítica, la curva se hace curvilínea en su parte ascendente y casi lineal en su parte descendente. Los valores de esta segunda parte de la curva son menores que los de la parte ascendente. El punto (2) en el que la curva descendente corta al eje de abscisas, es la "tensión mínima de cizallamiento", que permite el deslizamiento del líquido después de agitado.

La viscosidad la calculan unos extrapolando la curva, otros tomando como valor el correspondiente a la tasa máxima de cizallamiento (3) y otros utilizando para el cálculo la parte lineal de la curva descendente (4).

El rheograma del esputo está en sus inicios, pero hay algo evidente: la cantidad de agua modifica la viscosidad. Reduciéndola en la ingesta de líquidos o por administración de atropina, la viscosidad del esputo aumenta.

El esputo filamentososo o perlado del asmático es mucho más viscoso que el esputo amarillo numular del bronquítico. La administración de antibióticos, al reducir el componente infeccioso, hace desaparecer, como luego veremos, las fibras de DNA en el esputo, predominando entonces las fibras de mucopolisacáridos ácidos del mismo.

Contra lo que parecería lógico, la viscosidad, entonces, lejos de disminuir al mejorar la infección, no se modifica o aumenta.

Los estudios rheográficos presentan aún muchas inexactitudes, pero son el punto de partida para valorar la eficacia de un fármaco con pretensiones mucolíticas fluidificadoras.

BIOQUIMICA DEL ESPUTO

El estudio del esputo desde el punto de vista bioquímico e inmunológico es fundamental.

Encontramos en él:

1.º Agua y sales procedentes de la saliva y del trasudado capilar.

2.º Fermentos procedentes de la saliva; otros frutos de la secreción glandular bronquial, otros segregados por el epitelio y otros, en fin, liberados del protoplasma al destruirse células y leucocitos.

Así pues, además de la ptialina salival, encontramos una N-acetil-beta-glucosaminidasa, una N-acetil-beta galactosaminidasa, una beta-galactosidasa, una alfa fucosidasa y las llamadas arylsulfatasas A y B. Todos estos fermentos proceden de la actividad celular bronquial y son los degradadores fisiológicos de la mucina.

Hallamos además la kalicreína procedente de las glándulas y de los macrófagos y leucocitos polinucleares. La inflamación y la alergia por permeabilización capilar hacen aparecer kininógeno procedente del plasma sanguíneo. Actuando sobre él, la kalicreína origina las kininas, conocidas por su efecto broncoespástico.

Procedentes del protoplasma celular están las peroxidasas, fosfatasa y las lacto-

deshidrogenasas. Estas últimas son muy importantes, pues su determinación bien estudiada es testimonio fidedigno de bronquitis. Tiene dos fracciones; una procedente de los leucocitos de migración, electroforética, lenta, y otra procedente del suero, de migración electroforética rápida. La cifra normal es de 800 unidades por litro de esputo. Esta cifra está muy elevada en las bronquitis.

Finalmente están los fermentos proteolíticos, lipolíticos y amilolíticos liberados de su protoplasma al destruirse el leucocito neutrófilo.

3.º Sustancias procedentes de la secreción bronquial, como son la lisozima y la lactoferrina, participantes en el sistema de defensa bronquial. Esta, junto con la properdina y con la interferona, son los representantes de la inmunidad congénita. La inmunidad adquirida está representada por las opsoninas específicas y la IgA.

4.º Proteínas plasmáticas presentes en el trasudado capilar:

a) Albúmina, que en los límites de la permeabilidad capilar normal, 40 A, apenas se encuentran en la proporción de 1 por

