

Etiopatogenia y clasificación del asma

Por el DR. ADOLFO RODRÍGUEZ DE LA VEGA (1)

Generalidades

Antes de entrar en el aspecto específico de nuestra intervención de hoy, creemos necesario resaltar algunos aspectos previos relacionados con el mismo. Por ejemplo, se habla del asma como de una enfermedad de etiología alérgica y sin embargo, tanto en el orden clínico como en el orden bioquímico y anatomohistológico, no debemos hablar de la alergia como una etiología, sino que debemos tratar de comprender la alergia como una patogenia; es decir, como un mecanismo de acción patológica que puede, por sí mismo, obedecer a numerosos factores etiológicos. Pues, como veremos enseguida, existen numerosas condiciones, sustancias, antecedentes, etc., que con bastante justificación estadística se han invocado como factores etiológicos. Tal es el caso de la constitución y herencia, del clima, del componente atmosférico, de la carga eléctrica del mismo, del polvo ambiental, de los alimentos, de productos vegetales o animales y en fin de las bacterias, hongos, virus, etc.

Cada uno de ellos o la combinación de varios, constituyen causas etiológicas de las alergias en general y del asma en particular. Sobre este punto no queremos extendernos puesto que él será considerado mejor dentro del diagnóstico etiológico del asma.

Nosotros vamos a centrar nuestra intervención en la patogenia alérgica del asma; es decir, a tratar de actualizar en lo posible que es lo que sucede cuando uno o más de los factores etiológicos responsables entran en juego en el organismo afectado o que va a ser afectado.

Sucedan una serie de fenómenos cuyo estudio en los últimos tiempos constituyen avances de extraordinaria importancia en el campo de la Medicina, la Bioquímica y la Inmunología. Aunque desde el punto de vista clínico estos fenómenos dan lugar a alteraciones que han sido observadas desde hace mucho tiempo en el asma, determinando formas clínicas y evolutivas bien conocidas en su mayor parte, no cabe duda que es desde hace relativamente poco tiempo que estas observaciones clínicas están siendo estudiadas en concordancia con los procesos bioquímicos que los generan y el cuadro histológico que los refleja. Puede decirse hoy, que la patogenia del asma está relacionada con una reacción antígeno anticuerpo semejante al fenómeno de anafilaxia experimental. Cuando el factor o los factores responsables son conocidos, esta reacción y su estudio es fácil de comprender; pero cuando estos factores que podemos llamar ahora alérgenos no lo son, las cosas no parecen tan fáciles.

1 Profesor de Medicina Interna de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de La Habana. Médico del Hospital Docente "General Calixto García".

Unas veces se expresa que la reacción antígeno anticuerpo se produce frente a un alérgeno no conocido. Otras se habla de infecciones crónicas y por último, a veces se invoca el componente psicógeno. Ehrlich¹ desde 1900 había observado el hecho y lo denominó "*Horror Autotoxicus*", expresando ya la idea de la posible auto-agresión, aunque sin poder precisarla como una reacción antígeno anticuerpo.

Concepto etiopatológico actual.

Desde entonces hasta ahora muchas evidencias se han acumulado para expresar el criterio patogénico actual que engloba al asma dentro del grupo de Enfermedades de Disreacción.

Comenzando por la descripción de Richet y Portier sobre el cuadro anafiláctico y la explicación del asma por este fenómeno, adoptada enseguida por Wolf-Eisner, Auer y otros y terminando en los trabajos de Burnet sobre inmunología, el progreso ha sido notable.

En el paroxismo alérgico, como ocurre en el ataque de asma, la urticaria, la crisis de rinitis, etc., independientemente de sus diferentes manifestaciones clínicas se produce edema en el tejido conjuntivo, vaso dilatación e infiltración celular, principalmente por eosinófilos. Estas alteraciones son reversibles, tanto clínica como hematológicamente, y no se puede hablar realmente sino de un paroxismo sintomático con diferentes posibilidades de expresión clínica y un cuadro anatómico común, que hemos expresado.

