

Asma*

ROBERTO KRETSCHMER†

Para el inmunólogo, el asma es motivo de especial interés. Primero porque se ha acusado a los fenómenos inmunológicos, a veces exageradamente, de ser causantes del asma y segundo, porque en las últimas dos décadas han convergido sobre el asma dos vigorosas líneas científicas, una de ellas inmunológica, que han dejado su huella inconfundible en esta antigua y frecuente enfermedad (fig. 1). De estas dos líneas, la más central es la neuro-endocrino-farmacológica, emanada de la teoría del bloqueo beta-adrenérgico y modernamente complementada con el concepto del balance de los mediadores celulares secundarios: adenosinmonofosfato y guanosinmonofosfato (AMP y GMP) cíclicos. La otra línea, la propiamente inmunológica, es la que se refiere al mecanismo alérgico, hoy identificado como mecanismo de daño inmunológico tipo I en la clasificación de Gell y Coombs.¹ Mientras el primer concepto parece operar como vía final común, o al menos central, en prácticamente todas las formas de asma, el concepto alérgico ha cedido justamente terreno para situarse como sólo uno de varios mecanismos capaces de

desencadenar, aislados o en concurso, el fenómeno asmático. El impacto de estos dos conceptos sobre el conocimiento del asma ha sido masivo y el reciente progreso en este campo está dominado por ellos.

A principios de la década de los 60, Szentivanyi integró el concepto del bloqueo beta-adrenérgico, para explicar los episodios obstructivos reversibles de las vías respiratorias.² Los asmáticos, por una propensión genética aún no dilucidada, presentan un estado de hiperreactividad del músculo liso y la mucosa de la pared bronquial a diversos factores internos y externos. Esta reactividad anormal se traduce en la triada fisiopatológica del asma: espasmo del músculo liso bronquial, edema microinflamatorio y sobreproducción de moco. Estos cambios pueden ser medidos y analizados mediante pruebas de provocación bronquial, haciendo que el paciente inhale fármacos (histamina, carbacol, meticolina y otros) o antígenos. Los mismos cambios pueden lograrse igualmente en sujetos asmáticos mediante el ejercicio. El estudio de esta reactividad provocable y titulable, quizás contribuya a definir patrones genéticos en los asmáticos y sus familiares, ya que sujetos que nunca han sufrido un ataque asmático, ocasionalmente revelan una reactividad anormal similar a la de un asmático. Las pruebas de provocación pueden extenderse a ciertos animales (perros, gatos, simios o conejos), si bien hay que señalar que los estudios

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 27 de junio de 1979.

† Académico numerario. División de Inmunología. Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

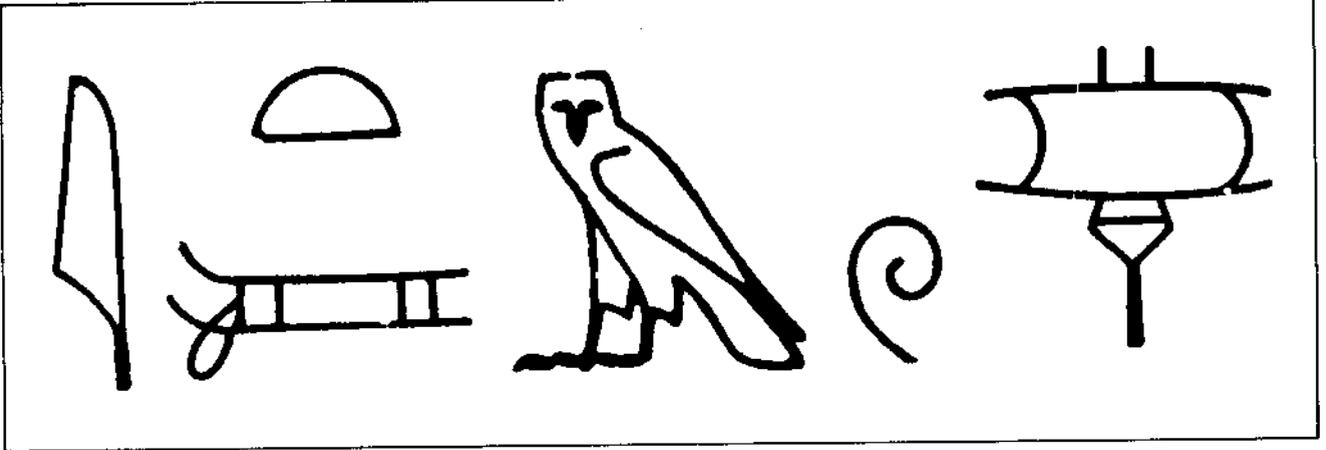


Fig. 1. Jeroglífico egipcio del asma o disnea.

en animales han revelado las sutiles pero importantes diferencias que presenta el asma humano con respecto al de los animales.³ Así por ejemplo, en el mono rhesus es posible inducir broncoespasmo mediante inhalaciones de antígeno de *Ascaris suuis*, pero no con inhalaciones de histamina, mientras que el humano ambos esquemas —el antigénico y el histamínico— son igualmente capaces de inducir broncoespasmo.

De acuerdo con la teoría del imbalance beta-adrenérgico, la hiperreactividad bronquial se debe a un bloqueo parcial del sistema beta-2-adrenérgico, con un concomitante exceso relativo en los sistemas alfa-adrenérgico y colinérgico. Al nivel molecular esto se traduce en una tendencia a la baja en la síntesis o la preservación de AMP cíclico, con un simultáneo aumento en GMP cíclico intracelular. Estos nucleótidos son sintetizados a partir de ATP y GTP por sus respectivas ciclasas (adenil-ciclasa y guanil-ciclasa) y son degradados ambos por la fosfodiesterasa (fig. 2).

La teoría del bloqueo beta-adrenérgico ha sido de gran importancia conceptual en el asma, aunque es recomendable conservar cierto escepticismo, pues la evidencia en que se apoya esta teoría es un tanto circunstancial, a saber: el pobre incremento de AMP cíclico observado en leucocitos no purificados obtenidos de sujetos asmáticos cuando son estimulados con sustancias beta-2-adrenérgicas. Si por otra parte recordamos que en ciencia las teorías no tienen por qué ser buenas o malas, sino que basta con que sean útiles, entonces la teoría del bloqueo beta-adrenérgico en el asma está cumpliendo con creces su cometido.

La reacción alérgica o anafiláctica, es uno de varios mecanismos capaces de perturbar el balance de los mediadores intracelulares y así provocar ataques asmáticos. La frecuencia con que el asma es provocada por fenómenos alérgicos, probablemente no sea tan alta como se ha creído. La fascinación por la inmunología y el celo con que se practica la in-

munoterapia han contribuido substancialmente a esta opinión exagerada. Sea cual fuere su frecuencia, es indudable que el fenómeno alérgico, cada vez más complejo conforme nos acercamos a él, juega un papel importante en la génesis de algunos casos de asma. Prueba de ello es que es posible disminuir la frecuencia y la gravedad del asma, evitando la exposición prematura a alérgenos (ingeridos o inhalados) en edades tempranas de la vida, cuando aparentemente la permeabilidad de las mucosas digestiva y respiratoria a sustancias extrañas y potencialmente alérgicas en el niño es aún grande.⁴

Las inmunoglobulinas homocitotrópicas en el humano, la IgE y en menor escala la IgG de la subclase 4, tienen acceso específico a receptores en la membrana de basófilos y células cebadas, células cuyo origen pudiera ser común. Las células cebadas derivan de los mastoblastos que son sorprendentemente abundantes en el timo. Los basófilos por su parte, derivan de los hemocitoblastos de la médula ósea. Interesantemente, los basófilos carecen de receptores colinérgicos y alfa-adrenérgicos, los cuales son muy prominentes en las células cebadas. Más que estas diferencias, sin embargo, impresionan la semejanza de ambas células: su profusión de receptores para las reagentes, sus receptores beta-2-adrenérgicos y desde luego, su capacidad para desencadenar el fenómeno anafiláctico. Los receptores para las reagentes son glicoproteínas de aproximadamente 50 000 daltons de peso molecular, parecidas a los productos membranales del sistema HLA. Estos receptores aumentan en número durante la maduración ontogénica de las células, llegando a un máximo de 4×10^4 receptores por célula madura, número que parece disminuir luego con la edad del sujeto. El número de receptores por célula es similar en células de atópicos y células de sujetos normales. Lo que sí puede variar entre ellos es el grado de saturación con IgE, que a pesar de guardar una cierta relación con los niveles séricos de IgE, rara vez es completo in vivo.