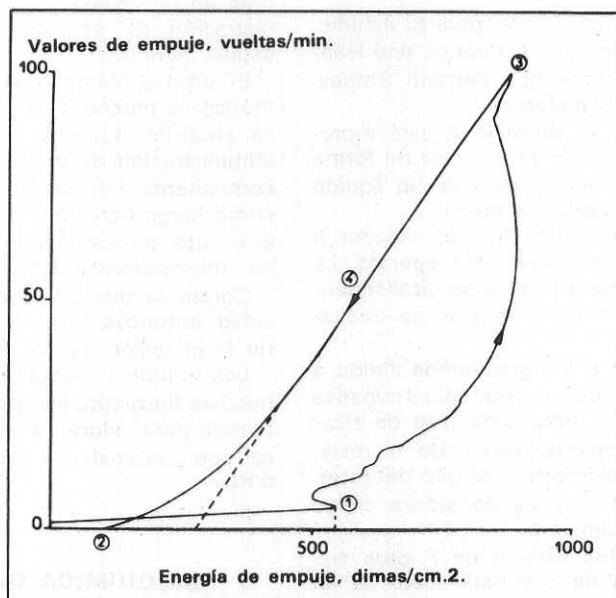


Figura 2.—Rheograma del esputo (tomado de Dippy y Davis).

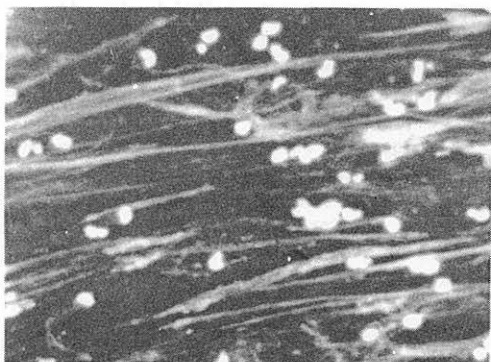


Figura 3.—D.N.A. en el esputo. (Técnica de Bürgi.) Visible en núcleos y fibras.

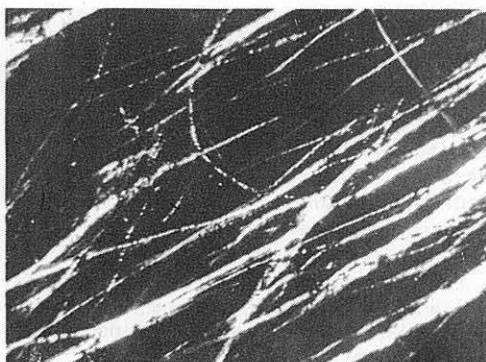


Figura 4.—Fibras de mucopolisacáridos ácidos. (Tinción con azul de toluidina y observación con luz polarizada.)

100 en la secreción bronquial. Cuando la reacción alérgica permeabiliza los capilares, su cifra aumenta, pero, sobre todo, este aumento alcanza concentraciones de hasta un 60 por 100 en las bronquitis donde la permeabilidad, hasta 200 A, permite una auténtica plasmorragia en el esputo. A medida que esta permeabilidad aumenta salen las globulinas y en las formas graves llega a salir el fibrinógeno.

Es muy interesante el detalle observado de que muchos antibióticos salen al esputo unidos a la albúmina y que a su afinidad por ésta se debe una mayor o menor concentración en el esputo.

El índice de salida al esputo de los antibióticos corrientes por tal motivo es el siguiente: doxicilina y cloxacilina, 90; dicloxacilina, 96; demetiltetraciclina, 75; tetraciclina, 27; cloromicetina, 30; estreptomycin, 30; ampicilina, 10. La novobiocina sale unida a las globulinas.

La reacción alérgica y la reacción bronquítica dejan pasar al esputo, por permeabilización, globulinas alfa 2, entre las que se encuentra el kininógeno, sustrato sobre el que actúa la kaliceína liberando las kininas, de las que ya hablamos anteriormente, y cuyo efecto broncoespático es de todos conocido.

Entre las gammaglobulinas tenemos la IgG, que, como todas las anteriores, se filtra pasivamente al aumentar la permeabilidad capilar.

Mención aparte y muy especial merece la IgA. Esta, como hemos dicho, es uno de los agentes fundamentales de la inmunidad

adquirida. Es producida por los linfocitos y plasmocitos, pero la IgA del esputo no es igual que la plasmática. A su paso por el epitelio bronquial se incorpora una cadena T, pieza secretora de Tomasi o factor transfer, que es indispensable para la transmisión de las IgA hasta la superficie de la mucosa y, por tanto, de su incorporación al esputo.