Sin embargo, cuando esta condición se repite durante cierto tiempo o se prolonga, como en el asma crónica en que el enfermo apenas tiene breves días sin manifestaciones o aparece tardíamente (Jams y Boland)^{2,3} como en el asma infecciosa, el cuadro anatómico parale-

lamente al clínico aparece también ya con una mayor profundidad y fijación (Bohrod)⁴ el tejido conjuntivo se hace más edematoso, se encuentra hiperplasia vascular, las células del epitelio del árbol respiratorio se cargan de sustancia mucoide que es vertida en la luz y ocasiona dilatación.

El infiltrado celular se hace más denso y ya no está constituido solo por eosinófilos, sino además por células fijas y móviles del tejido conjuntivo; y otro dato de importancia: la capa basal del epitelio se cubre, por encima y por debajo de sustancia mucoide que se infiltra en el tejido conjuntivo a veces, separando sus haces, cuadro éste que ya nos avisa de la actividad del S. R. E. Pues bien, en estas dos etapas o formas diferentes las reacciones bioquímicas y de tipo inmunológico son también diferentes.

En el primer estadio existe hemoconcentración, eosinofilia, aumento de la histamina, la serotonina, pérdida de seroalbúmina por la diapedesis y vasodilatación. Puede haber un aumento de las globulinas del plasma; pero cuando esto existe es siempre relativo como consecuencia de la pérdida de albúminas en el edema y sustancia mucoide; pero a medida que se avanza hacia el período de prolongación (Asma crónica) o en algunos casos de asma infecciosa o tardía, el aumento en las globulinas del plasma va siendo mayor, principalmente a expensas de la gamma globulinas⁵ Este aumento no es ya relativo sino absoluto y con aparición de formas patológicas de las gammas globulinas. Te-lium fue uno de los primeros en realizar estos estudios y la hipergamma globulinemia la encontró asociada a depósitos de mucoproteínas en los infiltrados celulares y en el tejido conjuntivo. Todavía en esta etapa los cambios son reversibles si

se logra eliminar la reacción antígenoanticuerpo. Son estos casos donde la herencia y el carácter familiar y constitucional es más evidente y donde la determinación del alérgeno más difícil, siendo posible solo en un 74.7% de los casos para unos⁶ y en solo un 89% para otros.⁷ Podríamos preguntarnos ahora con Jiménez Díaz que es lo que se hereda, que es lo familiar y aceptar su respuesta de que lo que se transmite no es un dispositivo anatómico, sino una capacidad para sensibilizarse o para reaccionar de una manera distinta a otros individuos frente a los mismos alérgenos. Lo que se hereda, pues, es el "estado disreaccionaV".

Si se logra, todavía en estas etapas, encontrar los alérgenos culpables y realizar la conducta terapéutica correspondiente, se evitará el proceso del estado de disreacción con las alteraciones bioquímicas e inmunológicas que hemos señalado; pero cuando esto no ocurre y el asma se prolonga y se maligniza, apareciendo manifestaciones clínicas de infiltraciones granulomatosas del tejido pulmonar, alteraciones fibrinoides del tejido conjuntivo e hiperplasia vascular, el mecanismo patogénico disreaccional responsable de los mismos se acentúa cada vez más y en algunos casos toma la enfermedad, desde el punto de vista histológico y humoral, aspectos semejantes al de las enfermedades colágenas. Y ya entonces, conjuntamente con la degeneración fibrinoide del tejido conjuntivo, el infiltrado de células redondas se hace cada vez más a predominancia fibroblástica y la hiperplasia vascular dependiente de la gran demanda metabólica tisular originada por la disreacción inmunológica disminuye sus demandas de oxígeno y la neo-formación capilar va siendo sustituida por alteraciones de endocapilaritis hiperplástica que aun en los casos de poliarteritis nudosa, algunos autores (Bauer⁸)