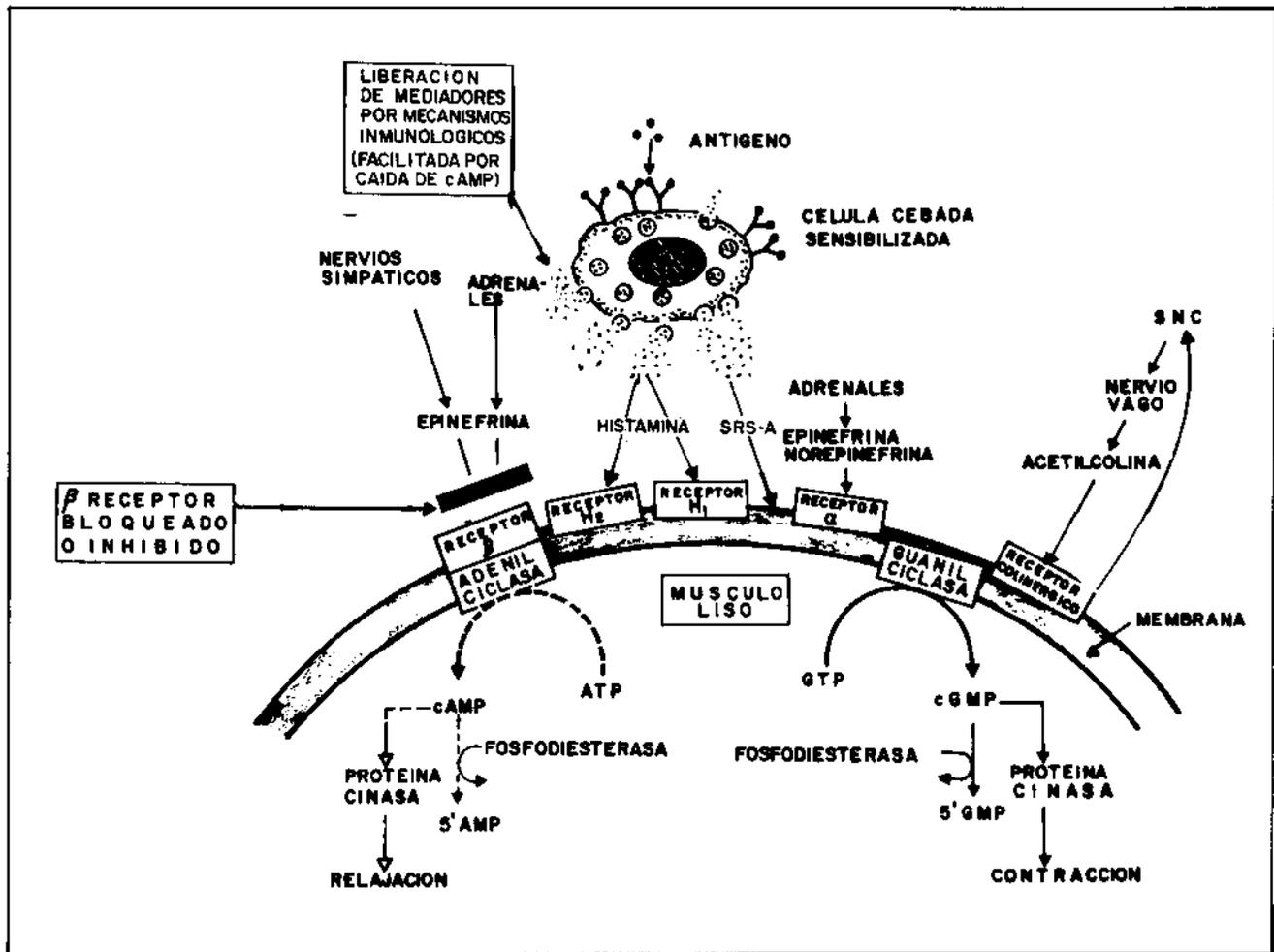


Fig. 2. Fisiología del asma.

Un número sorprendentemente alto del total de moléculas de IgE, en el atópico, son anticuerpos contra el o los alérgenos ofensores —39 por ciento según estudios de Gleich⁶—, lo que confiere plausibilidad cuantitativa a los eventos descritos más adelante. Las reagentas encuentran cabida reversible en estos receptores por su porción Fc no alterada. Si la concentración en la membrana es suficiente —y aparentemente bastan 1×10^4 moléculas por célula— y la célula se encuentra al alérgeno di o polivalente apropiado, se desencadena una cascada de eventos moleculares que se inicia con la entrada de iones de calcio a la célula (fig. 3). La permeabilidad al calcio podría ser un factor limitante en la generación del fenómeno alérgico, y a algunos fármacos como el cromoglicato de sodio se les ha imputado entre otras una acción inespecífica a este nivel. El siguiente paso molecular, bloqueable con difluorofosfato, consiste en la activación de una esterasa membranal, fenómeno reminiscente del paso inicial en la activación del otro sistema clásico de amplificación de la respuesta inmunológica que es el del complemento.

Siguen luego un paso energético bloqueable con 2-deoxiglucosa o con dinitrofenil, y un nuevo paso que requiere calcio, bloqueable con agentes quelantes. Así se llega a la encrucijada de los mediadores intracelulares secundarios, el AMP y el GMP cíclicos. La reacción alérgica provoca una caída en la concentración de AMP cíclico y un ascenso en GMP cíclico, que, seguidos de orientación del sistema de microtúbulos —por cierto notoriamente exiguo en el basófilo humano— y de las microfibrillas, culmina con la liberación de una serie de mediadores químicos que incluyen: la histamina, la substancia de reacción lenta en la anafilaxia (SRS-a), factores quimiotácticos para eosinófilos y otros leucocitos, bradisinina y prostaglandinas, derivadas del ácido araquidónico⁶ (fig. 4). Algunos de esos mediadores (histamina y factor quimiotáctico de los eosinófilos (ECF-a) se encuentran almacenados, mientras que otros (SRS-a, PAF, RACS) son rápidamente sintetizados en el curso de la misma reacción. La extrusión de estos mediadores no se acompaña de lisis celular, pero sí de agotamiento, que requiere de un periodo relativamente largo (dos a tres semanas en

