

MESAS REDONDAS

- I. AVANCES TERAPEUTICOS
- II. ENFERMEDADES VENEREAS
- III. INVESTIGACION LEPROLOGICA

MESA REDONDA

I. AVANCES TERAPEUTICOS

PRESIDENTE HONORARIO: DR. JORGE HOMEZ CHACIN
COORDINADOR: DR. EDUARDO ESTRADA
SECRETARIO: DRA. LENIA LOPEZ ROJAS

PARTICIPANTES:

Dra. Teresa Espinal de Suárez

Dra. Marta de Ferias

Dr. Eduardo Laya Gil

Dr. Carlos Alfonso López

Dra. Elizabeth Briceño

Dr. Eduardo Estrada

Trabajos presentados

Efectos clínicos de la Vitamina A. Acida.
Acido retinoico.

Vitamina Acida A y Acné.

Antibióticos en el tratamiento del Acné.

Eritromicina en el Acné.

Zinc y Acné.

Acné y Tratamiento combinados.

Vitamina A Acida y Acné

Dra. Teresa Espinal de Suárez

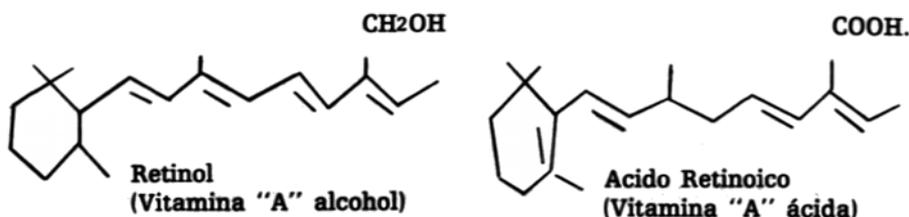
HISTORIA:

Durante muchos años la vitamina "A" fue indicada en forma continua por vía oral en el tratamiento del acné vulgar, no existiendo para entonces un verdadero soporte definitivo para el uso de este tratamiento, pues fue tan sólo la comunicación de Straumfjord en 1943 la que advierte en forma alegre el uso de la vitamina "A" por vía oral, como beneficioso en el tratamiento del acné. En 1953 Fell y Mellanby conforman la supresión de la queratinización mediante la administración excesiva de la vitamina "A" en un cultivo de tejido de piel de embrión de pollo. En 1961 Hunter y Pinkus corroboran este hallazgo cuando demuestran la disminución de queratinocitos a nivel del estrato córneo de la piel humana utilizando la vitamina "A" a dosis terapéuticas.

Von Beer y Stughen alcanzan buenos resultados en el tratamiento de los trastornos hiperqueratósicos cutáneos con el uso de altas dosis de vitamina "A". En 1966 Frost inicia el uso tópico dermatológico de la vitamina "A" en su forma ácida, alcanza buenos resultados especialmente referidos a la psoriasis. En 1968 Kligman y Col publican el primer trabajo sobre el uso de la vitamina "A" ácida tópica y su efecto sobre el acné.

Química:

Existen dos tipos de vitamina "A" en forma natural: la vitamina A o Retinol y la vitamina A 2 6 3 Dihidroretinol (Retinal). La vitamina "A" presenta una cadena lateral con dobles enlaces, lo que hace posible hacer isómeros geométricos Cis o Trans. Las formas ácidas llamadas también compuestos retinorios, retinoicos o vitamina "A" ácida son también isómeros Trans, donde el grupo alcohol del Retinol ha sido oxidado.



Los compuestos disponibles de vitamina "A", difieren sólo en su radical terminal. El alcohol, el aldehído y el ácido son metabolitos fisiológicos. El acetato y el palmitato son variantes comerciales.

La irritación es una medida de su penetración, el palmitato y el alcohol son poco irritantes cuando son aplicados a la piel, el acetato y el aldehído son moderadamente irritantes, en cambio, el ácido es el más potente.

Mecanismo de Acción:

Hasta el inicio del uso tópico de la vitamina A ácida, se sostenía un efecto antiqueratinizante de la vitamina A. Sin embargo, el uso local del Acido Retinoico tiene un efecto diametralmente opuesto al criterio sostenido, por el contrario, estimula el epitelio y produce células córneas a un promedio de velocidad mayor.

En la piel de pacientes tratados con vitamina A ácida marcada Timidina Tritiada revela un aumento en el porcentaje de las células germinativas con núcleos marcados, presente no sólo en la capa germinativa cutánea sino también en el canal folicular y aún más sorprendente a nivel de la pared del comedón. Observaciones realizadas sobre cortes histológicos de piel de pacientes con acné tratados con vitamina A ácida se puede demostrar la evidencia histológica de **hiperplasia y paraqueratosis**, esto es una prueba directa de la aceleración de la dinámica de la célula epitelial. La evidencia histológica de una disminución del grado de adhesión de las células córneas explica que se produzca una descamación mucho más fácil, por lo tanto, los comedones existentes al ser tratados con la vitamina A ácida, tenderán a ser eliminados por un aumento de las células córneas del epitelio folicular y por su falta de cohesión, lo cual origina que el taco córneo sea empujado hacia el exterior y por lo tanto sea más fácil su expulsión.

Papa demostró con microscopia electrónica que hay una reducción en las uniones dermoepidérmicas de los queratinocitos compactados y un aumento de la epidermopoyesis, esta falta de cohesión celular hace que la masa comedónica se ablande en su periferia, por la acelerada producción de nuevas capas de células, lo cual hace expulsar el comedón al exterior.

Se desconoce cómo es la vía de penetración de la vitamina A ácida, si es transepidérmica o si es a través del comedón; en cualquier caso, el punto clave del tratamiento del acné es el epitelio folicular, la vitamina A ácida puede convertir los comedones en lesiones inflamatorias, pústulas o pápulas, esto se manifiesta por engrosamiento, paraqueratosis, espongiosis; en fin el ácido Retinoico parece ser el único en su habilidad para alterar el epitelio queratinizante, se ha observado que altera la estructura del queratoacantoma inducido experimentalmente, convirtiendo el queratinocito en célula mucoproductora.

El tratamiento anticomedónico consiste en alterar esta evolución natural de la lesión, lo cual es posible con el uso de la vitamina A ácida, cuyo efecto beneficioso radica principalmente en el efecto de "pelar" en forma profunda y la cual no tiene nada que ver con su efecto fisiológico.

EFFECTOS CLINICOS DE LA VITAMINA A ACIDA. ACIDO RETINOICO

Dra. María de Faría

En la pubertad debido a una acción androgénica sobre las glándulas sebáceas, concomitantemente existe una queratinización alterada que conduce a una obstrucción de la unidad pilo sebácea. Hay retracción de los queratinocitos con impactación de las células córneas dentro de la luz del folículo. Se puede decir que el comedón se forma por un aumento de las células córneas acompañado de un aumento de la adhesión de las mismas.

Efectos clínicos de la Vitamina A Acida. Acido retinoico.

Los efectos clínicos que observamos con la aplicación de la Vitamina A Acida después de las pocas semanas de comenzar su uso, son: eritema, descamación, sensación de quemadura, transformación de comedones ciegos en comedones abiertos y expulsión de comedones abiertos.

El eritema y la descamación exagerada sólo revelan una aplicación indebida; el eritema y la descamación excesiva no es necesario para el efecto terapéutico. La vitamina A ácida, ácido retinoico fue presentada en los siguientes vehículos: etanol, propilen glicol, etilil glicol monometileter y propilen glicol 400, esta última presentación tenía el inconveniente de que por no ser un vehículo volátil trajo quemaduras exageradas, por lo cual la forma más utilizada y mejor tolerada es la mezcla de etano y propilen glicol. La vitamina A ácida es presentada en las siguientes concentraciones usuales: 0.025%, 0.05% y 0.1%. La vitamina A ácida se presenta en las siguientes formas comerciales: Loción simple Gel, cremas y toallas húmedas.

Las indicaciones formales del ácido de la vitamina ácida en el acné es el tipo 1 y 2 de la clasificación de Pillsbury, fundamentalmente el acné comedónico y el mejor resultado se observa en las primeras etapas del acné en pacientes jóvenes.

Forma de administración:

En vista de que se conoce la acción irritativa de la vitamina A ácida se recomienda utilizarla una vez al día preferiblemente durante la noche, comenzando por las concentraciones más bajas e ir aumentando progresivamente de acuerdo a la tolerancia de cada paciente. Hemos recomendado el uso del horario de la vitamina A ácida, comenzar por una hora y aumentar lentamente a dos, tres y cuatro horas en forma progresiva de acuerdo a la tolerancia personal. Generalmente, cuando se llega a la aplicación de 4 horas se puede utilizar toda la noche sin obtener efecto perjudicial.

Evolución:

En un porcentaje de pacientes es posible que se observe una exacerbación de su acné, nuevas lesiones aparecen, aparecen pápulas y pústulas, sin embargo, los primeros signos de mejoría son observados entre la tercera y la quinta semana después de su aplicación. Es necesario mantener el uso del medicamento por 8 a 14 semanas o más en forma rítmica y regular.

Cuando se usa vitamina A ácida se deben tener las siguientes precauciones:

Suspender fototerapia. Evitar exposiciones prolongadas a la luz solar y evitar el contacto con las mucosas.

Como **efectos colaterales** se han visto: enrojecimiento excesivo, edema, descamación exagerada, vesiculización, la cual es rara, hipopigmentación después del uso prolongado y sobre todo en personas con piel pigmentada, la cual desaparece al poco tiempo de suspender su medicación, fotosensibilidad, la cual es producida por un mecanismo fototóxico.

ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL ACNE

Dr. Eduardo Laya Gil

El acné vulgar es una de las enfermedades dermatológicas de respuesta muy caprichosa, por supuesto un gran número de estos pacientes son atendidos casi diariamente por el dermatólogo. Actualmente, dentro de los diferentes agentes terapéuticos empleados en su tratamiento se incluyen diferentes tipos de antibióticos de uso oral, es tan común su uso que el 10% de las tetraciclinas producidas para uso humano en los Estados Unidos son prescritas por los dermatólogos en el tratamiento del acné vulgar (1).

Un hecho interesante es la presencia dentro de la unidad pilosebácea de un microorganismo anaeróbico: el *Corynebacterium Acnes*. Se dice que este germen tiene un papel patogénico en el acné, como es la secreción de enzimas lipolíticas que producen la hidrólisis de los triglicéridos del sebo en ácidos gra-

esos libres, estos agentes químicos son muy irritantes provocando modificaciones en el contenido folicular; a esto, debemos añadir la destrucción de la pared circundante del folículo debido a la acción del C. Acnes a través de sus proteinasas e hialuronidasas, contribuyendo de esta forma a la configuración del Comedón (2).

Desde el año 1951, se están usando las tetraciclinas por vía oral para el tratamiento del acné. Durante todos estos años han sido numerosas las publicaciones al respecto y, muchos investigadores, han dado excelentes resultados; las fallas en el tratamiento, también han sido reportadas. Muchos de los fracasos han sido debidos al uso indebido de la droga, bajas dosis y su uso por cortos períodos de tiempo.

Las tetraciclinas tienen efectos muy variados sobre las células, muchos de los cuales pueden ser debidos a su actividad para formar complejos de calcio bi y trivalentes, esta labilidad de las tetraciclinas de quelar cationes explica su incorporación permanente en los dientes y los huesos.

El efecto de las tetraciclinas sobre las bacterias es muy importante como agente bacteriostático, interfiriendo con la síntesis de proteínas. Las tetraciclinas ejercen su efecto benéfico en el acné, probablemente produciendo la inhibición del desarrollo de C. Acnes.

La dimetilclortetraciclina, la más ampliamente usada, no es una panacea en el tratamiento del acné, los pacientes pueden responder en formas muy diversas; desde excelentes resultados, hasta ninguno por completo (3). No existe ninguna prueba que nos permita identificar cuál de los pacientes responderá en forma beneficiosa sobre el C. Acnes y *Staphylococcus albus*; se ha llegado a pensar que probablemente estos microorganismos no tengan rol importante en la patogénesis del acné o bien que las variaciones personales en la absorción y eliminación del antibiótico son parte fundamental de la respuesta.