Por ello, en la bronquitis crónica faltan las IgA en el esputo tanto más cuanto más lesionado esté el epitelio bronquial, ya que en el protoplasma de sus células es donde se encuentra dicho factor transfer. Las IgA son fundamentales en la defensa bronquial, no sólo por su papel inmunitario, sino porque contribuyen, junto con los mucopolisacáridos ácidos, a formar la película protectora del epitelio bronquial.

La mucina en presencia de globulinas IgA pierde su carácter newtoniano para hacerse fibrilar y formar una malla coherente y algo elástica que sea capaz de permitir la actividad de los cilios y de fijar las partículas extrañas.

Por lo que respecta a la diferenciación entre asma y bronquitis, la relación IgC/IgA es de 0,4 ó menos en el asma (Gernez), mientras en la bronquitis sube a cifras hasta de uno.

La causa de esta diferencia es la falta de factor transfer en la bronquitis crónica y la consecutiva reducción de IgA en el esputo, mientras que IgG sigue pasando por permeabilidad pasiva en ambas afecciones.

5.º *El surfactante.* El epitelio bronquial segrega un líquido seroso tensioactivo com-

puesto de surfactante y glicoproteínas ligeramente ácidas.

Este surfactante, análogo al que tapiza el endotelio alveolar, está formado por fosfolípidos que tienen un grupo polar hidrófilo aplicado sobre las células, y uno hidrófobo libre en la luz bronquial o alveolar. Lo segregan las células de Clara de los bronquiolos. Su papel es oponerse al colapso reduciendo la tensión superficial.

Es probable que su falta, por alteración del epitelio bronquial, aumente la tensión superficial del esputo y su tendencia a formar espuma, por consiguiente.

6.º La mucina. Como elemento fundamental del esputo, la mucina es el resultado de la actividad secretora de las células caliciformes y de las glándulas seromucosas. Insolubles en el agua, pueden separarse por lavado del esputo y luego solubilizarlas con acetilcisteína y mercaptoetanol.

Su papel fundamental es la protección del epitelio contra los agentes irritantes mecánicos o químicos y la fijación de partículas extrañas o microorganismos y detritus orgánicos.

Su papel obstructivo, cuando aumenta su cantidad y su adhesividad viscosa, es el problema más desagradable que la expectoración suelen plantear corrientemente a los enfermos.

Representa el conjunto de una serie de glicoproteínas separadas hasta hoy, por su selectividad tintorial, en mucopolisacáridos neutros tingibles por el PAS y mucopolisacáridos ácidos ricos en ácido siálico tingibles por azul alcian (o cianblue) y azul de toluidina.

Bien conocidos gracias a los estudios de Havez y su escuela, sabemos que constan de un eje proteico central constituido por tres cadenas de polipéptidos (ricos en glicocola, prolina y alanina). Sobre este eje soporte, y por uniones serina-glucosamina y treoninagalactosamina que se rompen en medio alcalino, se sitúan como grupo prostético las cadenas de glicanos hasta ocupar el eje proteico.

Estos glicanos o glúcidos combinados representan un 80 por 100 de la mucina. Son combinaciones de N-Acetilglucosamina, N-Acetilgalactosamina, galactosa, fucosa y ácido acetilneuramínico unidos entre sí por cadenas glucosídicas.

A esta cubierta de cadenas de glicanos se debe el poder de hidratación de la mucina y su resistencia frente a los fermentos proteolíticos, así como su capacidad fijadora de cuerpos extraños.

La digestión con papaína y pronasa permite aislar hasta 200 clases distintas de glicanos, agrupados en una de las tres familias siguientes: 1) Glicanos ricos en fucosa tingibles por PAS. 2) Glicanos sulfatados (PAS positivos y azul de toluidina positivos). 3) Glicanos ricos en ácido siálico, también llamado neuramínico (azul de toluidina positivos y PAS negativos).

Según el predominio de unos u otras, las glicoproteínas del moco se clasifican en glicoproteínas, ricas en fucosa; sulfoglicoproteínas, y sialoglicoproteínas. Estas dos últimas son los mucopolisacáridos ácidos que se tiñen con azul de toluidina.