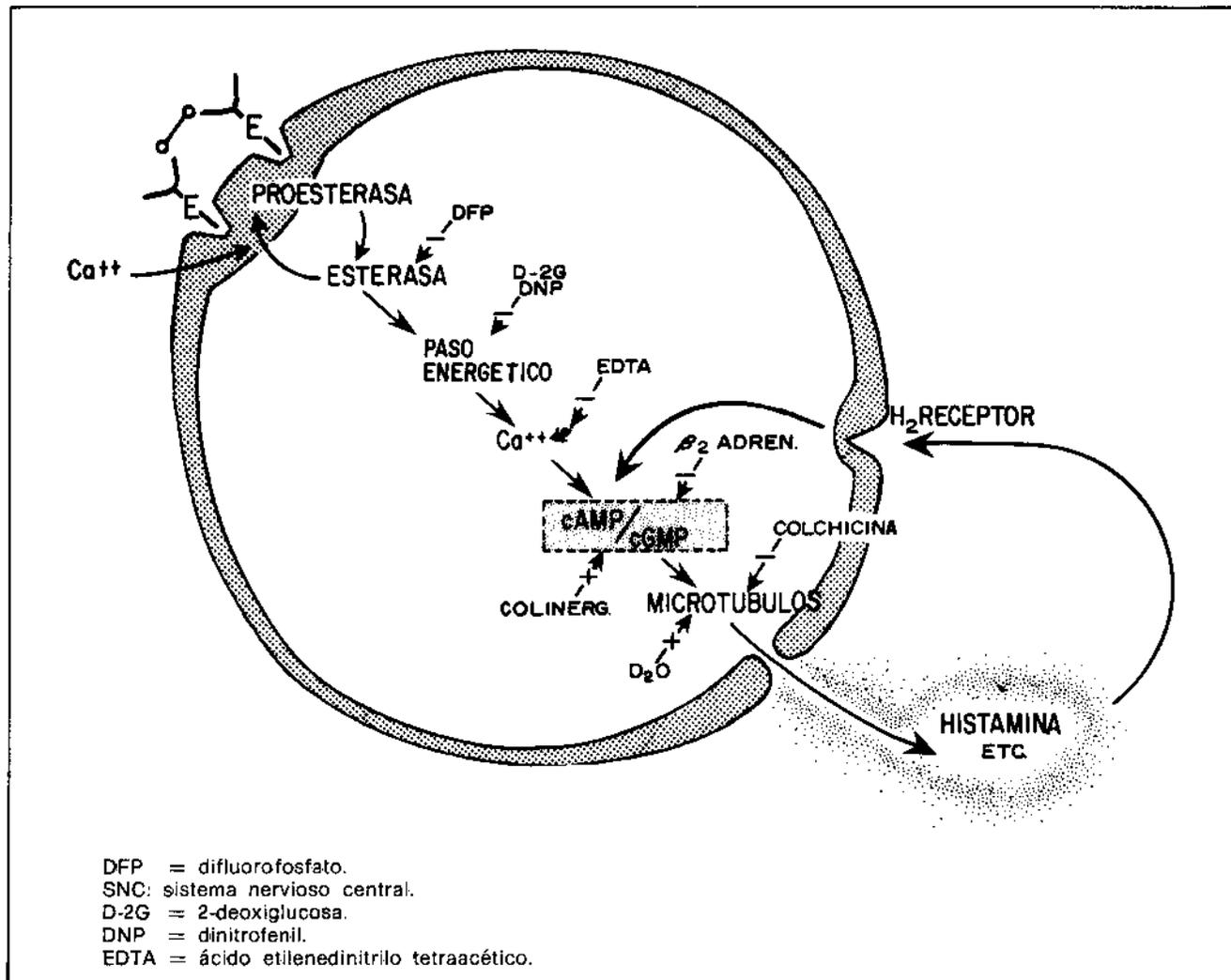


Fig. 3. Eventos moleculares intracelulares en el mecanismo anafiláctico-alérgico.

la célula cebada de la rata) para regranularse adecuadamente.⁷ Los mediadores van a actuar en forma complejamente orquestada sobre la pared bronquial, para provocar, otra vez por perturbación de los niveles de AMP y GMP cíclicos en esta estructura, la triada asmática, cuya aparición ocurre a velocidades diferentes, aspecto de capital importancia en el tratamiento, ya que en la actualidad es más fácil tratar la contracción muscular que el edema y el moco (fig. 5).

Algunos de los mediadores contribuyen asimismo en forma directa o indirecta a la regulación homeostática de este fenómeno. Así, los eosinófilos, atraídos a la escena por el ECF-a, promueven la degradación de la SRS-a y de la histamina, gracias a que contienen aril-sulfatasa e histaminasa respectivamente. La histamina, al estimular a las glándulas suprarrenales, contribuye a la liberación de catecolaminas, que además de tener un efecto broncodilatador directo, van a inhibir a la célula cebada. La histamina, al través de receptores H₂ presentes en la membrana de

la célula cebada, así como la prostaglandina E, van a provocar aumento en el AMP cíclico en la célula cebada y así van a contribuir a la disminución en la liberación de mediadores. La exquisita orquestación de este sistema de reacciones hace pensar que el mecanismo anafiláctico no solo es perjudicial al individuo, sino que posee algún valor biológico adaptativo, probablemente como modulador del fenómeno inflamatorio en sus fases más tempranas.⁸

La reacción anafiláctica ha sido estudiada en células cebadas y en basófilos circulantes. Por ello, se vuelve obligatoria la pregunta de si existen células equivalentes en la pared bronquial que justifiquen postular este mecanismo como causante de asma. La respuesta a esta pregunta ha expuesto un panorama más complejo que el esperado. Definitivamente existen células cebadas en la pared bronquial. Se les encuentra intercaladas profundamente entre las células ciliadas y las globosas de la mucosa bronquial, pero interesantemente están adosadas a la membrana basal, es decir sin acceso directo a la luz bronquial, co-

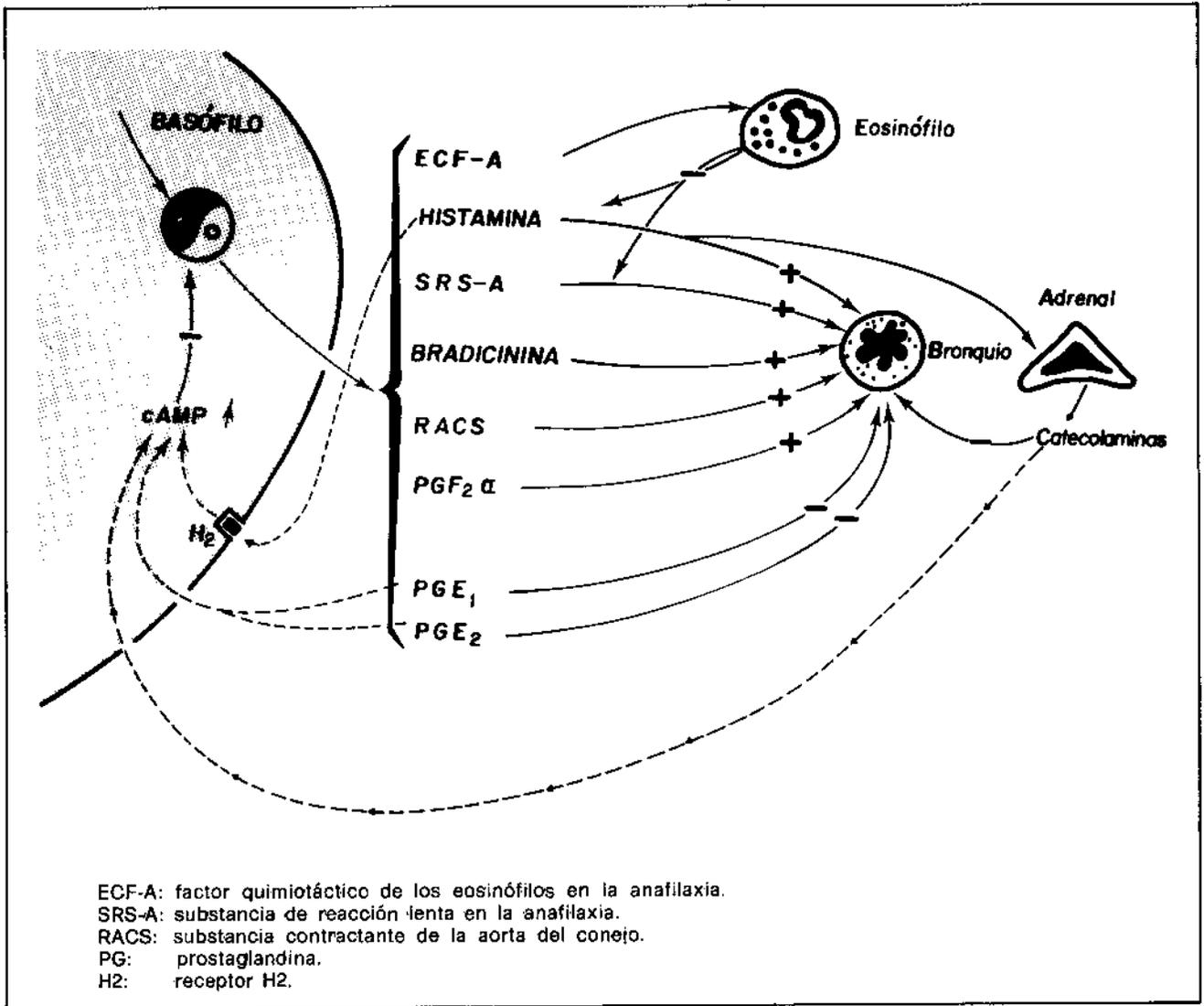


Fig. 4. Mecanismo de liberación de mediadores en la anafilaxia-alergia.