MATERIAL Y METODOS

En un grupo de 24 pacientes, se hizo un estudio administrando dimetilclortetraciclina en forma oral y tópica.

Doce pacientes fueron sometidos a tratamiento con DCT oral con una edad promedio de 23 años, oscilaciones entre 14 y 24 años, seis femeninos y seis masculinos, todos ellos con lesiones de acné pápulo pustuloso grados II y III de la clasificación de Pillsbury de carácter inflamatorio y suficientemente severos como para merecer la indicación de terapia sistémica.

La dosis de DCT fue de 600 mg. en dosis única, administrada por la noche antes de acostarse para evitar la interferencia con las comidas, a todos los pacientes se les advirtió no tomar productos lácteos con la medicación, la duración del tratamiento fue de 10 a 12 semanas.

El resultado de la investigación lo señalamos en el siguiente cuadro:

EXCELENTE	BUENO	REGULAR	NULO
5	3	2	2

Estos resultados se establecieron por conteaje del número de lesiones en cada consulta.

Otro grupo de doce pacientes recibió tratamiento tópico con la misma droga, la preparación contenía DCT al 0,20 en propilenglicol y etanol, su aplicación se hacía dos veces por día previo lavado con agua y jabón y con la piel suficientemente seca. El tiempo de tratamiento fue de 10 a 12 semanas.

Los resultados fueron los siguientes:

EXCELENTE	BUENO	REGULAR	NULO
5	2	3	2

En este grupo oscilaban las edades entre 16 y 29 años, 7 femeninos y 5 masculinos, todos presentaban acné del tipo pápulo pustuloso, grado II y III de la clasificación de Pillsbury.

La mejoría clínica fue observada entre la tercera y cuarta semana del tratamiento en los pacientes que recibieron medicación por vía oral y los que recibieron tratamiento tópico en la primera semana se quejaron de prurito inicial y eritema, pero la respuesta clínica se observó a la segunda semana de tratamiento, la mejoría permaneció estable durante el tiempo de observación.

Nuestra experiencia con el tratamiento tópico coincide con otras opiniones que califican la efectividad de la DCT cuando es indicada en el tratamiento del acné de tipo inflamatorio; sin embargo, con el tratamiento local nosotros obtuvimos respuesta positiva que no se compagina con el resultado de otros autores como el trabajo de Crouse (4).

A esto, debemos añadir que la situación está actualmente cambiando pues algunos investigadores están evaluando preparaciones que contienen antibióticos tópicos asociados a agentes que aumentan la penetración percutánea de las sustancias activas, estos son el N dimetilsulfóxido y el mono-oleato de sacarosa, añadidos al clorhidrato de tetraciclina y, según manifiesta el dermatólogo Donald J. Blaney de la Universidad de Cincinnati: "...El efecto antiacné de 6 mg. de tetraciclina en la mezcla tópica con el agente ya mencionado parece ser equivalente a 500 mg. diarios de tetraciclina por vía oral".

Además, en el grupo estudiado por ellos, la mejoría clínica fue similar con las tetraciclinas tópicas y orales sin relación con el grado de gravedad de la afección (5). Estos sí coinciden con nosotros.

Durante la administración de la loción es posible observar eritema, ardor, coloración amarillenta y coloración acentuada de los Comedones.

El antibiótico es usado en una dosis relativamente baja y es frecuentemente administrado por varios meses y en algunos casos se ha llegado a utilizar hasta por años (2). Es de sumo interés hacer notar que la ingestión de productos lácteos o ricos en calcio y antiácidos producen complejos químicos con las tetraciclinas impidiéndoles su absorción y/o su utilización. Un problema común es el incumplimiento de las indicaciones, lo cual va contra el éxito de

tratamiento, una manera de controlar a estos pacientes es empleando la lámpara de Wood ya que hay una fluorescencia amarilla verdosa en las mucosas cuando la medicación es ingerida en forma indicada.

EFECTOS COLATERALES

Durante el tratamiento con tetraciclina se pueden ver comúnmente efectos colaterales tales como disfgia, náuseas, trastornos abdominales, diarrea, fatiga, fotosensibilidad, poliuria, polidipsia, elevación de transaminasa que traduce alteración de la función hepática, además uno de los signos clínicos más comunes en mujeres que reciben la medicación es la aparición de moniliasis vaginales. A pesar de ello, las tetraciclinas constituyen un medicamento eficaz en el tratamiento del acné.

BIBLIOGRAFIA

1. Systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris Arch. dermatol.
Vol.: III
Pág.: 1630-1636 Dec. 1975
2. Baer R., Leshaw S. M., Sahlita A.R.
Arch. Dermatol.
Vol.: 112
Pág.: 479-481 April, 1976
3. Witkowski, Joseph A., Simons Howard
Objective evaluation of Demethylclortetracychne hydrocholride in the treatment of acne.
Vol.: 196
Nº 5
4. Saner, Gordon C.
Safety of long term tetracycline therapy for acne
Srch. Dermatolci.
Vol.: 112
Pág.: 1603-1605 Nov. 1976
5. Blandey, D. J., Cook, C.H
Arch of Dermatol.
Vol.: 112
Pág.: 971 1976

ERITROMICINA EN EL ACNE

Dr. Carlos Alfonso López

Es de todos conocidos, la acción del Corinebacterium Acné produciendo la hidrolisis de los triglicéridos del sebo con la subsiguiente liberación de Acidos grasos libres, los cuales probablemente son los responsables del componente inflamatorio del Acné.

Los antibiótico han sido administrados sistemáticamente desde hace muchos años con el objeto de impedir el efecto del Corinebacterium Acné. El antibiótico más universalmente usado ha sido la dimetilclortetraciclina, ésta actúa sobre el Corinebacterium inhibiendo su síntesis proteica o bloqueando los mecanismos de replicación y transcripción del A.R.N. Sin embargo a pesar de haber sido objeto de numerosas investigaciones aún no se le cataloga como

el antibiótico ideal para el tratamiento del Acné; no obstante, se ha intentado ensayar la vía tópica por su posible efecto directo encontrándose que presenta algunos inconvenientes tales como la oxidación por la luz cuando es aplicado sobre la piel produciendo cambios de color y haciendo más visibles los comedones; por otra parte, se ha observado irritación local y no se tiene una información definitiva sobre su efectividad una vez oxidada por la exposición.

En vista de esto se ha tratado de buscar nuevos antibióticos que ejerciendo la misma función de las tetraciclinas no presenten estos inconvenientes. Fulton ha realizado un trabajo usando las eritromicinas las cuales, además de ser incoloras e inodoras no causan irritación epidérmica.

Basándonos en estos principios empleamos la eritromicina en dos formas: sistémica y local; se practicó un estudio sobre un grupo de 12 pacientes con acné pápulo pustuloso grados 11 y 111 de la clasificación de Pillsbury, comprendidos entre 18 y 26 años, promedio de 22 años, 8 femeninos y 4 masculinos, administrando estolato de eritromicina en dosis de un gramo diario dividido en dos tomas con el estómago vacío, después de 12 semanas de observación encontramos el siguiente resultado: 1 Excelente, 7 Bueno, 3 Regular, 1 Insatisfactorio o nulo.

La mejoría comenzó a observarse al final de la segunda semana de tratamiento, ninguno presentó efectos secundarios importantes (dos reportaron somnolencia) para la cual no encontramos explicación.

Los parámetros de evaluación fueron únicamente clínicos como ser desaparición de las lesiones después de 12 semanas de tratamiento, sin reaparición de las mismas en controles sucesivos por cuatro semanas y mínimas lesiones secuelarias, Excelente (80-99%).

Desaparición de lesiones después de 12 semanas de tratamiento, algunas secuelas cicatriciales y pigmentarias, controles sucesivos durante más de cuatro semanas después de suspender medicación. Bueno 70-80%.

Disminución de lesiones hasta un 50%, persistencia de secuelas y aparición de nuevas lesiones de menor intensidad después de suspendido el tratamiento Regular.

Nulo: ninguna evidencia objetiva de mejoría al cabo de las 12 semanas.

El tratamiento tópico se llevó a cabo sólo sobre un pequeño grupo de seis pacientes entre 18 y 26 años (promedio 23) conformado por 5 femeninos y 1 masculino, con aplicación local de una loción al 4% de estolato de eritromicina en propilenglicol - etanol para ser usada dos veces durante la noche, previo lavado con jabón neutro y con la piel absolutamente seca. Los efectos referidos durante la primera semana fueron ardor y eritema y la mejoría se vio al final de la tercera semana siendo los resultados: 2 pacientes Bueno, 3 pacientes Regular y 1 paciente Nulo.

El criterio empleado para su calificación fue igualmente clínico.

Se han hecho estudios con métodos espectrográficos infrarrojos para analizar los ácidos grasos en el sebo y estos revelan una actividad real de la eritromicina reduciendo los ácidos grasos libres del mismo.

La relación Ácidos Grasos (AG) - Esteres Grasos (E.G.) en las muestras de sebo se redujeron en mayor grado con las eritromicinas que con cualquier otra sustancia incluyendo el peróxido de Benzoilo. El promedio de supresión parece estar en relación con la penetrabilidad del antibiótico a través de la piel. Fulton señala que los análogos más liposolubles como son el estearato, el propionato y la base libre producen una reducción mucho más dramática de los ácidos grasos libres que el estolato y el gluceptato.

En nuestro ensayo clínico utilizamos el estolato basados en la posibilidad de su acción a una dosis mayor que la usada anteriormente y encontramos una acción sistémica aceptable y aún más logramos apreciar una mejor actividad local a pesar de lo reducido del número de pacientes. Nuestra solución tópica fue preparada al 4%, o sea, tres veces mayor su concentración que la utilizada en experiencias anteriores. El empleo de los antibióticos en forma tópica, debidamente indicados promete constituir un recurso importante en el tratamiento del acné.

ZINC Y ACNE

Dra. Elizabeth Briceño

El zinc ha conmocionado el mundo dermatológico con motivo de su exitosa aplicación en el tratamiento de la acrodermatitis enteropática, viniendo así a ocupar lugar prominente en el arsenal terapéutico dermatológico. Recientemente se ha ensayado su utilización en otros procesos cutáneos y es así como Michaelsson en Suecia, cuando observaba uno de sus casos con acrodermatitis enteropática le llamó poderosamente la atención el brote de acné que para ese momento presentaba su paciente, y esta observación concluyó felizmente pues al término del tratamiento con zinc por la acrodermatitis enteropática, el acné había desaparecido casi por completo. Este hallazgo lo estimuló entonces para hacer un estudio pormenorizado de la acción del Zinc en el acné.

Mecanismo de acción: Aún no se conoce explicación a la acción del zinc en el acné. Michaelsson ha sugerido que tal vez podría existir una deficiencia absoluta (1) o relativa de zinc en la pubertad, que podría explicar la frecuencia del acné en esta población etarea y añade así mismo que los niveles circulantes de zinc no necesariamente indican la utilización de éste en forma adecuada por los tejidos.

Se ha encontrado que el zinc es esencial en el **mantenimiento de los niveles séricos de vitamina A** y (2) del retinol unido a la proteína, como también es esencial para la actividad de varios sistemas enzimáticos entre ellos la anhidrasa carbónica, la dehidrogenasa y las fosfatasa alcalinas.

Debido a que la glándula sebácea contiene cierta cantidad de enzima hidroxisteroide dehidrogenasa, esta glándula ha sido considerada como posible localización del metabolismo de los esteroides a nivel de la piel.

Las 17 hidroxisteroide dehidrogenasa que intervienen tanto en el metabolismo de los andrógenos como de los estrógenos ha sido hallada en el conducto secretor de la glándula sebácea, un trastorno en este sistema enzimático, sin dependiente, debido a un déficit absoluto o relativo de Zinc podría ser otra explicación de los efectos del Zinc en el Acné.

Otro de los efectos conocidos del zinc es el de influir en la tasa migratoria y en la actividad fagocítica de los macrófagos, de allí se derivaría su acción en la dinámica de los procesos inflamatorios, disminuyendo como consecuencia el componente inflamatorio del acné.

Otro mecanismo sería la inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos, y de esta manera podría teóricamente, modificar el proceso inflamatorio.