consideran como secundaria al cese de las demandas metabólicas exageradas del tejido conjuntivo. En estas etapas de asma malignizada, con formación de granulomas pulmonares y concomitancia de alteraciones inesenquimatosas sistémicas, podemos asistir a la conversión de las lesiones al cuadro de cualquiera de las que comprenden al grupo colágeno y que hoy son incluidos también junto con el asma y otras manifestaciones hemato-espleno-hepáticas entre las llamadas Enfermedades de Disreacción. Es a esta etapa de asma malignizada y malignizante, que ha llegado a un estadio irreversible al que se denomina asma angiomesenquimatoso (Sliuk, Wilson, Arjona y otros.^{9,10,11})

Cabe ahora volver a la etiopatogenia del asma a ese grupo en que no encontramos alérgenos demostrables capaces de ser los responsables de este proceso patogénico inmunobiológico que es la R.A.A.) (Reacción Antig. y Antic.) En muchos de estos casos el factor infeccioso puede ser invocado y sin duda existe. El alérgeno ligado al componente polisacárido del germen como han señalado Cooke, Dienesy y Jiménez Díaz.^{12,13,14,5} Este último autor reporta 81.2% de datos positivos en las lecturas tardías del asma infecciosa con antígeno de polisacáridos bacterianos puros (S.B.P.). Pero independientemente de estos casos existen otros en gran mayoría en los cuales el factor de sensibilizante no es encontrado y sin embargo sus manifestaciones asmáticas existen sin lugar a dudas y en formas generalmente más severas, a veces progresiva, malignizante en algunos de ellos. Son asmas por alérgenos no demostrables por los métodos usuales; pero en el que la reacción antígeno anticuerpo está también presente enmascaradas por fenómenos hasta hace poco mal conocidos de la auto inmunología; pero veamos en qué nivel están actualmente esos conocimientos a la luz de la

teoría auto inmunológica expresada por Burnet¹⁵ y publicada en el N. Eng. J. of Med. hace apenas un año.

Sabemos que los animales vertebrados poseen la capacidad de diferenciar la naturaleza química de las sustancias que les son propias a sus organismos, de aquellos que les son extraños, así como de reaccionar contra estos últimos y destruirlos.

Esta facultad impide en el organismo la formación de anticuerpos contra sus propios componentes; pero lo dejan en libertad de reaccionar y destruir los elementos ajenos. A dicha cualidad, facultad o capacidad de los vertebrados se le conoce en los países de habla inglesa como "self recognition capacity" (capacidad para el reconocimiento propio) y en otros como "capacidad grupo selectiva". De acuerdo con la teoría de Burnet, los grupos selectivos comienzan desde la época embrionaria en el desarrollo de los patrones de las células de la serie linfoides. A medida que estas células crecen, las sustancias genéticas portadoras de los patrones de anticuerpos del organismo, sufren grandes mutaciones y amplias modificaciones a fin de crear el mayor número de anticuerpos. Cada una de estas células, por simple división, iría formando los diferentes grupos de anticuerpos idénticos entre sí y diferentes de los demás grupos.

Durante todo ese desarrollo de la formación de anticuerpos surgen, necesariamente, patrones de anticuerpos capaces de reaccionar contra sus propios antígenos. Estas formaciones, a las cuales llama Burnet en su trabajo "Forbidden Clones" (Grupos Prohibidos) serían rápidamente destruidos por contacto con sus propios antígenos y los que se formaren más lentamente en una etapa más tardía de la

vida embrionaria serían inhibidos, mientras que, por el contrario las células con componentes inmunológicos normales y maduras (I. C. Cells) con capacidad de reacción específicamente con los antígenos correspondientes, serían estimuladas por estos propios antígenos a proliferar para intervenir en los mecanismos de defensa.