mo se antojaría encontrarlas.⁶ Sin embargo, en lavados bronquiales de individuos asmáticos, se han encontrado células "basofiloides", que podrían llevar al cabo, en la luz bronquial, el primer encuentro con los alérgenos, liberar mediadores que aumentarían la permeabilidad de la mucosa separando las uniones de las células epiteliales, y permitir así el acceso de alérgenos a las células cebadas situadas más profundamente. Es evidente que si en las secreciones bronquiales hubiera anticuerpos bloqueadores de la clase IgA o IgG, estos podrán impedir localmente el proceso alérgico, a diferencia de los anticuerpos bloqueadores presentes en el suero, que por estar en la circulación se encuentran estratégicamente mal colocados para esta función. Repetidamente se ha señalado que una inmunoterapia ideal debería estar encaminada, por lo tanto, a la producción de anticuerpos bloqueadores en las secreciones y que la aparición de

los mismos en la circulación podría ser de solo limitada importancia en el fenómeno. Esta observación concuerda asimismo con la frecuente discrepancia que se observa entre los resultados obtenidos en pruebas cutáneas y en pruebas de provocación por inhalación con el mismo alérgeno.¹⁰

En la mucosa bronquial se encuentran otras variedades celulares, que aunque no participan directamente en el mecanismo anafiláctico, si pueden intervenir en la génesis del ataque asmático, dotadas como están de quimiorreceptores y conexiones neuroendocrinas, así como por sus propiedades de síntesis y secreción de aminas activas. En esta categoría se encuentran el sistema de células argirófilas o sistemas APUD y los elementos neuroepiteliales cuya concentración, lo mismo que la de las células cebadas, aumenta en condiciones de discreta hipoxia crónica, característica notable del asmático aún en periodos asintomáticos.¹¹

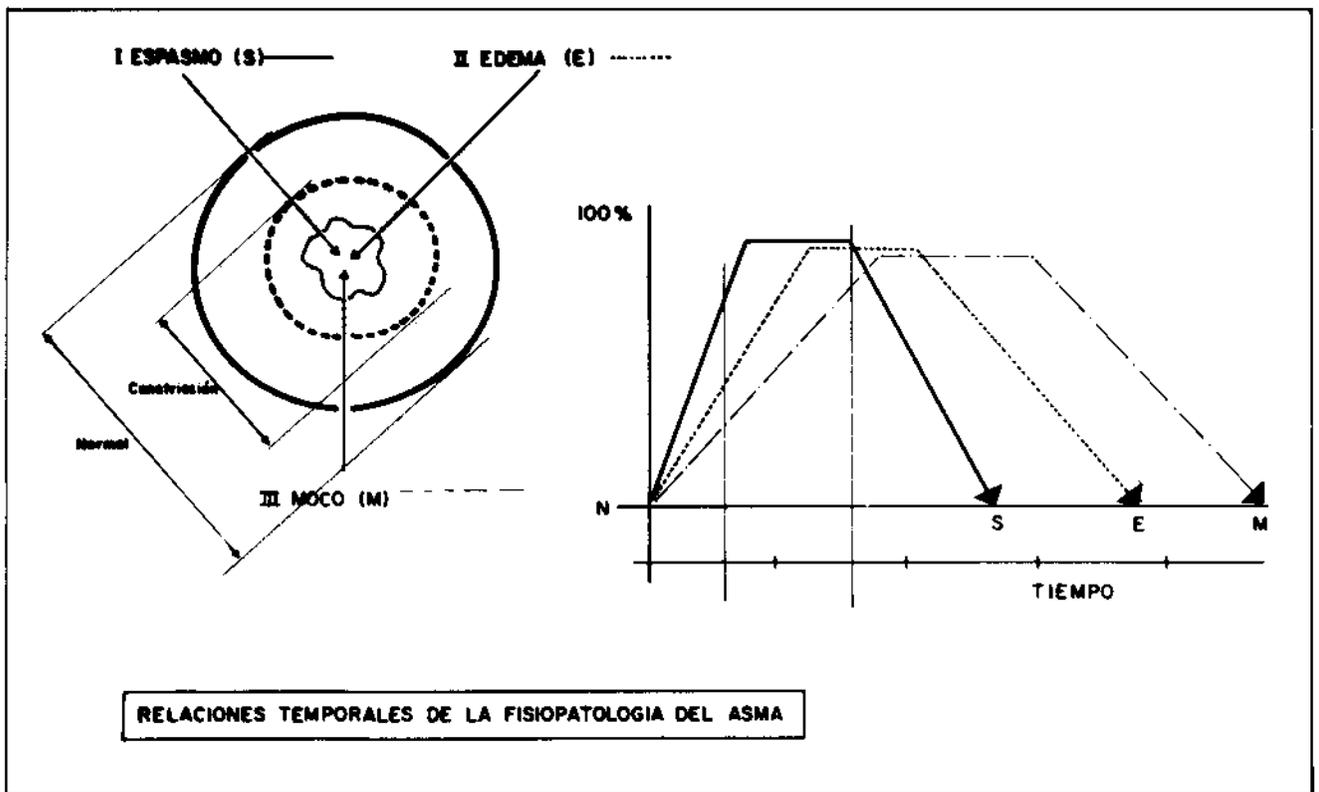


Fig. 5. Relaciones temporales de la tríada asmática. El tratamiento tiene más éxito mientras menos componente edema-moco exista (véanse líneas verticales en la gráfica) y más puro sea el espasmo muscular.

Las consecuencias de estos eventos sobre la función pulmonar son demasiado conocidas como para repetir las aquí en detalle. Basta señalar que si bien toda la zona conductiva y transicional del árbol respiratorio contribuye al aumento en la resistencia al flujo del aire respirado en el asma, el área más crítica y que por ende provoca mayores trastornos fisiológicos, lo constituyen los bronquios de la 16-17 generación, menores de 2 mm. de diámetro, que por carecer de soporte cartilaginoso en su pared requieren de una presión residual de unos cuantos milímetros de agua para permanecer abiertos al final de la espiración. Si el tono muscular de estos bronquios aumenta, como ocurre en el asma, resulta fisiológicamente imperativo aumentar la presión residual para mantenerlos abiertos al final del ciclo respiratorio y evitar su colapso (fig. 6). Esto se logra aumentando la capacidad funcional residual del pulmón y esto, a su vez, no lo puede hacer sino a expensas de la capacidad vital, ya que la capacidad funcional total no puede aumentar tan liberalmente, dadas las limitaciones estructurales que le impone la caja torácica. Al nivel de intercambio de gases, no todas las áreas pulmonares se ven afectadas de la misma manera. De hecho, la existencia de áreas hiperventiladas y normo o hiperperfundidas en el pulmón asmático, vecinas a las áreas hipoventiladas y

normo o hiperperfundidas, contribuye al complejo y dinámico panorama de perturbaciones de la ventilación: perfusión (VQ) en el asma, lo que se traduce en la conocida secuencia de hipocapnia y alcalosis inicial, seguida de hipercapnia y acidosis tardía (fig. 7).

Para terminar, algunas reflexiones sobre el impacto de estos nuevos conceptos en el tratamiento del asma¹² (fig. 8). No cabe duda que el auge de la nueva farmacología del asma se basa en estos conocimientos, lo que ya constituye de por sí un vasto tema científico. Nuevas y mejores drogas ofrecen hoy un panorama muy satisfactorio al asmático si se las maneja juiciosa, jerárquica y disciplinadamente. Las teofilinas, de cada vez mejor biodisponibilidad, constituyen la base de una sólida terapéutica preventiva del asma, y desde luego, son imprescindibles en el tratamiento del *status asthmaticus*.

Aparentemente, el modo de acción consiste en inhibición de la fosfodiesterasa, lo que conduce a aumento en el AMP cíclico intracelular (fig. 9). Mejores y cada vez más puros agonistas beta-2-adrenérgicos desprovistos o carentes de los efectos beta-1-adrenérgicos, crono e inotrópicos sobre el corazón, constituyen una alternativa o un complemento en el tratamiento preventivo y curativo del asma.