Después de la entusiasta publicación de Michaelsson y colaboradores sobre zinc y acné, en julio de 1978 aparece en los archivos de dermatología una carta al editor firmada por Marion Taylor (3) de Berkeley, California en la cual señala producción de acné y dermatitis seborreica en un grupo de pacientes sometidos a una dieta pobre en zinc y en los que al suministrar un suplemento de zinc desaparecieron en forma dramática las lesiones.

Debemos señalar una comunicación de Orris (4) y colaboradores, quienes no encontraron diferencia alguna estadísticamente importante entre un grupo de pacientes tratados con zinc y con placebo.

La publicación de la Dra. Weimar (5) en los archivos de dermatología, Diciembre de 1978 coincide parcialmente con Orris, pero rescata el efecto del zinc en forma positiva en el acné pustuloso después de 4 a 8 semanas de tratamiento.

Ambos autores han encontrado efectos secundarios al uso del zinc por vía oral.

Conclusiones. No pueden, todavía, establecerse definitivamente, pero tal vez el zinc podría ser otro recurso terapéutico en el acné pustuloso, pero dado lo controvertido de los estudios hasta ahora publicados, el zinc debe ser sometido a más estudios antes de su utilización en escala masiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Michaelsson, Gerd et al.: Effects of oral zinc and vitamin A in acné. Arch Derm 113: 31-36, Jan 1977.
- 2) Smith, J. E., et al.: The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinolding protein in the rat. J. Lab. Clin. Med.: 84: 692-697 1974.
- 3) Baer M. T., King J. et al.: Acné in zinc deficiency. Arch Derm. 114: 1093 July 1978.
- 4) Orris, L. et al.: Oral zinc therapy of acné. Arch. Derm. 114: 1018-1020 July 1978.
- 5) Weimar, V. et al.: Zinc sulfate en Acné Vulgaris. Arch. Derm. 114: 1776-1778 Dec 1978.

ACNE Y TRATAMIENTOS COMBINADOS

Dr. Eduardo Estrada

El acné es una de las afecciones dermatológicas más comunes y de difícil tratamiento, hasta hace poco disponíamos de muy escasos recursos terapéuticos; vale la pena señalar la contribución aportada por el binomio azufre-Resorcina que caprichosamente combinado a todo tipo de preparaciones: soluciones, cremas, etc., a diferentes concentraciones de uno y otro, conformaba el arma terapéutica de los barros y espinillas.

De unos años hasta los días presentes se ha abierto un poco el campo de investigación en esta línea, con diversos productos que son utilizados por nuestros organismos en los diferentes procesos biológicos, como son la Vitamina A., los antibióticos, las hormonas, el zinc, etc.

Desde 1943 se habla de un efecto beneficioso de la Vitamina Acida en el acné (1) y sin el mayor éxito se llegó a usar casi por necesidad en ausencia de no tener otro para sustituirla. Hoy en día se ha llegado a desconfiar y hasta descalificar el azufre como agente de actividad en el tratamiento del acné aún más se le ha llegado a calificar como un agente comedogénico (2).

Gracias a re-exámenes posteriores el azufre va en vías de una posible sentencia favorable (3).

Quizás el colmo ha sido el éxito de los placebos, Plewig en un estudio dobleciego estableció que había mejorías hasta un 56% en pacientes que recibieron placebos sin ningún otro tratamiento asociado.

Con los trabajos publicados en los últimos años usando nuevas y diversas preparaciones tópicas para el tratamiento del acné se abrió una nueva era.

La terapéutica está basada en que no existe un tratamiento único para el acné y aún más la medicación debe ser individualizada y apoyarla en la experiencia de quien dirige el tratamiento, podríamos decir que el éxito de la terapéutica depende de la cooperación, interés y entusiasmo del paciente y de la cuidadosa selección de la medicación por parte del médico.

Es necesario conocer para el tratamiento del acné la posibilidad que presta el auxilio del tratamiento combinado de los diferentes agentes: peróxido Benziloil vitamina A ácida 1) ácido retinoico, Demetirilclortetraciclina, Eritromicina, Zinc, etc.

Desde 1934 se conoce el uso del Benzoil peróxido en el tratamiento del acné vulgar y en la pioderma folicular de la barba, en el año 1960 este agente fue re-introducido en el tratamiento tópico del acné: La acción del benzoil peróxido como agente irritante y queratolítico, también posee una actividad bactericida sobre el C. Acné. Esta bacteria es anaeróbica y el benzoil peróxido tiene la propiedad de liberar el 6% de su peso en oxígeno (4), de ahí que al proveer una atmósfera rica en oxígeno inhibe la proliferación del C. Acné. De esta manera evita la hidrólisis de los triglicéridos y la consecuente libe-

ración de ácidos grasos. La indicación es sobre lesiones inflamatorias grados III y IV de la clasificación de Pillsbury.

La vitamina A ácida al igual que el peróxido de benzoilo es un agente irritante, sin embargo, su vehículo más tolerado es la solución propilen glicol, etanol, y para el peróxido de benzoilo la forma gel.

La indicación en el acné comedónico cerrado o abierto, grado I, II de Pillsbury (7), los antibióticos como las tetraciclinas, eritromicinas han sido de utilidad para tratar ciertas formas de acné (5). Las tetraciclinas, son drogas relativamente seguras y efectivas en el tipo de acné vulgar, cuando son tratados en dosis de 1 Gr. o menos, por tiempo prolongado. Los antibióticos no son curativos; no todos los pacientes responden bien y la incidencia de recaídas se desconoce, las eritromicinas en forma tópica, son también efectivas y bastante seguras como tratamiento de alternativa.

(8) Los antibióticos son efectivos en el tratamiento de las pápulas pero no para los comedones.

Se han usado otros antibióticos como son: Lincomicina y la Clidomicina, pero por los posibles efectos secundarios debe evitarse su uso, y mucho menos las penicilinas sintéticas a menos que exista una indicación específica para cesáreas.

En general, el tratamiento de (1) línea corresponde a las tetraciclinas, por vía oral, en el caso del acné pustuloso que requiere tratamiento sistémico. Las lociones de Eritromicina y Clindamicina son un recurso notable.

Cuando se usan antibióticos tópicos debemos tener en cuenta la posibilidad de sensibilización, de allí que debemos seleccionar cuidadosamente a los pacientes e investigar alergias a los antibióticos como es en el caso específico de un paciente alérgico a la penicilina, si usamos eritromicina tópica podríamos correr el riesgo de sensibilizar al paciente a este antibiótico, es necesario tener un espíritu de paciencia cuando se trata el acné con antibióticos en forma sistémica, no enmarcarlo dentro del curso rápido como cuando se tratan las piodermitis con antibióticos.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Shaumfjord J. V.: Vit. A. its effect on Acne - Northwest Med. 42: 219-225. 1943.
- 2) Mills oh. Kligman A. M. Ts. Sulphur Helpful or harmful in acne vulgaris. Br. J. Dermat. 86. 620-627 1972.
- 3) Strauss John S. et. al.
A. Re-examination of the potential comedogenicity of Sulphur. Arch. Dermat. Vol. 114 1.340-1.342. Sept. 78.
- 4) Cunliffe W. J. et. al.
Benzoil Peroxide in Acne.
The Practitioner Vol. 220-479-482. March 78.
- 5) Fulton J. E. Bradley Sara.
The Chosice of Vit. A. acid, Erythromyein or Cutis Vol. 17 560: 564, March 1976.
- 6) Kligman Albert M., Fulton J. Plewig Gerd. Topical Vit. A. acid. in Acne Vulgaris. Arch Derm. Vol. 99 469-476. April 1969.

- 7) Systemic Antibiotics for treatment of Acne Vulgaris Review Article. Arch. Dermat - Vol. 1630-1636. Dec. 1975.
- 8) Fulton James, Pablo Gary
Topical antibacterial. Therapy of acne. Arch. Dermat. Vol. 110 83-86. July 1974.
- 9) Michaelsson Gerd, et. al.
Effects of oral zinc and vit. A. in acne. Arch. Dermat. Vol. 113 31-36. Jan 1977.

MESA REDONDA: AVANCES TERAPEUTICOS DISCUSION:

Bases para el tratamiento del Acné

Dr. Eduardo Estrada:

No existe un tratamiento único, la medicación es individualizada, la cooperación, entusiasmo e interés del paciente es importante y constituir un binomio médico-paciente es útil en el tratamiento de esta enfermedad.

Es importante tener concepto de esta idea, nosotros cuando aplicamos el antibiótico debemos tener conciencia de que no estamos tratando una piodermatitis, estamos dando antibióticos para acné, entonces nosotros tenemos que abrir un compás de espera.

De modo que teniendo estos elementos en las manos nos hemos permitido hacer una indicación tentativa de esta sustancia de acuerdo al grado clínico del paciente.

Tenemos el acné de predominio comedónico, estaría la vitamina A ácida, el papuloso sería una mezcla de vitamina A ácida más benzoil peróxido, es importante recordar aquí la irritabilidad del benzoil peróxido, en sus primeras semanas de tratamiento se hace necesario aplicarlo también en forma horario, empezarlo cuando está combinado con la vitamina A, en tiempos de media hora al día e ir subiendo de media en media hora hasta alcanzar un período de dos horas.

En la forma pápulo nodular tenemos al benzoil peróxido como primera indicación, los antibióticos sistémicos y locales y las infiltraciones intralesionales, es importante recordar que este tipo de tratamiento no impide el uso de otros recursos como son las lesiones intralesionales y las evacuaciones quirúrgicas. Y el tipo de acné comedónico, y pústulos. Tendríamos antibióticos sistémicos, local.

PREGUNTA: Es sobre el efecto oncogénico de la Vitamina A.

Dra. Suárez: En realidad se ha hablado del, efecto oncogénico de la vitamina A ácida, pero lo que hemos encontrado es cuando se usa por vía oral, ahora en el tratamiento tópico existe todo lo contrario. Yo tengo un trabajo donde se prueba otra cosa, tratando animales con retinoide tópico, se les trataba de provocar cáncer experimental y no se conseguía por lo que se conside-

ra que es protector oncogénico, inclusive se trató cáncer en animales de experimentación con buen resultado.

PREGUNTA: ¿Cómo se prepara la eritromicina al 4% en la fórmula magistral?

Dr. Alfonso: La loción que utilizamos al 4% provenía de las propias cápsulas de estolato de eritromicina y el vehículo que usamos fue propilen glicol etanol. Para una solución al 4% preparábamos 60 cm³.

PREGUNTA: Utilización de las tetraciclinas en forma prolongada.

Dr. Eduardo Estrada: Nuestra experiencia ya es bastante larga en relación con el uso de las tetraciclinas en el acné, lo importante de la aplicación de las dioxitetraciclinas son dos: cuando se manejan las formas comunes de acné, cantidades de 600 mg/día, dosis única en la noche, después de la tercera semana de tratamiento se observa mejoría. Es interesante que se ha logrado una mejoría más rápida cuando se aumenta la dosis de tetraciclinas, pero lo importante es señalar que para lograr un efecto posterior a ellas es indispensable que sea prolongado. De modo que no se debe mantener por tiempo prolongado la alta dosis, sino una dosis baja después de controlar clínicamente al paciente.

PREGUNTA: Información sobre el tratamiento oral con zinc y ¿cuáles son los alimentos ricos en este compuesto?

Dra. Briceño: Bueno, las dosis utilizadas han sido variables entre 400 y 600 mgrs. diarios, pero la mayoría de los autores han usado 600 mgrs. diarios repartidos en tres tomas. En cuanto a los alimentos ricos en zinc tenemos fundamentalmente el hígado, los vegetales verdes, los granos y en Los Andes hay un vegetal que es conocido con el nombre "diente de león" que es muy rico en zinc y es utilizado en ensaladas.

PREGUNTA: Posibles efectos sistémicos colaterales con el uso del zinc.

Realmente, en la literatura que yo revisé no encontré ningún efecto colateral de este tipo. Sin embargo, han sido reportados dolores abdominales y hemorragias gástricas, pero con mucha menor frecuencia.

PREGUNTA: ¿Por qué se utilizó el estolato y no las formas de propionato y forma básica de eritromicina que habían sido señaladas como útiles en el tratamiento del acné?