Las sialomucinas se sintetizan en las células mucosas de las glándulas mixtas (actividad de una sialiltransferasa), mientras las sulfomucinas se sintetizan en las células caliciformes (actividad de una sulfotransferasa). Las primeras abundan más en bronquios finos y las segundas en bronquios grandes.

Por lo que a diferenciar el moco del asma y la bronquitis se refiere, Salvato, en biopsias, objetiva la hiperplasia de las células mucíparas y células mucosas en asma y bronquitis. En los asmáticos, la hipersecreción mucosa depende, según él, más directamente de las células mucosas, tiñéndose el moco preferentemente por el PAS, lo que sugiere un predominio de mucopolisacáridos neutros en el esputo del asmático.

Por el contrario, en los bronquíticos se aprecia una mayor hipertrofia de las glándulas mucíparas profundas, de donde parece provenir el moco, que al ser azul alcian positivo hace pensar que se componga de mucopolisacáridos ácidos.

Para comprobar estas afirmaciones hemos seleccionado un grupo de 13 enfermos, cinco con asma alérgica pura, cuatro bronquíticos crónicos, dos con asma mixta alérgica bacteriana y dos con bronquitis asmática puramente bacteriana o infecciosa.

Hemos estudiado la coloración PAS y azul alcian en el moco amorfo y en las

fibras del esputo. Entre las asma alérgicas había tres con esputo perlado y dos con esputo filamentosos. En los bronquíticos había tres de aspecto amarillo numular y uno de aspecto gleroso espumoso y filamentosos. De las dos asma mixtas, una tenía un esputo amarillento y el otro blanco filamentosos. Las dos bronquitis asmáticas tenían, respectivamente, una, un esputo amarillo abundante, y la otra lo había tenido, pero en el momento de su estudio era blanco viscoso filamentosos.

Nada concluyente hemos sacado de la tinción PAS y azul alcian desde el punto de vista diferencial entre asma y bronquitis.

Una gran mayoría de todos los grupos de enfermos mostró una afinidad tintorial positiva más o menos intensa, pero análoga para ambos colorantes.

Sólo dos de los 13 enfermos presentaban un predominio de moco PAS positivo: eran asma alérgicas. Sólo tres de los quince presentaron predominio de moco azul alcian. Uno era una asma alérgica; otro, una asma mixta, y el otro, una bronquitis.

Por el momento, en nuestras manos el método no nos parece tener un valor decisivo para el diagnóstico diferencial entre asma y bronquitis.

7.º *Microorganismos.* En el moco obtenido por aspiración es frecuente encontrar cultivos negativos en el asma, pero también sucede esto algunas veces en bronquíticos crónicos.

8.º *Leucocitos.* Hay un claro y evidente predominio de los polinucleares neutrófilos en bronquitis, asma mixtas y bronquitis asmáticas, aun cuando el moco no sea amarillo.

Predominan, en cambio, los linfocitos en las asma alérgicas. Echamos de menos en éstas una presencia frecuente y abundante de eosinófilos, contra lo que cabría esperar y es clásico describir.

La rareza de los cristales de Charcot y de las espirales de Curschmann, que se describen como patognomónicos del asma alérgico, es de sobra conocida.

9.º *Fibras de D.N.A.* Gracias a las técnicas bien utilizadas por Bürgi para objetivar por fluorescencia las fibras de DNA teñidas previamente con naranja de Acridina, hemos podido comparar la abundancia de éstas y

su relación con las fibras de mucopolisacáridos ácidos teñidos con azul de toluidina y vistos con luz birrefringente.

El D.N.A. procede del protoplasma de los neutrófilos, del que incluso se ve salir en algunas preparaciones.

Es obvio que su presencia es patognomónica de inflamación y, por ello, testimonio de bronquitis, predominando en el esputo de bronquíticos crónicos, bronquitis asmáticas y asma mixtas con broncorrea purulenta y amarilla.

Sin embargo, las fibras de mucopolisacáridos ácidos dominan en el esputo asmático y en el del bronquítico con esputo translúcido viscoso.

CONCLUSIONES

1. En el asma alérgica predominan los linfocitos sobre los polinucleares neutrófilos, abundantes en la bronquitis. La eosinofilia en el esputo asmático no es muy frecuente, y los cristales de Charcot, raros.