El papel de los esteroides se está racionalizando

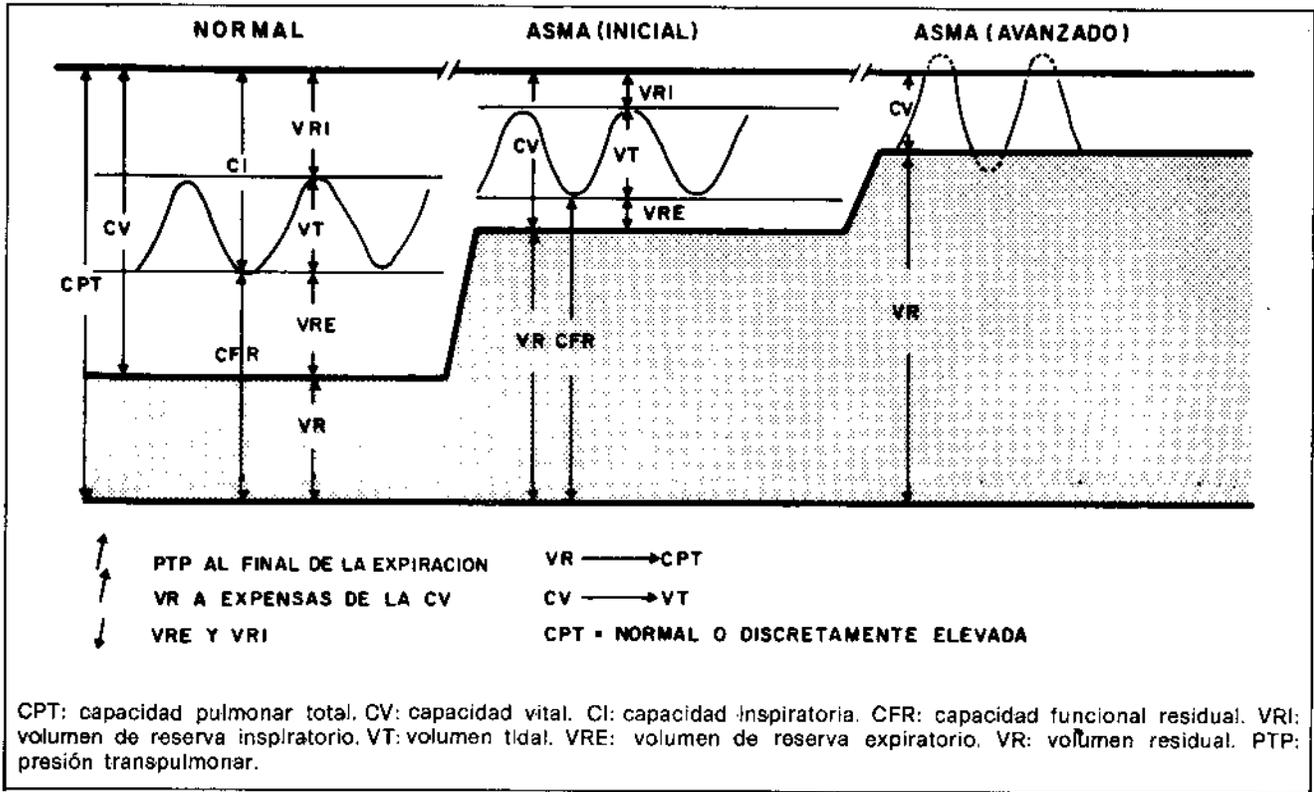


Fig. 6. Fisiopatología respiratoria del asma.

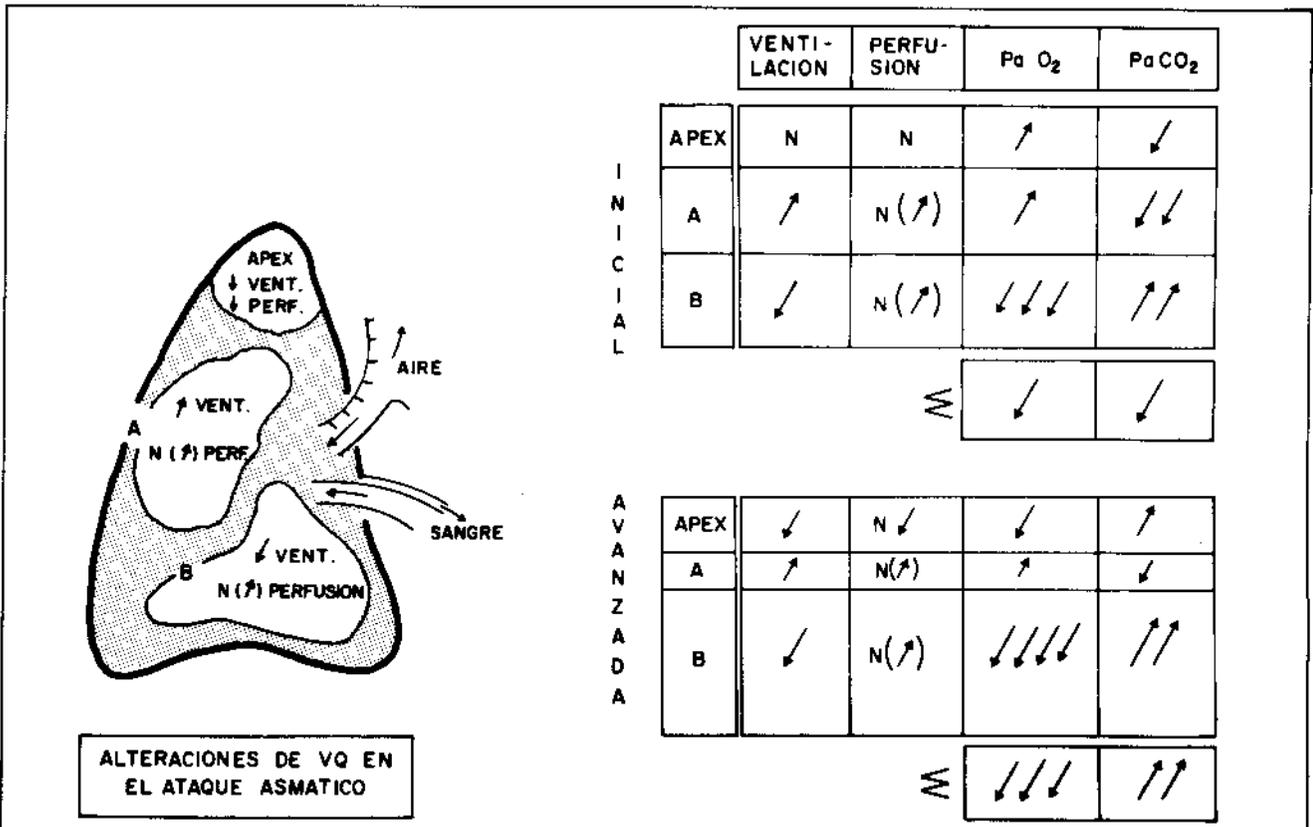


Fig. 7. Alteraciones de ventilación-perfusión (VQ) en el asma y sus consecuencias sobre la PaO₂ y la PaCO₂.