Dr. Eduardo Estrada: Bueno, pensamos que la situación de las eritromicinas podría ser debido a un aumento de concentración empleada anteriormente, o sea, que utilizaron un porcentaje mayor que el estolato de eritromicina y lo que nosotros hicimos fue aumentar la cantidad de miligramos de la loción, logrando los beneficios que hemos reseñado.

PREGUNTA: Efectos del zinc y la ingestión de alcohol.

Dra. Birreño: Realmente, yo no conozco nada con relación a los efectos del zinc y la ingestión de alcohol.

PREGUNTA: ¿Cuánto tiempo se mantienen estables los productos anti-bióticos de uso local?

Dr. Eduardo Estrada: En los Estados Unidos hay registros de algunas sustancias de tetraciclina a la venta, incluso incorporado al monoestearato de sacarosa y el D.M.S.O., está a la venta y el precio es bastante caro. La preservación se utiliza por dos aspectos: uno es que la loción cambia de un color claro a un color oscuro, casi a un color caoba, y esto produce por supuesto, dos situaciones una, es una coloración más intensamente amarilla de la piel y por supuesto los comedones se tornan mucho más visibles porque toman el colorante de la sustancia y entonces tienen un aspecto más oscuro.

Dr. Alfonso: Voy a complementar esta última pregunta que es en relación a la loción de eritromicina. Nuestros pacientes utilizaron el producto únicamente de noche y los controlábamos semanalmente y ninguno de los seis pacientes que nosotros tuvimos la oportunidad de observar presentaron ninguna de estas cosas que refiere el Dr. Estrada, sin embargo, nos reportaron las dos primeras semanas cierta irritación que se la atribuimos más al etanol.

Además la loción usada por nosotros no tenía D.M.S.O. ni sacarosa.

Hay otra pregunta en relación con los efectos tóxicos del estolato de eritromicina. Estamos advertidos de ello y los 12 pacientes que controlamos se les practicaron exámenes previo tratamiento y luego cada dos semanas toda la batería y todo el perfil hepático y no encontramos ninguna alteración. Lo estuvimos utilizando únicamente 12 semanas y lo suspendimos.

PREGUNTA: ¿Si es posible utilizar la solución del Vlemínckx en el tratamiento del acné cuando se utilizan estos medicamentos?

Dr. Estrada: En realidad la solución de Vlemínckx es útil en el caso del acné pustuloso severo y quísticos, de modo que si no hay grado de irritación de la piel con el uso de lociones antibióticas bien puede emplearse la solución de Vlemínckx como coadyuvante en el tratamiento local.

PREGUNTA: En relación con el uso de esteroides y el acné a concentraciones bajas.

Dr. Estrada: Es importante señalar que el uso del antibiótico local para mejorar la situación de irritabilidad de la vitamina A es contraproducente, lo importante es alcanzar el uso de la vitamina A ácida en forma definida recordando que el efecto irritativo no tiene nada que ver con el efecto terapéutico de ella. Entonces utilizando la forma horaria, bien adecuada, incluso hasta media hora al comenzar ustedes van a mejorar el aspecto físico del paciente no requiriendo ir a esta sustancia para controlar esta reacción secundaria.

PREGUNTA: ¿Existe en los cerdos una enfermedad por deficiencia de zinc llamada paraqueratosis que recuerda a la psoriasis? ¿Podría comentar el efecto del zinc en otras enfermedades? Avances Terapéuticos.

Dra. Briceño: Sí, el zinc ha sido utilizado además del acné en otras enfermedades por ejemplo en la alopecia areata, en aftas, en el eczema craquelé de los franceses y también en la ya conocida acrodermatitis enteropática.

PREGUNTA: ¿Qué opinión le merece a usted el uso de la Minociclina en los casos rebeldes a otras tetraciclinas?

Dr. Laya: La minociclina es una tetraciclina sintética, creo, que ha sido utilizada en el tratamiento del acné, realmente la dosificación de la minociclina no la conozco con exactitud, el equivalente podría ser el mismo, pero en realidad solamente revisé la dimetil clortetraciclina, la oxitetraciclina, y la minociclina por ser tan nueva realmente no encontré una experiencia, solamente quiero mencionar que uno de los efectos indeseables de la minociclina son los mareos, y por esta circunstancia no la utilizo.

PREGUNTA: En relación con la dinámica de la célula epitelial.

Dr. Eduardo Estrada: Nos referimos nosotros a la dinámica de la célula epitelial en dos aspectos: uno es la multiplicación de las células a nivel de la basal y otro es su reemplazo en el cono cinético de capas germinal a célula córnea. Existe un área circular de 35 células en la base del cono por una célula córnea arriba. Esa área es la que constituye el área de dinámica de la célula epitelial la cual se acelera durante la aplicación de la vitamina A ácida, esto mezclado a la disrupción de las células que promueve el empuje del comedón dentro del folículo pilosebáceo.

Muchas gracias y vamos a continuar con los avances o tips sobre nuevas drogas en utilización en dermatología.

Pitiriasis Versicolor

Tratado con un nuevo medicamento:

El Ketoconazol

La experiencia es realizada por el Dr. Dante Borelli y Colaboradores.

Fue utilizada en el tratamiento de la pitiriasis versicolor, ellos reseñan que hubo 26 pacientes que tomaron un tratamiento por un mes. En forma general la sustancia fue administrada una tableta cada doce horas durante el mes, de 26 pacientes 23 resultaron curados, incluso ellos señalan que un paciente que sólo tomó una tableta durante todo el mes también curó.

Dexocigluosa en Herpes simple

En el herpes genital se realizó un trabajo en que se aplicó localmente el producto cuatro veces al día por 3 semanas. El producto se preparó en forma de gel con un resultado extraordinario en el Herpes simple genital.

Tratamiento de la Alopecia Areata con D.N.C.B.

Usos de los Retinoides Orales

Se trataron 26 pacientes con alopecia areata, haciéndose aplicaciones in situ del área alopécica con dinitro clorobenceno, aunque no se pudo preci-

sar si es un efecto de acción irritante o inmunológico es interesante señalar que las biopsias tomadas de los sitios tratados con dinitro cloro benceno revelan modificaciones que acompañan a la idea de que se trata de una Dermatitis medicamentosa tipo de contacto, sin embargo, hay un factor inmunológico importante al señalar que hay repoblación pilosa alrededor de la lesión tratada donde no es alcanzado por el dinitro cloro benceno. Lo interesante es observar que mientras más severa fue la Dermatitis de contacto producida por el dinitro cloro benceno más rápido fue el logro de la repoblación pilosa.

Tratamiento de las queratosis solares con 5 Fluoracilo y ácido salicílico

Este trabajo es interesante, puesto que señala que la combinación de 5-Fluoracilo con ácido salicílico al 5% a partes iguales en aplicaciones tópicas constituye un buen recurso para el tratamiento de las queratosis, especialmente el de las queratosis solares.

La base que se usa es el Colodión, dejando cicatrices lisas bien aceptables.

Las aplicaciones son cada 15 días hasta por 5 ó 7 veces.

Usos de los Retinoides orales

Los retinoides orales son derivados de la vitamina A o de su metabolito la vitamina A-Acida, ellos influyen directamente en los procesos de crecimiento de la célula epitelial y de su diferenciación epitelial. Es interesante señalar que este producto constituido con el nombre RO-109359 utilizado en la dosis de un miligramo por kilogramo de peso es un recurso bastante aceptable en el tratamiento de las Psoriasis, y especialmente las formas eritrodérmicas y pustulosas.

Es significativo que el curso del tratamiento se abrevia si se asocia a estos retinoides antralina o utilizamos la máquina PUVA. La irradiación con la máquina PUVA disminuye si se utilizan los retinoides orales.

Uso del Cromoglicato por vía oral en el tratamiento de las mastocitosis sistémica.

Se ha administrado el Cromoglicato en forma de tabletas de 100 mgrs. 4 veces al día, mostrando una extraordinaria mejoría de los elementos cutáneos en el sistema nervioso central y en el sistema gastro intestinal. Estos antagonistas de los receptores H2 son también utilizados actualmente en el manejo de la urticaria crónica en dosis de 100 mgrs. tres veces al día, acompañado por supuesto, de los antígenos sospechosos.

Uso tópico de la cafeína con la hidrocortisona en el tratamiento de la Dermatitis atópica.

Es interesante que la utilización de la cafeína en forma del 20% con hidrocortisona al 0,5% en unguento hidrofílico tenga un efecto similar a la utilización de la betametasona en el tratamiento de la Dermatitis atópica, y aún más, cuando se emplean los esteroides activos como la betametasona el em-

pleo alterno de las fórmulas de las cafeínas contribuye a mejorar la situación del paciente sobre todo que interfiere en el mecanismo de la producción del prurito, lo cual da tranquilidad de la lesión, un mejor control de la enfermedad y pueden utilizarse recursos de menos actividad esteroidea sobre la piel al ser reforzado con el uso de la cafeína.

Se sugiere que la cafeína actúa aumentando los niveles locales de la MP cíclico que son elementos de la denosina monofosfato cíclico y produce inhibiciones de ese grupo.

El Dextrómero es utilizado por el Dr. Lorens en el Departamento de Dermatología de la Universidad de Pensilvania. El hizo un estudio comparativo con Dextrómero, colagenasas y otro grupo fue tratado con azúcar y clara de huevo, encontró los siguientes resultados. El tratamiento con Dextrómero curó úlceras de cúbito, la aplicación de colagenasa mejoró las úlceras de cúbito y la aplicación de azúcar con clara de huevo no tuvo ninguna acción sobre las úlceras tratadas.

Cromomicosis tratada con 5 Fluorocitocina

El Dr. Belfort en la Unidad de Dermatología del Seguro Social trata en forma local con 5 Fluorocitocina pacientes con Cromomicosis. Aplica su cura local de 5 Fluorocitona al 10% en Carbobax, una vez aplicada se ocluye y se deja durante una semana, al cabo de esta semana se hace una nueva cura y se mantiene la cura durante 10 a 16 semanas.

Un tratamiento interesante es el hielo para el tratamiento del Herpes simple. Se aplica el primer día del brote de Herpes simple hielo sobre la lesión durante 90 a 120 (segundos) en forma sostenida con descansos breves, desaparece el herpes de 24 a 30 horas después del tratamiento.

Los mini-injertos para reparación.

Es un procedimiento relativamente simple y se puede utilizar en el consultorio. El procedimiento consiste en transplantar áreas acrómicas o hipopigmentadas que requieran la promoción de pigmento de la siguiente manera: se hace una dermabrasión de dos a tres milímetros de diámetro y de un milímetro aproximadamente de profundidad, separados unas de otras aproximadamente por medio centímetro. De la región glútea sana se toma con la punta de una aguja un microinjerto y se coloca directamente sobre la región en la cual se practicó la dermabrasión.

Apósitos de esponjas de colágeno. Esto es para el tratamiento de las úlceras de la pierna, se ha escrito que un apósito de esponja de colágeno reconstituidos con tendones de bovino constituyen un recurso para la estimulación de esas úlceras tórpidas en las cuales es necesario despertar la promoción celular.

La vacuna de la influenza se puede conseguir a despacho en cualquier farmacia; ésta se puede diluir hasta en un 50% y se pueden aplicar sobre verrugas en infiltraciones intralesionales en papilomas, en queratosis seborrei-

cas actínicas y la sorpresa es que produce un estado de irritación que culmina con el desprendimiento de las verrugas, de los papilomas y de las queratosis seborreicas; es decir, esto podría explicarnos un tanto la actividad digamos viral o antiviral de verrugas y aún de las queratosis seborreicas, pero es interesante señalar cómo actúa esta sustancia en la promoción de esa presión de una queratosis actínica donde el efecto es de otra naturaleza probablemente. Sobre este aspecto, es interesante señalar el tratamiento del Herpes zoster y del Herpes simple en los momentos más culminantes y más dramáticos de la afección.

Usos de la vacuna anti-influenza

Se usa pura, diluida hasta en un 50% intralesionalmente en papilomas, queratosis seborreica y actínica, produce una irritación que culmina con el desprendimiento de las verrugas.