Expresa Burnet que, si es necesaria la inhibición de estos grupos prohibidos durante la vida embrionaria, es también necesaria, para mantener el equilibrio inmunológico durante la época post-natal, poseer medios para la eliminación de tales grupos y en efecto así sucede. Sin embargo, cuando esto no ocurre se produce el cuadro inmunológico anormal de las enfermedades por autoinmunización o enfermedades de disreacción en las cuales el oscuro; pero evidente fenómeno de la herencia y la constitución parece tener relación con la teoría de los "Forbidden Clones" o Grupos Prohibidos mencionada.

Estos grupos patológicos o anormales se encuentran en el Bazo pulmón, médula ósea, hígado, etc. Donde quiera que existan células del S. R. E. o células linfoides.

Por otra parte, si consideramos la relación de estos trabajos con la hiperformación y/o formación patológica de gamma globulina del tipo So₂1 Sis Y otros demostradas en todos los procesos alérgicos,¹⁸ especialmente las relaciones con afecciones de participación conjuntiva. (Kunkel).

Recordemos que en el cuadro histológico de las asmas malignizadas existen manifestaciones de hipersecreción e infiltración mucoide y que, la aparición de macro globulinas está asociada generalmente a la unión por absorción de glicoproteínas a la gamma globulina S7 normal del humano determinan-

R. C. M.
Jul. - Ago. 1962

do sus propiedades auto-inmunológicas. Como quiera que las glicoproteínas forman parte también de la constitución química del mucus el papel patogénico bioquímico de todos estos procesos en las enfermedades de disreacción se hace cada vez más relevante^{17,18} sobre todo cuando a la luz de esos conocimientos y en concordancia con la teoría de la autoinmunización de Burnet, tratamos de encontrar explicación a la oscura patogenia del asma llamada por algunos "Asma Atópica" y en la que, repetimos, la herencia es el factor etiológico encontrado.

Estas maneras bioquímicas de explicar el proceso patogénico del asma, nos hace comprender un poco mejor, además, la acción de los compuestos corticoesteroides, del A.C.T.H. en el tratamiento de esta enfermedad y así mismo nos explica, en algún modo comprensible los factores hormonales (Deficiencias Hipofisaria, Suprarrenal, del Tiroides y Gonadas) que con alguna frecuencia han sido relacionados en la etiopatogenia del asma.

Independientemente de estos mecanismos que hemos dejado expuesto y que consideramos de más importancia, no debe olvidarse que existen otros factores bien conocidos, como la histamina, serotonina, acetil-colina y las enzimas proteolíticas, cuyo papel no deja de ser importante y fundamental al lado del actual criterio y que lejos de excluirse se complementan, aunque no es posible extenderlos en los mismos esta noche.

Dejemos sentado, sin embargo, que el rol principal de la Histamina y la Serotonina en el asma es desempeñado en los paroxismos, agudos del asma reversible. En cuanto a la sustancia o sustancias enzimáticas conocidas, los últimos trabajos parecen limitarla a la acción de liberación

del complejo polisacarido (Glicoproteínas u otras) de la molécula de gamma globulina o la que se encuentra unida por absorción antes de producirse la reacción antígenica anticuerpo.

Clasificación

Casi no es necesario decir que a través de lo dicho con anterioridad se desprende de la existencia de dos formas bien distintas de asma, a saber:

- 1) Asma con alergen demostrables o asma alérgica de Jiménez Díaz y otros.
- 2) Asma con alergen no demostrables o asma no alérgica de los mismos autores.

No es necesario decir que, en ningún momento, el término de no alérgica para el segundo grupo conlleva, para los autores citados, la idea de que se trata de un proceso no alérgico, sino que para ellos el término significa la ausencia de reacciones positivas a los alergen conocidos. De todos modos, creemos que el nombre de Alergeno Demostrable y Alergeno no Demostrable es más explícito y no se presta a confusión.

En la primera categoría: "Asma por Alergenos Demostrables", estarían incluidas las formas cuyo diagnóstico etiológico es posible por medio de las pruebas alérgicas; y en la segunda categoría, aquellas otras en las que no es posible verificar dicho diagnóstico por los medios usuales.