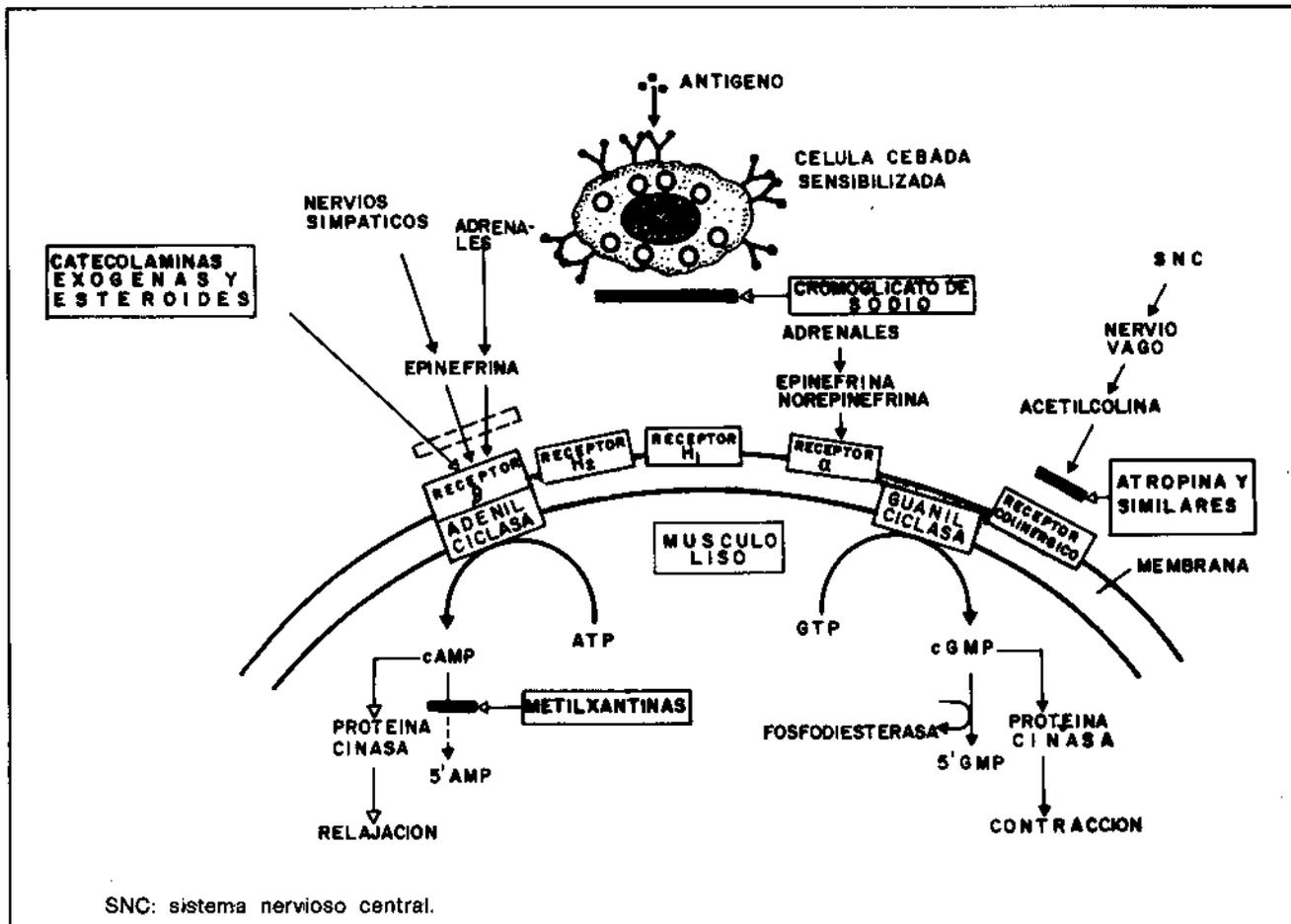


Fig. 8. Sitios y mecanismos de acción de diversos fármacos usados en el tratamiento del asma.

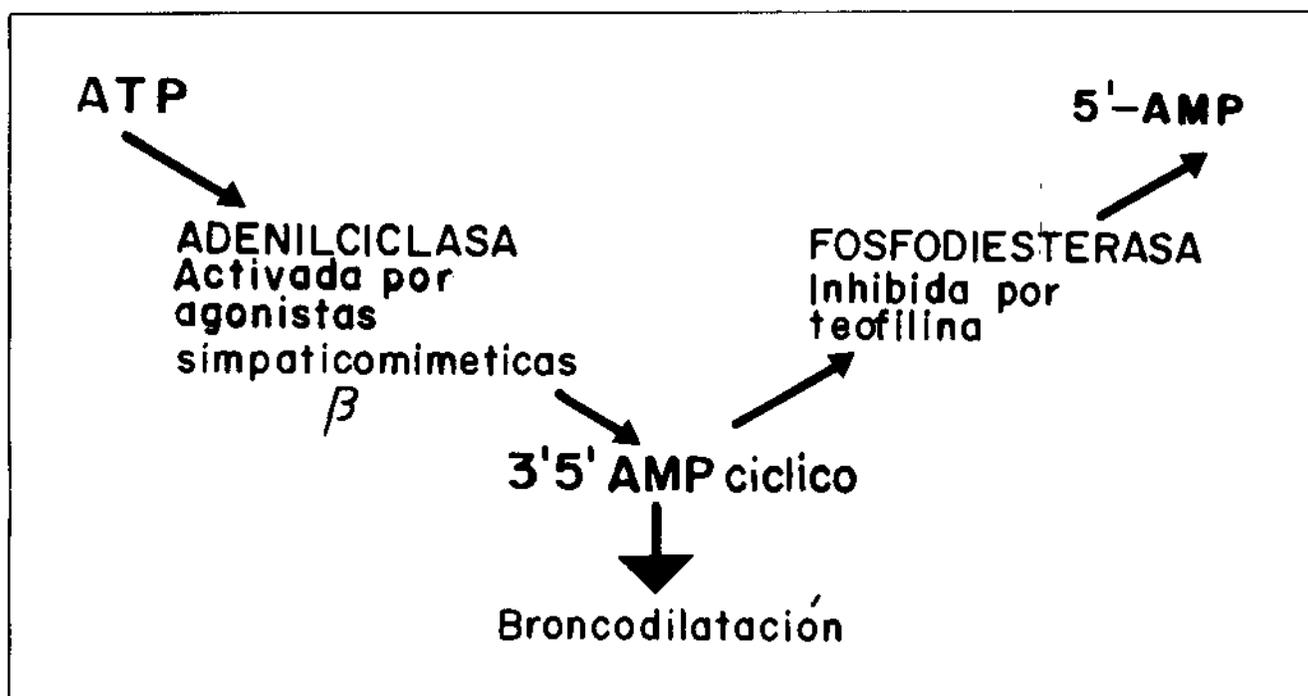


Fig. 9. Mecanismos de acción de los beta-2-adenérgicos y la teofilina en el asma.

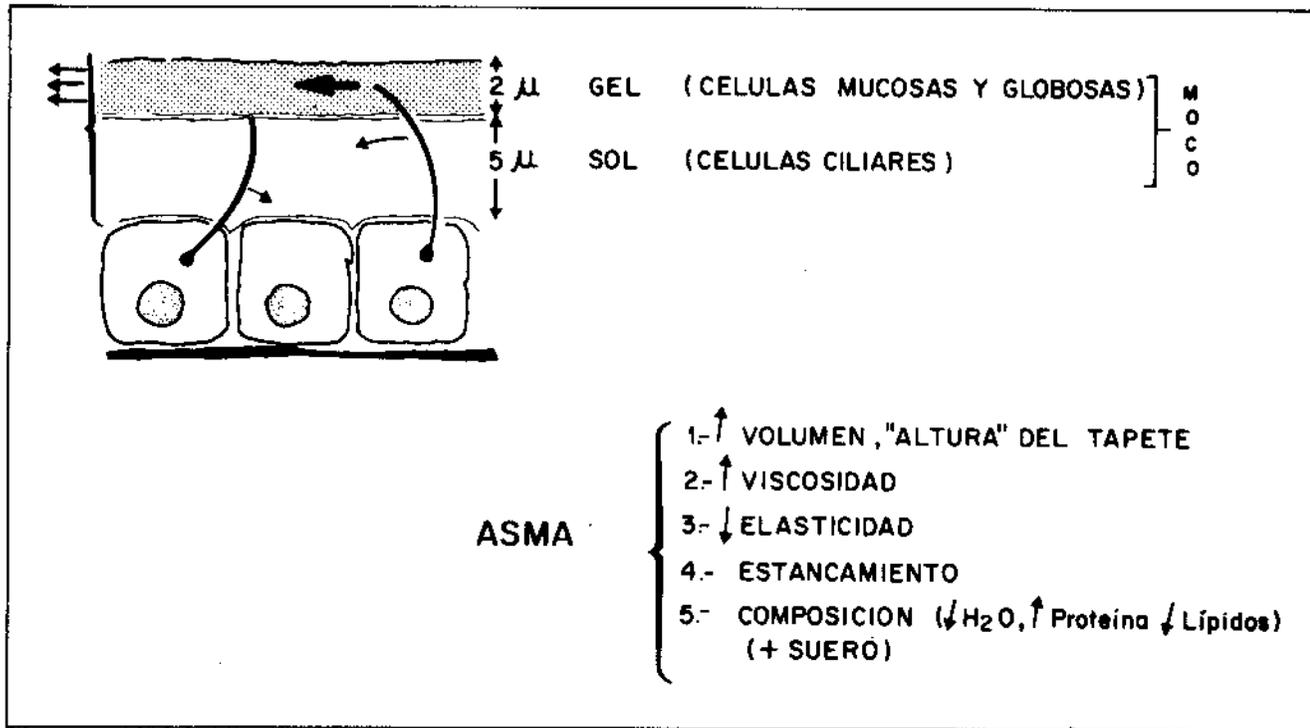


Fig. 10. Alteraciones en el tapete mucoso bronquial durante el asma.

igualmente, como resultado de estos conocimientos. Las cargas intravenosas de esteroides están encontrando una sólida justificación para su uso rutinario en el *status asthmaticus*, ya que el fenómeno asmático incluye un importante componente micro-inflamatorio, determinante sobre todo de las fases lentas o tardías del ataque asmático. Por otra parte, la administración de esteroides por vía bucal en el tratamiento preventivo (crónico), debiera restringirse a unos cuantos casos aislados, y sólo después de considerar los esteroides inhalados como la beclometasona, que aparentemente circunviene los efectos secundarios nocivos de los esteroides sistémicos. El cromoglicato de sodio se ha establecido como una droga complementaria útil, sobre todo en el tratamiento preventivo del asma inducido por el ejercicio en adolescentes. Esta droga no es un broncodilatador, y de hecho su mecanismo de acción sigue siendo un tanto oscuro, ya que al inhibir la liberación de histamina, puede actuar a muchos niveles. La nunca abandonada esperanza de usar el grupo de atropínicos en los estadios tempranos del asma agudo, está adquiriendo nuevo vigor con drogas experimentales como el SCH-1000.