Se puede también usar en el Herpes Zoster y Simple de la siguiente forma: Se diluye en: 1 : 125, 1 : 25, 1 : 5 y completa, se hacen intradermorreacciones y a los 10 minutos, en la última que se vea reacción será la dosis útil aplicando esta dosis 3 ó 4 veces al día durante 3 días. En el Herpes Zoster cura en 24 horas, secándose a las 30-32 horas.

"Onicopatía y Urea"

Una onicocectomía no traumática puede hacerse con ungüento de úrea al 22%, se aplica la úrea y se cubre por un tiempo variable que varía entre 9-18 días, si se usa al 40% puede dejarse por 4-7 días.

Fórmula:

Urea	22%
Lanolina	22%
Cera blanca	
Petrolato blanco	aa - c.s.p 30 g.

MESA REDONDA**II. ENFERMEDADES VENEREAS**

PRESIDENTE HONORARIO: DR. CARLOS JULIO ALARCON
COORDINADOR: DR. RAFAEL MEDINA
SECRETARIO: DRA. JUDITH GALLO DE DAMAS

PARTICIPANTES:

Dr. Domingo López Parra

Dra. Esther W. de Schmidmajer

Dr. Luis Gómez Carrasquero

Dr. Rafael Medina

Trabajos presentados:

Infecciones uretro vaginales no gonocócicas. Problemas que se plantean en la actualidad.

Sífilis de la mujer embarazada y Sífilis congénita.

Clínica de la Sífilis en la etapa tardía. Evaluación de los hallazgos efectuados en los últimos años.

Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de la Sífilis y la Blenorragia.

URETRITIS Y VAGINITIS NO BLENORRAGICA

DR. DOMINGO LOPEZ PARRA

La importancia de los cuadros de uretritis y vaginitis no blenorragicas alcanza cada día mayor relieve debido a que crecen en incidencia y ello obliga a disponer de los recursos para establecer un diagnóstico oportuno y aplicar el tratamiento de inmediato. La prevalencia estadística en varones en la actualidad alcanza un 43%.

La revisión a fondo de estos cuadros clínicos demuestra que hay un gran número de factores que pueden dar lugar a su aparición y mantenimiento. Entre estos variados factores figuran los siguientes: fisiológicos, como es la espermatorea y los estímulos sexuales; patológicos, que incluyen los traumas y "neuroneurosis"; irritativos en los que intervienen agentes químicos o alimenticios determinados por alimentos, medicamentos, condimentos, alcohol y drogas; alérgicos; agentes bacterianos, los cuales comprenden las infecciones por *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Hemophilus vaginalis*, *Clamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*; agentes virales como es el Herpes virus hominis y Cytomegalovirus; hongos tipo *Candida albicans*; protozoarios tipo *Trichomona vaginalis*; infecciones sifilíticas intrauretrales e infecciones provenientes de vías altas.

El comportamiento médico ante estos cuadros clínicos, consideramos que debe consistir en: efectuar una historia con una buena anamnesis, examen directo al microscopio para descartar infección por *Trichomonas*; extendido del material secretante y tinción por el Método de Gram para indagar Neisserias; cultivo en variados medios: Thayer-Martin, agar sangre, caldo tioglicolado, agar-cled. El material para el cultivo puede ser el de secreción o la orina recogida de la primera parte de la emisión en condiciones de gran asepsia. En algunos pacientes es conveniente emplear los medios de cultivo de tejido embrionario o en células vivas cuando se investigan micoplasmas, clamydias o agentes virales.

Posteriormente se procederá a identificar la cepa bacteriana aislada por sus características bio-químicas, a través de pruebas serológicas y eventualmente la inoculación en animales sensibles.

Se practicará exámenes serológicos, VDRL y FTA/Abs. para descartar la infección por sífilis. Finalmente, en los casos donde se compruebe la naturaleza bacteriana de la afección se hará un antibiograma para aplicar el tratamiento.

Queremos hacer énfasis en uno de los agentes bacterianos que frecuentemente es el determinante de las uretritis y vaginitis no blenorragicas; nos referimos a la *Clamidia trachomatis*, la cual en sus grupos serológicos iniciales produce en el hombre el tracoma, en sus grupos intermedios produce la

conjuntivitis de inclusión y uretritis y en sus grupos terminales origina el linfogranuloma venéreo. La otra especie del género *Clamydia* es la *Cl. psitaci* que ataca algunas aves y determina ornitosis y psitacosis y alteraciones respiratorias en los humanos. La *Cl. trachomatis* produce una uretritis purulenta y en los frotis sólo se evidencian abundantes polinucleares con los recursos tintoriales corrientes. El diagnóstico preciso se efectúa por cultivo en células vivas. En lo relativo al tratamiento, éste se hace con tetraciclinas.

SIFILIS Y EMBARAZO

DRA. ESTHER WAKSZOL DE SCHMIDMAJER

La sífilis adquirida durante el período gestacional, merece consideración especial ya que se trata de preservar la salud de 2 seres, uno de los cuales está en formación y que puede ser afectado seriamente por esta enfermedad. Como consecuencia, pueden presentarse abortos, prematuros o recién nacidos muertos o vivos aparentemente sanos, pero que pueden desarrollar la enfermedad al cabo de días, semanas o meses.

Hasta hace unos años, se tenía el concepto de que el feto se contaminaba después del 4º mes del embarazo, lo que estaría vinculado a la función de barrera ejercida por las células de Langhans de las vellosidades coriales, las cuales se atrofian después de la 16a semana de gestación. En el año de 1944, Dippel y colaboradores realizaron un estudio en material obtenido de abortos espontáneos de menos de 16 semanas y no lograron demostrar la presencia del *Treponema Pallidum*.

Sin embargo, en el año 1976 un grupo de investigadores del estado de California encabezado por Harter, demostraron la presencia del *Treponema Pallidum* en un 40% del material proveniente de abortos terapéuticos de menos de 12 semanas de gestación.

Otro concepto que ha sido modificado es el de que el embarazo atenúa los síntomas de la sífilis, sin embargo hemos encontrado en pacientes prenatales lesiones de chancro gigantes, roseola sifilítica muy florida, condilomas planos, etc.

Las probabilidades de procrear un niño con sífilis congénita dependen de la etapa en que se encuentre la enfermedad, estas probabilidades ascienden a casi un 100% en casos en que la embarazada presenta sintomatología de sífilis reciente y desciende a un 30% si la sífilis es tardía.

Un tratamiento antiluéptico practicado en el último trimestre del embarazo no ga. antiza la curación del feto in útero, principalmente si el tratamiento ha sido insuficiente, si la paciente ha recibido antibióticos distintos a la Penicilina o si existe una insuficiencia placentaria.

Según las pautas de la OMS, el tratamiento depende de la etapa de la enfermedad, las dosis no varían por tratarse de una embarazada.

En los niños afectados por Sífilis congénita, la OMS recomienda:

- 1) Si el LCR es anormal, Penicilina cristalina o Pen procaínica en solución acuosa a la dosis de 50.000 U x Kg. de peso diario durante 10 días. (Este criterio es variable, algunos autores recomiendan 100.000 U x Kg. de peso diario con buenos resultados).
- 2) Si el LCR es normal: Penicilina Benzatínica 50.000 U x Kg. de peso por 1 dosis i.m. Durante el control Prenatal debe practicarse de rutina los exámenes serológicos, la prueba más sensible es el VDRL y en caso de duda, se practican pruebas específicas: FTA ABS. Existen otras reacciones que aún no practicamos en Venezuela y que representan una gran ayuda en el diagnóstico de la Sífilis: TPI, Pruebas de Hemaglutinación.

En la Maternidad Concepción Palacios, principal centro obstétrico de Venezuela, hemos estudiado 1.135 pacientes embarazadas referidas al Servicio Antivenéreo del mismo Centro en el período comprendido entre los años 1973-1978. De éstas, 82 pacientes fueron diagnosticadas por SARS y se reportaron 84 casos de Sífilis Congénita.

A las prenatales sifilíticas se les practicó examen físico, serológico, ultra en los casos sintomáticos. A los niños se les indicó además de estos exámenes, Radiología de Huesos Largos y en algunos casos análisis de LCR.

El diagnóstico de Sífilis Congénita se hizo en base a la sintomatología, VDRL más elevado que el materno, VDRL Reactivo persistente después del 3° mes o FTA reactivo después del 6° mes ya que la transferencia pasiva de anticuerpos de reacciones con antígenos no treponémicos se realiza hasta el 3° mes y con antígeno treponémico hasta el 6° mes. De las pacientes examinadas en el Servicio Antivenéreo de MCP y que regresaron a control, encontramos:

Recién nacidos aparentemente sanos: 244. Mortinatos: 42. Abortos: 22.

Conclusiones y Recomendaciones:

Se hace un estudio comparativo de los casos de sífilis Pre Natal y Sífilis Congénita en Venezuela y en MCP durante los años 1973-1978, demostrándose un elevado porcentaje de casos de Sífilis Congénita en la Maternidad Concepción Palacios, quizás esto debido a que se estudió una muestra seleccionada de recién nacidos referidos por el Servicio de Pediatría.

Se mencionan los trabajos recientes que demuestran sífilis fetal en el primer trimestre del embarazo.

Se hace referencia a diversas pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico de sífilis con más precisión, entre ellas el TPI y las pruebas de Hemaglutinación.

Recomendaciones: Toda paciente embarazada debe someterse precozmente a un examen clínico integral y entre los análisis de laboratorio debe incluirse de rutina el VDRL, se recomienda practicar como mínimo 2 VDRL (uno en el primer trimestre y otro en el último).

Debemos estar alerta ante cualquier sintomatología sospechosa del recién nacido con la finalidad de hacer un diagnóstico precoz de sífilis congénita.

**CLINICA DE LA SIFILIS
EN LA ETAPA TARDIA.
EVALUACION DE HALLAZGOS EFECTUADOS
EN LOS ULTIMOS AÑOS**

DR. LUIS GOMEZ CARRASQUERO

Empezaremos quizás por el trabajo de Noruega que sigue vigente por los hallazgos recientes de la Sífilis tardía. La Sífilis tardía sigue siendo todavía la forma inmunológica o como decía el Profesor Baer en las clases que me dio, la alergia al treponema. No existen treponemas pallidum en las lesiones de Sífilis tardía, la característica es el goma sifilítico. En el estudio de Noruega alrededor del 70 a 60% de los pacientes con Sífilis tardía mostraban manifestaciones cutáneas un 16% cardiovasculares, 9,6%, 10% sistema nervioso central y 6,5% en cualquier órgano o sitio del organismo se encontraban los gomas; siendo principalmente el hígado y el corazón. Pero en ningún sitio era posible hallar al treponema pallidum, es decir, sería una respuesta tisular a la sensibilización del treponema pallidum, los doctores Musher y Baughn del Baylor College of Medicine hacen una referencia muy interesante en relación a lo que se sabía de sífilis hace años. El médico que lograba "saber algo de sífilis sabía de Medicina" y la reflexión de estos profesores es que "el médico que sepa algo de inmunología de la sífilis sabe inmunología".

Las manifestaciones cutáneas que forman el 16% cada vez son más infrecuentes, nosotros hemos logrado recopilar un grupo en estos últimos 20 años que quiero empezar a mostrarles, si me apagan la luz; voy a pasar la primera proyección:

Estas serían formas tardías de sífilis secundaria, mantendremos todavía esa clasificación de sífilis primaria, secundaria y terciaria. Desde el punto de vista didáctico es excelente y casi imposible dejar de usarla, sin embargo, la sífilis tardía se puede ver después de un año de curado el chancro y hasta 46 años, en el trabajo de los pacientes de Noruega. Si nosotros encontramos treponemas pallida en estas lesiones, que tienden a ser circulares, ovaladas, no es sífilis tardía o terciaria sino sífilis secundaria, aparecen lesiones todavía más circulares, circinadas, pero con cambios de ulceración que ya revelan la alteración vascular que siempre ha existido en la sífilis, pero que aquí se

muestran con mayor insistencia por la ulceración periférica, si nosotros encontramos treponemas, todavía las consideramos como de secundarismo sífilítico. Las lesiones siempre tratan de ser, cuando se acercan a la terciaria (tardía) en forma de riñón, de oreja, en forma circinada, en forma de mariposa y la única manera de nosotros decir si esta sífilis es secundaria o terciaria es con la presencia o no de treponemas.