Los casos de asma infecciosa comprobados, quedarían incluidos en el primer grupo y los no comprobados en el segundo, donde el factor antígeno-anticuerpo parece ligado al fe

nómeno de autoinmunización. Esto comprende también la llamada Asma Atópica, en la que sólo se despista el factor hereditario. Consideramos que esta clasificación es mucho más clara que la clasificación de Ranckerman¹⁹ en Asma Intrínseca y Asma Extrínseca, pues como hemos visto y como no es posible admitir el fenómeno alérgico, por muy demostrable que sea, como un fenómeno extrínseco. El alergenó podría serlo; pero para que se produzca la reacción antígeno-anticuerpo que da origen a la afección, es necesaria la existencia del organismo sensibilizado. Así pues “el asma extrínseca es también intrínseca y bien intrínseca” (Jiménez Díaz).

Y para terminar y aunque esto pueda ser tratado en otro capítulo, las formas evolutivas que hemos dejado expuestas, conducen a un nuevo diagnóstico en el

asma: al diagnóstico de estadio o diagnóstico evolutivo > dan lugar, por lauto, a una segunda clasificación:

- 1) Asma precoz paroxística i Asina reversible: Primer estadio)
- 2) Asma fijada o asma crónica (Segundo estadio, también reversible)
- 3) Asma tardía (Reversible a veces)
- 4) Asma angiomesenquimatososa o asma maligna (Tercer estadio: Irreversible)

La utilización de Mostaza nitrogenada en estos casos de asma mesenquimatososa, tiene su liase en un mecanismo de acción similar a la de los corticoides; pero de acción más prolongada que éstos.

B I B L I O G R A F I A

- 1—Ehrlich. P. und Margenroth.— J. Berl. Klin Wehschr. 37:453, 1,000 (Cit. 5)
2. —James, H. D.: Med. Cl. of N. A. 4:2:531, 1960.
3. —Boland, E. W.: J. A. M. A. 150:1281-1952.
4. —Bohrod, M. G.: Allergy 4:71-1954.
5. —Jiménez Díaz, C.: Algunos problemas de la Patología Interna. Vol. II. Edit. Paz Montano, Madrid - pág. 140-151.
6. —Jiménez Díaz, C. y Lahoz, F.: El Asma en España. Ponencia al I Congreso Nacional de Alergia. Madrid, 1949.
7. —Prigal, S. J. (Cit. 14 pág. 220 Ref. N° 3)
8. —Evan, C. and Bower, W.: Med. Clin. N. A. March 1955 (Pág. 326 y 329)
9. —Churg y Strauss.: Am. J. Path. 27:277-51 (Cit. 5)
10. —Wilson y Alexander: Am. J. Lab. and Clin. Med. 30:195-1945. (Cit. 5)
11. —Jiménez Díaz, C. Arjona y Colab.: Rev. Clin. Esp. 38:261-1950.
12. —Cook, R. A.: Allergy in Theorie and Practice. W. B. Sannders Cop Phi. Pen. Ed. 1947.
13. —Cohén and Cois.: Am. Int. Med. 20:590-1944.
14. —Fundamental oí Modern Allergy. Ed. Pri. gal. S. V. Sponsered by N. Y. Allergie Society. Me. Graw Hill Book Cop. N. Y. 1960.
15. —Burnet, F. M.: N. Eng. J. of Med. 264:24-1961.
16. —Kunkel, G.: H. J. Chron. Dis. 10-418-1959. (Cit- 18)
17. —Papenheimer, A. M. Scharff, M. and Uhr, J. W.: Henry Ford Hospital International Symposium, Boston 1958. Edit. Little, Brown Cop.
- 18 —Singer, M. D.: Am. J. of Med. 31:5:771. 1961.
- 19.—Varela Fuentes, B. Recaste P.P. y Grana, A.: Alergia en la Práctica Clínica. Edit. Espasa-Calpe. Argentina-1946.