2. En el asma alérgica predominan las fibras de mucopolisacáridos ácidos sobre las D.N.A. En la bronquitis predominan las fibras de D.N.A. en las formas mucopurulenta y de mucopolisacáridos ácidos en las de esputo viscoso translúcido filamentosos.

3. Las reacciones paralelas de azul alcian y PAS sobre el mismo esputo nos dan en nuestras manos por ahora resultados concluyentes.

4. El cociente IgC/IgA , expresando la relación en el esputo de ambas gammaglobulinas, es más elevado en la bronquitis que en el asma.

5. La lactodeshidrogenasa alcanza cifras muy altas en el esputo de los bronquíticos y muy superiores a las de los asmáticos.

6. El esputo asmático típico es más viscoso que el bronquítico típico. Pero en ambas afecciones puede presentarse un tipo de esputo común y muy frecuente, caracterizado por su aspecto gleroso, sus filamentos viscosos, su espuma persistente, con una gran adhesividad, y que por su aspecto no permite diferenciar una de otra afección. En su génesis hay que contar con una hiperproducción de mucina; ahora bien, la ausencia peculiar en este esputo de polinucleares neutrófilos hace pensar en un mecanismo patogénico más profundo.

Parece como si hubiera un antagonismo entre alergia y presencia de polinucleares neutrófilos, que quizá sea la clave del problema. Además, parece como si la presencia de neutrófilos redujera la viscosidad y facilitara la expulsión del esputo. Es muy probable que se deba a la actuación sobre la mucina de los fermentos liberados por el leucocito.