Es muy difícil demostrar el treponema pallidum en cortes histológicos, la tinción de Warting Starry es muy laboriosa para nuestra forma de actuar, nosotros en nuestros países no la podemos realizar.

Otros métodos que aparentemente son más fáciles usando peroxidadas, parecieran más sencillos pero también ha sido imposible de realizar, por lo tanto el ultramicroscopio, es el único que nos puede decir si estas lesiones tienen treponemas o no, si se hubiera puesto penicilina no aparecen las lesiones, éstas son todavía fases tardías del secundarismo sífilítico, pero todavía tienen treponema pallidum.

En cambio se necesita una altísima suspicacia para poder pensar que esto se trata de una sífilis, unas lesiones circinadas, eritematosas, arciformes, no pruriginosas y, ¿cómo hacemos el diagnóstico?; la única manera es la prueba serológica, pero el VDRL que es el que nosotros creemos más sensible en las sífilis primarias y secundarias, ya en la sífilis tardía deja de serlo, entonces, tenemos que acudir a la histopatología y al FTA-Abs.

Cuando vimos este paciente recuerdo muy bien que nuestra autoridad máxima en la Cátedra de Lepra, dijo: "99% LT, para dejar el uno por ciento para no equivocarme", desafortunadamente se equivocó, era una sífilis terciaria.

Otro paciente con una lesión similar, por supuesto ya el primero lo habíamos visto, pensamos que éste podría ser también una sífilis, pero recuerdo que sí hemos visto LT en esa forma, sobre todo en las piernas. (LT= Lepra Tuberculoide).

Lesiones nodulares que forman placas en áreas frías de la piel como en la Leishmaniasis y como en la Lepra.

Lesiones similares, es muy interesante observar que la mayoría de las publicaciones de las lesiones muy floridas de sífilis se encuentran en los negros, no sabemos si inmunológicamente e los negros no estaban preparados para el treponema o que su hiperreactividad o falta de tolerancia inmunológica al treponema, los hacen más susceptibles a la enfermedad y por eso son más floridas las lesiones.

Gomas sífilíticas en. un antebrazo y un brazo de un negro.

En las extremidades inferiores.

Un goma sífilítico óseo osifluente como decían los antiguos en tuberculosis, muy difícil de hacer diagnóstico clínico, solamente la presunción.

Goma sífilítico del antebrazo que puede ser confundido con una Esporotricosis.

El goma sífilítico de los huesos nasales, ya no es tan difícil pensar en sífilis en ese momento.

Destrucción de los cartílagos nasales y del Vómer muy evidente, la "silla de montar", de los antiguos.

A veces perfora el paladar y ese es el resultado.

Cuando la sífilis ataca el sistema nervioso central puede hacerlo en su órgano periférico los ojos, tan igual como si fuera una sífilis congénita con queratitis intersticial con atrofia al nervio óptico, etc.

En el sistema nervioso central como dijimos anteriormente, la sífilis puede ser asintomática en una gran mayoría de pacientes, meningo vascular o parenquimatoso. Cuando la sífilis parenquimatosa produce una Tabes puede ocasionar lo que vimos en la fotografía de un malperforante plantar.

La Sífilis tardía en resumen, puede ser sintomática en una pequeña proporción de pacientes, digamos 30 a 40%, y puede manifestarse desde 1 a 46 años después de curado el chancro. Las reacciones serológicas son las únicas orientadoras con la clínica y la histopatología para el diagnóstico; las reacciones serológicas usuales que utilizamos en nuestro medio, no son suficientes para hacer el diagnóstico de sífilis tardía y como dijo el Dr. Saint John esta mañana, necesitamos de un control de calidad y de eficacia del VDRL, de la cual carecemos; los antígenos del VDRL no son muy buenos en nuestro medio, entonces para demostrar que las lesiones corresponden a un paciente sífilítico necesitamos de pruebas inmunológicas. Estas pruebas inmunológicas todavía no están al alcance de nuestras manos con la determinación de anticuerpos antilipoidales, antitreponémicos, IgG e IgM para justificar un tratamiento y/o demostrar la curación. El líquido céfalo del sistema raquídeo puede ser en algunos pacientes útil para el diagnóstico de una sífilis del sistema nervioso central siempre cuando puedan ser reportadas las células, el VDRL del líquido céfalo raquídeo y mejor aún el FTA-Abs, las curvas de oro coloidal, Benjui coloidal, las proteínas, Pandy, Nove Appelt, etc., no tienen valor.

El tratamiento de la Sífilis tardía para nosotros representa un reto, no es posible hacer regresar ninguna de las lesiones ya ocasionadas por la reacción inmunológica, pero creemos que es factible detenerlas y la única manera como creemos esto, es enviando al ganglio donde se encuentre el treponema para matarlo, que está produciendo todos estos complejos, bien sean inmunológicos o sustancias que van a ocasionar el goma. Creemos que la única sustancia que llega al ganglio linfático es la penicilina suspendida en aceite con monoestearato de aluminio. Porque el linfático va a captar, del músculo donde se depositó la penicilina, en la emulsión, cosa que no va a hacer la sangre, si nosotros depositamos penicilina benzatínica en el músculo va a ser arrastrada

por la sangre y siempre se van a escapar los ganglios linfáticos que contienen al *treponema pallidum*.

Oiremos preguntas al respecto y algunas sugerencias terapéuticas.

RECIENTES AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SIFILIS Y LA BLENORRAGIA

DR. RAFAEL MEDINA (1)

Para dar término a la Mesa Redonda sobre "Enfermedades Venéreas", haremos referencia al tema "Recientes avances en el diagnóstico de la Sífilis y la Blenorragia". La exposición será bastante resumida, en razón del corto tiempo disponible y para dar oportunidad a los distinguidos colegas aquí presentes a hacer los planteamientos y preguntas que consideren de interés.

Algunos de los puntos que serán señalados, no significan en realidad auténticos nuevos aportes, sino que constituyen la confirmación de trabajos presentados como ensayos de investigación en años anteriores.

Las Enfermedades de Transmisión Sexual, denominación convenida a partir de 1975 para substituir a la de "Enfermedades Venéreas", como ya es mundialmente conocido, han constituido y siguen siendo, un grave problema de salud en casi todos los Continentes. En las Reuniones Nacionales que las Sociedades Dermatológicas de algunos países vienen realizando anualmente y sobre todo en los Congresos Internacionales de esta especialidad, es raro que no se incluya el tema de Venéreas y sean motivos de discusión los aspectos epidemiológicos, las variantes clínico-inmunológicas observadas, los recientes recursos de diagnóstico establecidos y también los resultados obtenidos con el empleo de nuevos fármacos. En algunas oportunidades también se evalúan los motivos del alza en la incidencia y la acción a implantarse para frenarlas. La verdadera incidencia de la sífilis y la blenorragia a nivel mundial es difícil de precisar debido a los diferentes procedimientos y recursos que emplean y disponen los distintos países. La O.M.S. ha estimado que anualmente 250 millones de sujetos se infectan con gonorrea y 50 millones con sífilis. Sin embargo, a pesar de estas cifras verdaderamente alarmantes, del interés puesto en su análisis y reconocer los múltiples daños que a todas las edades estas afecciones originan, generalmente quedan relegadas a un segundo plano en los Programas de Lucha Sanitaria proyectados en muchos países.

En el curso de los últimos años se han alcanzado dos tipos de adelantos: uno, dentro del campo específicamente técnico y científico, derivado ma-

(1) III Congreso Venezolano de Dermatología.
Mesa Redonda sobre Enfermedades Venéreas.
Coordinador: Dr. Rafael Medina.

yormente de los estudios químicos e inmunológicos y el otro, el haber logrado la comprensión y aceptación por parte de algunos grupos sociales y de los gobiernos de ciertos países, respecto a la necesidad urgente de poner en práctica programas de educación escolar, destinados a informar desde tempranas edades, lo concerniente a las enfermedades de transmisión sexual, la manera de adquirirlas y la conducta a seguir para prevenirlas. El empeño en educar a los jóvenes sobre esta materia, es debido a que hasta el presente no se dispone de ninguna vacuna o recurso médico preventivo.

Adelantos en el diagnóstico de la Sífilis. Citaremos algunos:

1) Ha sido un valioso aporte la demostración del *Treponema pallidum* en el humor acuoso extraído de la cámara anterior del ojo y así mismo la identificación del germen en líquido céfalo-raquídeo, por el examen directo al campo obscuro y la inoculación a conejos jóvenes sensibilizados. En muchas oportunidades este procedimiento ha permitido dilucidar la causa de frecuentes alteraciones oculares que no presentan cuadros sugestivos de lúes y el examen del líquido céfalo-raquídeo es normal a través de las clásicas reacciones empleadas.

2) Está rindiendo una gran ayuda el hecho de poder identificar en la actualidad, treponemas en el interior de diversos tejidos orgánicos utilizando la fijación con formol y aplicando la tinción inmunofluorescente. De esta manera se ha podido resolver uno de los más importantes problemas de la práctica corriente, pues además de la precisa definición óptica y de contraste logrados con la tinción inmunofluorescente, se obtiene la identificación inmunológica precisa.

3) Respecto al diagnóstico serológico, también se ha progresado bastante. Las reacciones de inmovilización del treponema (TPI) y las de Inmunofluorescencia (FTA-Abs.) se han perfeccionado debido al empeño en la purificación antigénica, los mecanismos de absorción y la cuantificación de anticuerpos, lo cual ha aumentado su grado de sensibilidad y sobre todo de especificidad. En muy contadas ocasiones pueden hoy observarse las llamadas falsas reactivas cuando se emplea el TPI y por eso muchos especialistas en la rama venereológica consideran esta reacción como la prueba suprema para detectar la presencia de auténticos anticuerpos sifilíticos.

4) Desde hace un tiempo ha entrado en la práctica de trabajo una reacción sencilla y bastante económica llamada "Prueba de Hemaglutinación con *Treponema pallidum*" (TPHA), la cual supera a las reacciones de floculación tipo V.D.R.L., debido a su mayor sensibilidad y grado específico y por eso se perfila como una gran ayuda de diagnóstico en las áreas donde no se dispone de los recursos de inmunofluorescencia.

Respecto al tratamiento de la sífilis, no se han logra,") avances de significación en los últimos años. Como es del conocimiento de todos los colegas presentes, la penicilina continúa siendo el medicamento selectivo antisifilítico. Su mecanismo de acción ha sido muy bien precisado y consiste en la interferencia, durante la fase de crecimiento del germen, de la síntesis de los glico-

péptidos que son los constituyentes esenciales de la pared microbiana y esto conduce a la muerte de los treponemas. Las clases de penicilina utilizadas en la mayoría de los países son la penicilina G. procaína con 2% de monoestearato de aluminio (PAM), la penicilina G. benzatínica y la penicilina G. cristalina acuosa. Se han establecido pautas terapéuticas recomendadas por la Seccional de Treponematosis de la O.M.S. y la Oficina Sanitaria Panamericana.

El tratamiento varía según el tiempo que data la infección. Las dosis totales de penicilina recomendadas para adultos son las siguientes: en sífilis menor de un año, 4.800.000 u. de PAM o de penicilina acuosa o una sola inyección de penicilina benzatínica de 2.400.000 u.; si la enfermedad tiene más de un año de evolución recomiendan 9.600.000 u. PAM o de penicilina acuosa o 7.200.000 u. de penicilina benzatínica. En el caso de pacientes con sífilis tardía y que presentan alteraciones cardio-vasculares, nerviosas o de otra naturaleza, la dosis de PAM será de 12 millones de u. y 9.600.000 u. de penicilina benzatínica. Últimamente se ha venido empleando la adición de compuestos de probenecid por vía oral, tomados el día de la inyección, en razón de que ayuda a mantener por un tiempo mayor altos niveles del antibiótico y de esta manera se puede lograr una penetración más íntima del antibiótico en los tejidos.

Algunos sifilógrafos de reconocida experiencia, discrepan de los esquemas terapéuticos recomendados y en lo que se refiere especialmente a la sífilis tardía complicada, por lo regular elevan las dosis de penicilina a 15,21 o más millones de unidades.