El aspecto de la triada asmática que injustificadamente ha recibido menos atención ha sido el moco.¹³ Sabemos que hay sobreproducción, sobre todo de la porción sol del tapete mucoso. Esto aumenta la altura del tapete e impide que las puntas de los cilios enganchen y propulsen adecuadamente la porción superior o gel del moco, por lo que el avance

cefálico del moco se entorpece notablemente (fig. 10). Los mucolíticos son de poca utilidad y hasta el uso del clásico yoduro de potasio se está abandonando. El moco y su patología siguen constituyendo un reto no aceptado en el campo del asma.

Una última palabra sobre la inmunoterapia, también llamada desensibilización o hiposensibilización. Si se maneja juiciosamente la moderna farmacología del asma, aunándola a un apropiado control ambiental, probablemente muy pocos asmáticos requieren aún del controversial beneficio de la inmunoterapia, tal como se practica en la actualidad.¹⁴ Sin embargo, la posibilidad de modificar la constelación de fenómenos inmunológicos que frecuentemente acompañan al asma, representa una proposición científica muy atractiva. De hecho, en claro contraste con su uso un tanto indiscriminado en la práctica clínica, existen objetivas y por demás plausibles explicaciones de su posible utilidad: un descenso gradual en el nivel de reagina circulante y quizás también de reagina ligada a las células; un aumento de anticuerpos bloqueadores, idealmente en las secreciones externas o un descenso en la reactividad misma de las células cebadas (fig. 11). El papel modulador de los linfocitos T en el fenómeno alérgico es un campo bastante inexplorado aún, sobre todo en lo que se refiere a sus posibles interacciones con las células cebadas, con las que se asocian en una parte de su embriogénesis. Así, se ha demostrado que los linfocitos de individuos asmáticos alérgicos producen una linfocina amplificadora de la liberación de histami-

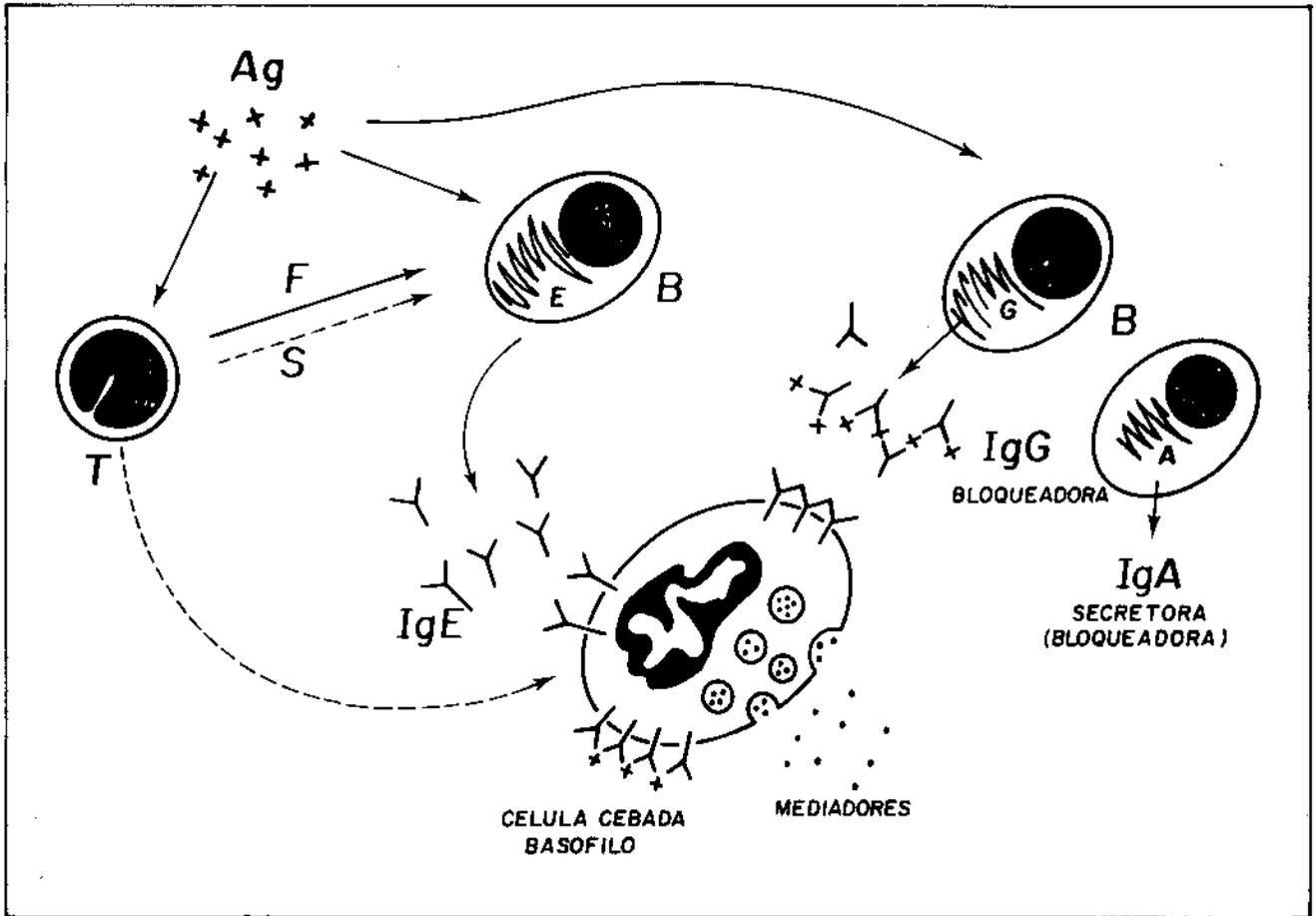


Fig. 11. Posibles mecanismos de acción de la inmunoterapia.

- a. Aumento del efecto supresor de los linfocitos T. (S: supresora; F: facilitadora).
- b. Producción de linfocinas moduladoras del basófilo por el linfocito T.
- c. Inhibición de la producción de anticuerpos IgE (vía mecanismo a).
- d. Producción de anticuerpos IgG o IgA (secretora) bloqueadores.
- e. Disminución de umbrales de excitación de los basófilos (¿menor saturación de anticuerpos homocitotrópicos?).

na.¹⁵ Lograr una modificación en la producción de esta linfocina no parece tan ilusorio, a la luz de recientes progresos inmunoterapéuticos.

Este incompleto resumen ha pretendido dar una idea del avance en el conocimiento del asma, aunque muchos aspectos inmunológicos y de otra índole siguen constituyendo retos formidables para el futuro.

REFERENCIAS

1. Coombs, R. R. A. y Gell, P. G. H.: *Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease*. En: *Clinical aspects of immunology*. 3a. ed. Gell, P. G. H.; Coombs, R. R. A. y Lachmann, P. J. (Eds.). Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1975, p. 761.
2. Szentivanyi, A.: *The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma*. *J. Allergy* 42: 203, 1968.
3. Patterson, R. y Kelly, J. F.: *Animal models of the asthmatic state*. *Ann. Rev. Med.* 25: 53, 1974.
4. Twarog, F. J. y Colten, H. R.: *Rational management*

of allergic disease. The role of immunotherapy. *Pediatrics* 60: 320, 1977.