BIBLIOGRAFIA

1. **Biserte, G.; Havez, R.:** "Les glycoproteides des secretion bronchiques". *Expos. ann. Biochim. Med.*, série 24, 85 (1963).
2. **Degand, P.; Roussel, P.:** "Etude des glycopeptides du mucus fibrillaire de la secretion bronchique". *Prot Biol Fluids*, 16^e Colloque, Bruges, p. 361 (1968).
3. **Gernez Rieux, Ch.; Biserte, G.; Havez R.:** *Etude biochimique de l'expectoration bronchique.*
4. **Gernez-Rieux, Ch.; Biserte, G.; Havez, R.:** "Datos bioquímicos sobre el moco bronquial de la expectoración". *Pren. Med. argent.*, 53, 426 (1966).
5. **Havez, R.; Degand, P.; Roussel, P.:** "Isolément et caractérisation immunologique de la kallikreine bronchique humaine". *C.R. Acad Sci* (Paris), 262-309 (1966).
6. **Havez, R.; Degand, P.:** "Identification des IgA globulines de la kallikreine et de la transferrine dans la muqueuse bronchique humaine". *C.R. Acad. Sci* (Paris) 262, 1777 (1966).
7. **Havez, R.; Deminatti, M.; Roussel, P.:** "Etude des glycoprotéines carboxyliques et sulfatées de la secretion bronchique humaine". *Clin. Chim. Acta*, 17, 463 (1967).
8. **O'Daly, J. A., et Cebra, J. J.:** "Structure and cellular localization of secretory IgA". *Prot. Biol. Fluids*, 16^e Colloque, Bruges, p. 205 (1968).
9. **Tomasi (T. B., Tan E. M.):** "Characteristics of an immune system common to certain external secretion". *J. exp. Med.*, 121, 101 (1965).
10. **Havez, R.; Degand, P.:** "Definition biochimique du mucus bronchique". *Le Poumon et le Coeur*, XXVI-n° 1- Pag. 1 (1970).
11. **Bürgi, H.:** "New objective criteria for inflammation in bronchial secretions". *Brit. med. J.*, 2, 654 (1968).
12. **Bürgi, H.; Trechsel, K.:** *Zur Frage der endogenen Infektabwehr bei chronischer asthmoïder Bronchitis.*
13. **Mason, P. L.; Heremans:** "Studies on proteins of human bronchial secretions". *Biochim biophys Acta*, 111, 466 (1965).
14. **Salvato, F.:** "Some Histological changes in chronic bronchitis and asthma". *Thorax*, 23, 168 (1968).
15. **Bürgi, H.:** "Die Viskosität des sterilen und pululentes Sputums bei chronischer Asthmobronchitis". *Med. thor.*, 21, 156 (1964).
16. **Aiache, J. M.; Pradelle, J.:** "La Rheologie des expectorations". *Le Poumon et le coeur*, T. XXVI, n° 1-Pag. 35 (1970).
17. **Aiache, J. M.:** *La Viscosimetrie.* Congres des Societés de Pharmacie-Clermond Ferrand, 1969.
18. **Baldry, P. E.:** "The measurement of sputum viscosity". *Amer. Rev. resp. Dis.* 98, 392 (1967).
19. **Barnett, B. B.:** *Sputum viscoelasticity, a new methodology 35 thmeeting of the American College of Chest Physicians* Sep. 56, N° 3, 241 (1969).
20. **Blanshard, G.:** "The viscosimetry of sputum". *Arch. Middlesex Hosp.*, 5-22 (1955).
21. **Chodosh, S.:** "New methodology in sputum rheology". *Meeting of American Thoracic Soc. Hartford-Connecticut*, October, 22 (1965).
22. **Denton, R.:** "The rheology of human lung mucus". *Ann N.Y. Acad Sci*, 106, 746 (1963).
23. **Dworkin, B. R.:** "Recording viscosimeter for non homogeneous biological fluids". *J. appl Physiol*, 19, 798. (1964).
24. **Genetet, B.:** "Mesure de la viscosite sanguine a l'aide du microviscosimetre". *Brookfield-Tese med.*, 22 Nancy (1964).
25. **Hirsch, S. R., Kory, R. C.:** "Evaluation of changes in sputum viscosity with a new instrument". *Rev. resp. Dis.* 94, 784 (1966).
26. **Hwang, S. H.:** *Viscoelastic behaviour of biological fluids.* Ph D. Thesis University of Pennsylvania, (1967).
27. **Hwang, S. H. y Litt, M.:** *The viscoelastic properties of mucus.* Presented at the National Meeting, Amer. Inst. Chem. Eng., Salt Lake City, May, (1966).
28. **Joly, M.:** *Viscosimétrie des solutions macromoléculaires et mellaires diluées.* In: *Techniques de Laboratoires*, J. Loiseleur, tome I, vol. I p. 83 Masson édit. Paris (1963).
29. **Lieberman, J.:** "Measurement of sputum viscosity in a cone plate viscometer. I. Characteristics os sputum viscosity. II Evaluation of mucolytic agent in vitro". *Amer Rev. resp. Dis.*, 97, 654, (1968).
30. **Merill, E. W.:** "Basic problems in the viscosimetry of non newtonian fluids". *J. Inst. Soc. Amer.* 2, 462, (1955).
31. **Molina, Cl. y Aiache, J. M.:** *Les fluidifiants de la sécrétion bronchite (Intéret des épreuves viscosimétriques).* *Entretiens de Bichat, vol. Thérapeutique*, p. 245. *Expansion scient. franc.*, édit. Paris, (1968).
32. **Oka, S.:** "A review on rheometry for biological studies". *Biorheology*, 1, 57 (1962).
33. **Sadoul, P.; Thiebaut, E.; Pham, Q. T., y Benis, A. M.:** "Etude de la viscosité des crachats par un viscosimétre rotatif cone plaque". *Bull. Physio-Path. Resp.* 5, 107 (1969).
34. **Simon, S. N., y Harmon, G. A.:** "A comparison of various expectorante drugs employing a new method for determining sputum viscosity". *J. Allergy*, 32, 493 (1961).
35. **Vare, V. T.:** "Erfahrungen über die Tensionmetrie und die Viscosimetrie des sputums". *Ther. Umsch.*, 22, 355 (1965).
36. **Wells, R. E. Jr.; Dentton, R., y Merrill, E. W.:** "Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscosimeter". *J. lab. clin. Med.*, 57, 646, (1962).
37. **Weissenberg, K.:** *The reogniometer in flow properties of blood and other biological systems.* Un vol., Pergamon Press, Oxford (1960).