En pacientes alérgicos a la penicilina los esquemas terapéuticos recomendados en la hora actual son: 1) Clorhidrato de tetraciclina por vía oral, 500 miligramos, cuatro veces diarias por 30 días o 2) Eritromicina, en forma de estearato o etilsuccinato, a razón de 500 miligramos cuatro veces diarios por 30 días; vía oral.

No se dispone de referencias, de suficiente base, que demuestren la disposición de otros medicamentos con efectiva acción curativa de la sífilis. Después del tratamiento efectuado con cualquiera de los antibióticos referidos, es necesario efectuar el control posterior de los enfermos, según la edad de la afección, y en base al examen clínico y serológico.

Para un grupo de médicos especializados en la materia, la sífilis sólo es posible curarla integralmente, cuando el tratamiento se aplica antes del segundo año de haberla adquirido. Cuando se efectúa después, no importa el tipo de medicamento o su dosis, sólo se logran mejorías, las cuales pueden ser muy notorias, pero no la definitiva destrucción del treponema.

Blenorragia. En relación al diagnóstico y tratamiento de la infección blenorragica, se ha obtenido, sin lugar a dudas, muchos adelantos. En lo concerniente al diagnóstico, concretamente podrían señalarse: a) el recurso de los medios de cultivo selectivos, entre los cuales figura el de Thayer-Martin y el N.Y.C., los cuales incluyen antibióticos variados que suprimen gran variedad de bacterias contaminantes y de esta manera permiten la multiplicación y

consiguiente identificación de las Neisserias en material tomado de las áreas genitales y de las mucosas ano-rectal y buco-faríngea; b) la identificación de los gonococos con los métodos de inmunofluorescencia, los cuales han empezado a rendir buenos resultados y hay entusiasmo en continuar perfeccionándolos en base a la relativa sencillez de ejecución y costo módico y c) disponer de excelentes medios de transporte del material tomado de diferentes áreas sospechosas de contener neisserias.

En lo relativo al tratamiento, es mucho lo que se ha avanzado. Se dispone hoy de numerosos antibióticos que han sido ensayados en alto número de pacientes y los controles efectuados a través de los medios de cultivo han demostrado que tienen una potente acción curativa. La penicilina G. cristalina en solución acuosa continúa siendo empleada en muchos países, a pesar de haberse informado que su acción curativa ha disminuido en ciertas áreas del mundo; al respecto, es oportuno recordar que a principios de 1976 llegó la información de Inglaterra y Estados Unidos de Norte América referente a enfermos que habían contraído la infección gonorreica en Asia Oriental y en la Costa Occidental de Africa y las bacterias eran productoras de B. lactamasa (penicilinas), la cual neutralizaba completamente la acción de la penicilina; posteriormente la infección gonocócica de esta clase fue comprobada en 16 países. La dosis curativa de penicilina cristalina, para pacientes adultos, es de 4 a 6 millones de unidades administrada de una sola vez. Entre los otros numerosos antibióticos ensayados y que han demostrado gran acción curativa, podrían citarse algunos de ellos como son: la rifampicina, una sola toma de 900 miligramos; espectinomina, una inyección de 2 grms.; sisomicina, una inyección de 200 miligramos y trimetoprin más sulfametoxazol, 960 miligramos, tomados cada 12 horas por 4 días. Es conveniente recordar la acción bastante efectiva de la penicilina anhidra en dosis de una sola toma de 4 grms.

En los últimos tiempos se viene añadiendo a la mayoría de los antibióticos referidos, la ingestión de un gramo de probenecid con la finalidad de prolongar la acción del antibiótico a nivel plasmático, inhibiendo la excreción tubular.

Referente a otras novedades en el estudio de la blenorragia, estimamos conveniente recordar algunos trabajos y consiguientes hallazgos informados en fechas relativamente recientes, los cuales muy posiblemente contribuirán en un futuro a mejorar los procedimientos de diagnóstico y consecuentemente el tratamiento. En este orden se ha podido demostrar que los gonococos de los tipos coloniales T1 y T2 poseen vellosidades y se estima que deben tener relación con las condiciones de patogenicidad en vista de que solamente estos dos tipos de la Neisseria han demostrado poseer virulencia; las vellosidades son de estructura protéica y con acción inmunogénica; por otra parte, se ha observado que las vellosidades permiten al gonococo adherirse a las células epiteliales, por lo cual se supone que pueden ser factor de retraso en la ingestión de la bacteria por los leucocitos polimorfonucleares. Como un complemento adicional de interés se ha notado que confieren a la bacteria una motili-

dad espasmódica. También se ha indagado la estructura química del gonococo.

Hemos terminado la exposición y pasamos a invitar a los estimados dermatovenereólogos a formular las preguntas que estimen convenientes, pues ello, sin lugar a dudas, contribuirá a valorizar los trabajos presentados.

DISCUSION MESA REDONDA: ENFERMEDADES VENEREAS

Pregunta: ¿Existe experiencia nacional o extranjera, de tipo estadístico que respalde el concepto expresado de que la penicilina benzatínica no llega a los ganglios y sí la penicilina en aceite con monoestearato de aluminio?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

Las experiencias no existen en sífilis propiamente dicha; en tratamientos de las enfermedades linfoproliferativas los medicamentos que llegaban a los ganglios eran los que estaban suspendidos en aceites, y las soluciones también llegaban pero en una concentración muy pobre. Como es sabido que existen treponemas en cadáveres de antiguos sifilíticos tratados con mercurio, bismuto, penicilina, es posible pensar y es lógico, de que las sustancias no llegaron hasta ese ganglio para aniquilarlo. Es importante recordar que los treponemas aislados de esos ganglios estaban viables, es decir, eran patógenos.

Pregunta: Si la penicilina G. Benzatínica es menos eficaz que el PAM, ¿por qué la benzatínica se usa en menor dosis?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

Yo creo que la respuesta a esa pregunta es la siguiente: Como país subdesarrollado, seguimos la tendencia de los países más desarrollados, nosotros no fabricamos penicilina benzatínica ni cristalina y Estados Unidos ha controlado las enfermedades transmitidas sexualmente con dosis prácticas de penicilina benzatínica. El modus operandi del americano es pragmático y nosotros tratamos de seguirlo; ¿pero se curan realmente esos pacientes sifilíticos?

La demostración de los hallazgos en Sífilis tardía por métodos inmunológicos han mostrado y seguirán mostrando que esos pacientes no han sido curados, es detenido el avance de su enfermedad; ¿pero un VDRL no reactivo al año de haberse terminado el tratamiento de un enfermo con Chancro garantiza que el individuo esté libre de la enfermedad? Se presume, inmunológicamente hablando, que el único individuo que se encuentra libre de la enfermedad es aquel que adquiere un nuevo chancro.

DR. RONALD SANT JOHN:

Muchas gracias, hablando de parte de los Estados Unidos de Norte América, nosotros en 1976 cuando reunimos un grupo de Expertos para analizar el tratamiento de la Sífilis, en toda la literatura escrita no encontramos ningún estudio controlado respectivo al uso de la penicilina, en cualquiera de sus tipos: cristalina o de acción retardada como la benzatínica y los estrictos

resultados obtenidos. En realidad no existe una revisión a fondo para conocer cuál de los dos tipos es más eficiente. Lo que si nos dimos cuenta es que la penicilina es realmente eficaz, aunque no se hayan precisado las dosis exactas. Por nuestra parte, recomendamos dosis mínimas. Este punto no lo quiero discutir con los estimados colegas presentes.

No puedo decir si el P.A.M. es mejor que la penicilina benzatínica. En los Estados Unidos la penicilina benzatínica se encuentra en uso en forma masiva desde 1952 y ya tenemos una experiencia de más de 25 años y no hemos encontrado, aún cuando estamos efectuando una revisión muy cuidadosa en los casos de pacientes tratados en la fase tardía de la Sífilis, índices de valor relativos a fracasos terapéuticos. Por otra parte, es evidente que si la penicilina benzatínica no rindiera una acción curativa de alcance, los estudios epidemiológicos nos lo habrían ya señalado.

Pregunta: Los casos clínicos proyectados por el Dr. Gómez, relativos a la invasión y perforación sifilítica del paladar, ¿con qué frecuencia son observados en la actualidad?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

Dijimos que cada vez más, los casos de Sífilis tardía sintomática son menos frecuentes de observar. Las fotografías que he presentado son de los últimos 20 años. Si observamos el trabajo de Noruega en Sífilis tardía, después de 50 años de estudio, se encontró que los pacientes dejados a su evolución espontánea, sin tratamiento, 30 a 40% presentaban sífilis tardía sintomática, es decir, que tenían manifestaciones. Eso hace pensar que faltarán unos 50 años más para demostrar que se está creando una inmunología natural contra el *Treponema pallidum* y probablemente en los próximos siglos se extinguirá la sífilis.

Pregunta: ¿Qué dosis de penicilina se recomienda actualmente para el tratamiento de la Sífilis primaria, secundaria y terciaria? ¿Qué opina de la acción de las tetraciclinas?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

Las dosis que yo recomiendo son las de terapia magna y en eso estoy de acuerdo con el Dr. Sant'John; utilizo dosis de 24 millones de unidades de P.A.M. Si es necesario utilizar tetraciclinas empleamos la doxiciclina, porque creemos, debido a los estudios de difusión y biodisponibilidad que se tienen, de que el antibiótico penetra en el líquido céfalo-raquídeo y en el sistema linfático. La doxiciclina la recomendamos en dosis de 200 miligramos diarios; 100 miligramos cada 12 horas, durante 50 días. Concomitantemente, para evitar los efectos desfavorables, administramos este antibiótico a las 10 de la mañana y 10 de la noche, porque se presume que el individuo ha desayunado y cenado; nunca se debe administrar con el estómago vacío porque produce náuseas, inestabilidad, tinnitus, mareos, etc. Segundo, siempre administramos complejo B y lo utilizamos para mejorar la detoxificación hepática y evitar también la proliferación exagerada de candidas con la consecuente aparición de prurito ano-genital. El complejo B lo administramos durante un tiempo mayor, casi de dos meses.

Pregunta: Tengo entendido que el conocido PAM ya no se fabrica, ¿qué vamos a hacer en los Servicios si no existe este medicamento?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

El problema del PAM es muy interesante por el hecho de que nuestro principal promotor, el Ministro de Sanidad que estuvo aquí en esta Sala en nuestra inauguración, ofreciéndonos su ayuda para las recomendaciones y conclusiones de este Congreso, una de ellas sería de que no se elimine el PAM del mercado venezolano. Nosotros hemos usado PAM en Venezuela, durante 25 años y quizás un poco más; tenemos experiencia al respecto y no se han publicado estas experiencias, quizás por nuestro desorden de constituir un pueblo subdesarrollado y por eso los Estados Unidos no tiene información de ningún país en la investigación con penicilina.

El PAM es más barato que la penicilina benzatínica y sin embargo, el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social prefiere comprar Benzatínica porque es más práctico el uso de la misma que el uso del PAM, porque en Estados Unidos se usa una sola inyección para el tratamiento de un chancro y dos inyecciones para el tratamiento de un secundarismo sífilítico, eso es mucho más barato según ellos que seguir comprando PAM.

Pregunta: ¿Cómo actúa el complejo B. sobre la Cándida?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

No sabemos. Hay un trabajo publicado hace muchos años, alrededor de 25 años, en el que se trata de explicar la acción del Complejo B. sobre la Cándida que habita el tractus gastrointestinal. ¿Cuál sera el mecanismo para frenar su hipercrecimiento, su sobredesarrollo? Si nosotros con un potentísimo antibiótico eliminamos una serie de micro-organismo del tracto gastrointestinal, por ejemplo como es la doxiciclina, pues toda una serie de gérmenes crecen, incluyendo la Cándida albicans que normalmente habita allí y el Complejo B. las limita, en realidad no se sabe a fondo su modo de actuar.

Pregunta: ¿Cuál es el grado de credibilidad del F.T.A. practicado en nuestro país?