5. Gleich, G. J. y Jacob, G. L.: *Immunoglobulin E antibodies to pollen extract account for high percentages of total immunoglobulin E protein*. *Science* 190: 1106, 1975.
6. Austen, K. F.: *Reaction mechanisms in the release of mediators of immediate hypersensitivity from human lung tissue*. *Fed. Proc.* 33: 2256, 1974.
7. Cutz, E. y Orange, R. P.: *Mast cells and endocrine (APUD) cells of the lung*. En: *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. Lichtenstein, L. M. y Austen, K. F. (Eds.). Nueva York, Academic Press Inc. 1977, p. 51.
8. Ishizaka, T. e Ishizaka, E.: *Biology of immunoglobulin E. Molecular basis of reaginic hypersensitivity*. *Prog. All.* 19: 60, 1975.
9. Hlavacek, V. y Lojda, Z.: *Mast cells in the mucous membrane of the upper respiratory tract during normal and pathological states*. *Acta Oto. Laryngol.* 56: 182, 1963.
10. Aas, K.: *The bronchial provocation test*. Springfield, Charles C. Thomas Publ. 1975, p. 44.
11. Levison, H.; Collins-William, C.; Bryan, A. C.; Reelly,

- B. J. y Orange, R. P.: *Asthma. Current concepts*. Ped. Clin. North Am. 21: 951, 1974.
12. Van Arsdel, F. P. y Glennon, P. H.: *Drug therapy and management of asthma*. Ann. Int. Med. 87: 68, 1977.
 13. Newhouse, M.; Sanchis, J. y Bienestock, J.: *Lung defense mechanisms* New Engl. J. Med. 295: 990, 1976.
 14. Norman, P. S.: *A review of immunotherapy in asthma*. En: *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. Austen, F. K. y Lichtenstein, L. M. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1973, p. 211.
 15. Bamzai, A. y Kretschmer, R. R.: *Enhancement of antigen-induced leukocyte histamine release by a mononuclear cell derived factor*. J. All. Clin. Immunol. 62: 137, 1978.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Roberto Kretschmer realizó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, de 1957 a 1963. Obtuvo mención honorífica en la carrera y sustentó su examen profesional con la tesis *Aspectos inmunológicos en el rechazo de homotransplantes*, la que al igual que el examen profesional, también mereció mención honorífica. Continuó sus estudios de inmunopatología y después el internado de pediatría en la Clínica Pediátrica de la Universidad de Tubinga (1964-1965), para

después cursar su residencia en pediatría e inmunología de 1965 a 1968, en el Hospital de Niños de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, en Boston. En 1968 y 1969 fue profesor titular de postgrado en inmunología, así como de muchos cursos breves en México y en el extranjero. De 1968 a 1974, asumió la jefatura de la Sección de Inmunología del entonces Departamento de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social. En 1974 fue nombrado director de la División de Inmunología y Alergia y del Laboratorio de Inmunología del Centro Médico Michael Reese, a la vez que profesor asistente de pediatría de la Universidad de Chicago. En 1978 se reincorporó a la grey científica de México, en calidad de jefe de la División de Inmunología de la Unidad de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional.

La labor de investigación que en el campo de la inmunología general y pediátrica ha llevado al cabo el doctor Kretschmer, es la de mayor transcendencia y de ella da testimonio su muy extensa bibliografía en la literatura extranjera y nacional, tanto en la periódica como en libros. Es el descubridor de cuando menos un nuevo padecimiento de orden inmunológico. Después de haber sido aceptado como socio correspondiente el 11 de julio de 1975, ha sido admitido como miembro numerario de la Academia Nacional de Medicina, en el área de Inmunología, el 17 de mayo de 1979.

COMENTARIO OFICIAL

JESÚS KUMATE*

El trabajo de ingreso de un académico indica cuáles son sus intereses y muy a menudo, de qué naturaleza serán las contribuciones futuras; resulta una ocasión apropiada para atisbar sobre sus líneas de trabajo con relación a la vida de nuestra Corporación.

La comunicación de Roberto Kretschmer señala varios puntos, i. e.: 1. la capacidad para sintetizar y presentar, críticamente, un campo de la patología humana, motivo de estudios continuados durante lapsos muy largos; 2. la difícil virtud de simplificar, sin disminuir la verdad científica, un tema complicado, mal comprendido y en el que se adoptan posturas aparentemente opuestas o extremas; 3. la contribución personal, valiosa, con posibilidades terapéuticas.

El *desideratum* del académico de nuevo ingreso, de establecer comunicación con los otros académicos y el público asistente a nuestras sesiones o los lectores de la GACETA, me parece cabalmente cumplido en el caso presente. En efecto, es claro que Kretschmer posee conocimiento a profundidad en el terreno clínico, que es

un investigador a niveles básicos y aplicativos y lo más importante: es capaz de establecer puentes entre ambos terrenos, con el consiguiente enriquecimiento de ambas partes.

La panorámica ofrecida por el nuevo socio numerario, es un esfuerzo por compaginar los mecanismos que se han considerado en el asma, tradicionalmente, como "intrínsecos" o no-inmunológicos (irritantes, infección, ejercicio, emoción o medicamentos) y los considerados como "extrínsecos" o inmunológicos. La tarea no es fácil, ya que en algunos casos coexisten ambos estímulos y es probable que haya una interrelación muy cercana entre las dos clases de estímulos y sus mecanismos fisiopatológicos.

En la actualidad, los estímulos alérgicos, las reacciones antígeno-anticuerpo, algunas de sus consecuencias como la desgranulación de basófilos y de células cebadas, los efectos a distancia en los llamados "órganos blanco" y en particular, la acción de los medicamentos que controlan o desencadenan un ataque de asma bronquial, se prestan a un enfoque basado en el manejo de receptores que permiten el reconocimiento, la interacción altamente específica, su bloqueo, estimulación o

* Académico titular. Director del Hospital Infantil de México.

modulación. En la inmunología clínica, no existe una condición con mayores posibilidades de manipulación, diagnóstica, terapéutica y en ocasiones pronóstica.

El campo de los receptores de IgE ha visto grandes progresos debido en gran parte al descubrimiento de Ig monoclonales de la clase IgE (tanto en el hombre como en la rata), a la disponibilidad de células leucémicas basófilas en la rata y a la circunstancia de que la constante de afinidad de la IgE y su receptor son muy elevadas.

El que haya compuestos capaces de desgranular a los mastocitos y liberar histamina, en ausencia de C y sin interactuar con el receptor de IgE, es un fenómeno por estudiar y con probable relación a los mecanismos no-inmunológicos del asma. En cambio el que en ratones, las IgG₁ puedan desgranular células cebadas al través de un receptor celular para el fragmento Fc, que podría ser idéntico al receptor para IgE, apunta hacia el otro factor señalado en el trabajo de ingreso, i. e.: la intervención de las IgG₁ en las reacciones otrora consideradas exclusivas de las reagentes atópicas o IgE.

Queda por aclarar la observación de que los asmáticos que responden favorablemente al cromoglicato tienen niveles elevados de IgG₄ y el informe concor-

dante de que los episodios asmáticos controlables por el cromoglicato son mediados por IgG₄.

Queda mucho por conocer, un campo que requiere del trabajo dedicado de gran número de investigadores, capaces, tenaces, con capacidad de formular preguntas y sobre todo, de realizar los experimentos que contesten si los planteamientos de la hipótesis de trabajo fueron correctos. La Academia Nacional de Medicina de México, es muy afortunada en contar entre sus miembros de número a una persona como Roberto Kretschmer, *rara avis*, quien reúne simultáneamente a un clínico perspicaz (descubridor de una nueva enfermedad), a un investigador entrenado en los laboratorios e institutos médicos de la más elevada excelencia académica, con capacidad probada (por innumerables publicaciones en revistas de cuerpo editorial muy estricto) para trabajo y contribuciones originales, al profesor universitario de México y de universidades extranjeras, con el raro don de saber transmitir los conocimientos con facilidad y por último, al ser humano de gran calidad que todos los que tenemos la fortuna de tratarlo, consideramos un privilegio gozar de su amistad. Sea bienvenido al seno de nuestra Corporación, en donde le deseo y auguro una larga y fructífera vida académica.