DR. RAFAEL MEDINA:

Me permitiré responder respecto a las labores que rinde el laboratorio del Instituto Nacional de Venereología, en donde se practica en forma rutinaria la reacción de Inmunofluorescencia absorción. Concedemos créditos a sus resultados y la base de ello es que desde hace mucho tiempo se mantiene la norma de revisar frecuentemente la calidad del material empleado, específicamente la calidad del antígeno y se utilizan patrones de sueros no reactivos y de débil y fuerte reactividad. También, porque desde hace varios años existe el convenio con el Laboratorio de Inmunología de París, que dirige el Dr. A. Fribourg-Blanc, de remitirle, en el transcurso del año varios lotes de sueros, que incluyen muestras serológicas de pacientes en estudio bien conocidos, por lúes, pián o pinta y otros, para esclarecer diagnóstico y comparar el resultado obtenido allá, con el nuestro. El personal que desempeña estas labores se encuentra satisfecho y siente gran estímulo al saber que se mantienen resultados de alta coincidencia.

DR. RONALD SANT'JOHN:

Me voy a permitir hacer un comentario sobre la reacción de F.T.A. Nosotros tenemos gran preocupación en la reproductibilidad y la concurrencia que tiene este tipo de reacción en las actividades que prestan los laboratorios de atención general de los Servicios Sanitarios de los Estados Unidos. Efectuamos pruebas remitiendo muestras en forma ciega a los laboratorios encargados de practicar el F.T.A. y luego evaluamos los resultados. Esto es una práctica corriente. En los sueros completamente negativos y en los que son de alta reactividad, los resultados son muy satisfactorios y la respuesta correcta alcanza el 88 al 90%. En contraste, los sueros de baja reactividad o que denominamos borderline, los resultados son deficitarios, con errores de un poco más del 50% y por eso, muchas veces no nos satisface el F.T.A. De allí que estamos tratando de reemplazar la reacción de Inmunofluorescencia por la reacción de micro/hemaglutinación que es mucho más fácil de practicar y también de controlar.

Pregunta: ¿Es posible diferenciar una treponematosi de otra con la prueba de F.T.A. absorción?

DR. RAFAEL MEDINA:

No es posible. Hasta el momento actual, desde el punto de vista serológico no se ha encontrado ninguna reacción que permita diferenciar las infecciones por *Treponema pallidum*, *pertenue* o *carateum*.

Pregunta: ¿Cómo se administra la penicilina benzatínica, dosis y por cuánto tiempo?

DR. RAFAEL MEDINA:

Los esquemas terapéuticos actuales, recomendados por la O.M.S. y la Oficina Sanitaria Panamericana son los siguientes: a) para la sífilis adquirida, menor de un año, no importa el cuadro clínico: una sola inyección de 2.400.000 u.; b) para sífilis latente mayor de un año: 3 inyecciones de 2.400.000 u. administrada a intervalo de 7 días, 7.200.000 u. en total; c) para sífilis tardía sintomática: 4 inyecciones de 2.400.000 u. cada una administrada con intervalo de 7 días, 9.600.000 u. en total.

Pregunta: ¿Cuál es la razón por la cual no se aumenta la dosis de tratamiento para la sífilis?

DR. RAFAEL MEDINA:

Esto ha sido muy bien estudiado. Se han hecho pruebas en humanos y también en animales, específicamente en el conejo, que es el prototipo para la infección experimental con *Treponema pallidum* y se ha encontrado, según los investigadores, que después de cierto nivel, la cantidad de penicilina administrada no rinde ningún beneficio, me refiero a la sífilis superior a los dos años de evolución. De este modo estiman que hay esquemas mínimos de real utilidad curativa y que si se sobrepasan no se logra nada. Esto ha sido demostrado en gran parte, por los trabajos realizados por el Profesor Collart, quien en muchos pacientes con sífilis mayor de 2 años y que han recibido cantidades por

encima de 25 6 30 millones de unidades de penicilina, ha podido demostrar treponemas, vivos y con acción patógena, a nivel ganglionar. Estos hallazgos han sido comprobados en diferentes países, el nuestro entre ellos. Naturalmente que siempre se mantiene la esperanza, el deseo de lograr alivios y aún de obtener curaciones aumentando las dosis de penicilina.

Pregunta: ¿Hay en Venezuela una evaluación exacta de la incidencia de las enfermedades venéreas?

DR. RAFAEL MEDINA:

En mi criterio, no disponemos de una evaluación exacta. Para tenerla ,es indispensable contar con una serie de recursos: locales y laboratorios apropiados que permitan efectuar el diagnóstico clínico y complementario de modo bastante preciso y con prontitud, personal médico y enfermeras con interés en sus labores y oportuna investigación de los contactos referidos. Lamentablemente disponemos en forma muy escasa de estos recursos. Se haya presente el Dr. Clenardo Solano, Médico Jefe del Departamento de Venereología y lo invito que haga algunos comentarios al respecto. Cuando se leen las cifras de incidencia publicadas en los balances anuales, encontramos que el número actual de inscripción por sífilis y blenorragia está casi a la misma altura de la de hace unos 4 a 5 años, a pesar de que ha crecido la población, han aumentado las facilidades de contraer estas enfermedades y tenemos miles y miles de visitantes procedentes de variados países, sin ningún control sanitario. En concreto, para responder la pregunta nuestra opinión es que no tenemos recursos para medir exactamente la incidencia de las enfermedades venéreas en nuestro país.

Pregunta: ¿Qué ventajas existen entre la Cefaloridina y la Eritromicina en el tratamiento de la mujer embarazada?

DRA. ESTHER DE SCHMIDMAJER:

La Eritromicina se recomienda en los casos de alergia a la penicilina, como es conocido de ustedes. Se han encontrado casos de sensibilidad cruzada entre la penicilina y la Cefaloridina. La Cefaloridina se ha administrado en dosis de 2 grms. diarios por 10 días, con buenos resultados. Por nuestra parte nos seguimos por las pautas dictadas por la Organización Mundial de la Salud y administramos Eritromicina de preferencia.

Pregunta: ¿Qué ha sucedido con la reacción F.T.A./Igm. para el diagnóstico de la sífilis congénita?

DRA. ESTHER DE SCHMIDMAJER:

En Venezuela no estamos aún en condiciones de efectuar esta prueba.

Pregunta: ¿Qué experiencia tenemos sobre el tratamiento con Gentalin?

DR. RAFAEL MEDINA:

En nuestro Servicio, hemos tratado algunos pacientes blenorragicos con Gentalin, pero esperamos disponer de un número suficiente para poder evaluarlo efectivamente.

DR. LOPEZ PARRA:

Los aminoglucósidos tienen acción sobre las Neisserias. La dificultad para su aplicación masiva es su alto costo.

DR. RONALD SANT'JOHN:

Voy a hacer dos pequeños comentarios sobre el uso de la Gentamicina en gonorrea. Existen ya varios estudios que han demostrado que la Gentamicina es eficaz en el tratamiento de la blenorragia y también de gran acción en procesos infecciosos por bacterias Gram negativas. Nosotros creemos que esta droga no debemos utilizarla actualmente en la gonorrea sino reservarla para el tratamiento de infecciones más graves. Hay otros medicamentos de menor costo que la gentamicina, y de gran acción terapéutica. Respecto a la prueba de F.T.A./Igm. por nuestra parte hemos abandonado esta reacción. Parece que el Igm. del recién nacido es dirigido al IgG. de la madre que ha cruzado la placenta en forma pasiva, es así que no consideramos el FTA/Igm. como una prueba precoz para el diagnóstico de la sífilis congénita.

DRA. ESTHER DE SCHMIDMAJER:

Deseo complementar los comentarios del Dr. Sant'John, respecto, a que ya hemos tenido referencia de que hay casos de falsa positividad con el FTA./Igm. y también que es una prueba cuya reactividad no permite efectuar un diagnóstico precoz de la sífilis congénita.

Pregunta: ¿Existen pautas diferentes en Caracas y en el interior del país?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

No, las pautas del Ministerio de Sanidad son las mismas para todo el país.

Pregunta: ¿Los preservativos y las píldoras anticonceptivas han aumentado o tienen relación con la incidencia de las enfermedades transmitidas sexualmente en Venezuela?

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

Según las observaciones hechas en el exterior y también las nuestras, ha ayudado en forma muy manifiesta a la disminución, en la incidencia de la gonorrea en los varones; y en lo relativo a la píldora anticonceptiva, que ha liberado a muchas mujeres en esta época de grandes cambios sociales, ha contribuido al aumento en el número de las enfermedades venéreas en general.

Quiero hacer un comentario a la Eritromicina y su empleo durante el embarazo. La Eritromicina tiene una molécula gigante y no atraviesa la placenta, por eso si aplicamos el tratamiento de la embarazada sifilítica después del 40 ó 5° mes del embarazo, estamos tratando solamente a la madre. Si la madre es alérgica a la penicilina la única droga que sí atraviesa la placenta en esta época del embarazo es la Cefaloridina, la cual debe ser usada en dosis de ,un gramo diario durante 20 días consecutivos.

Secretaria: En vista de que ha terminado el tiempo y quedan todavía algunas preguntas sin contestar, vamos sin embargo a oír un comentario del

Dr. Solano, quien se encuentra al frente de la Dirección del Departamento de Venereología.

DR. C. SOLANO:

Tradicionalmente el Ministerio de Sanidad, a través de los Servicios Antivenéreos, ha tratado los casos de sífilis con penicilina G. en aceite con monoestearato de aluminio (PAM). Lamentablemente hemos sido notificados que los laboratorios que fabrican este antibiótico suspenderán su procesamiento. Así pues, estamos obligados a utilizar otro tipo de penicilina, posiblemente el benzatcil. He oído referencias en la actual mesa redonda de que algunos países utilizan una sola inyección de penicilina benzatínica para la sífilis primaria y secundaria, pero que en otros emplean dos inyecciones o aún tres, con intervalo de una semana. Parece que no existe un criterio uniforme a nivel mundial y deseo aprovechar esta oportunidad para obtener alguna orientación para cuando llegue el momento de emplear la penicilina benzatínica.

DR. RAFAEL MEDINA:

Ha terminado la Mesa Redonda sobre Enfermedades de Transmisión Sexual y damos las gracias a todos los asistentes por la cordialidad que han tenido en colaborar en su desarrollo.

MESA REDONDA**III. INVESTIGACION LEPROLOGICA**

PRESIDENTE HONORARIO: DR. MARTIN VEGAS
COORDINADOR: DR. JACINTO CONVIT
SECRETARIO: DR. JORGE ALVARADO

PARTICIPANTES

Dra. N. Aranzazu
Sra. M. Pinardi

Dra. M. Ulrich

Dr. Jacinto Convit

Dra. N. González
Dr. H. Monzón

Trabajos presentados:

Transmisión Experimental de la Lepra.
Lepra natural y experimental del
Armadillo.

Avances en Inmunología de Lepra y otras
enfermedades provocadas por parásitos
intracelulares.

Desarrollo de una vacuna preventiva
contra la Lepra.

Aspectos genéticos en la Lepra.

Aplicabilidad de una vacuna contra la
Lepra.

TRANSMISION EXPERIMENTAL DE LA LEPPRA

Dra. Nacarid Aranzazu

En la transmisión experimental de la lepra en los animales de laboratorio, a fin de desarrollar un buen modelo para el estudio de la enfermedad, así como también para la producción de *Micobacterium leprae* en cantidades adecuadas, un paso realmente de avance fue la publicación en 1971 de la Dra. Storrs, al proponer el *D. novencinctus* como modelo para la lepra y otras investigaciones biomédicas, en base a que este animal tiene una vida media entre 12 y 15 años, a su baja temperatura corporal y al hecho de que al reproducirse se obtienen cuádruples monocigóticos, hecho muy interesante para la realización de estudios genéticos en relación con la lepra y otras enfermedades.

En Venezuela, nuestro grupo trabajando en el Instituto Nacional de Dermatología, desde 1972 ha inoculado un armadillo autóctono de los llanos

Sur-Occidentales de Venezuela y Colombia, el *D. sabanicola*, clasificado por E. Mondolfi como una nueva especie basándose en el número de sus bandas y en otras peculiaridades.

El *D. sabanicola* es un animal pequeño, que pesa de 1 a 1.5 kg. Comparado con el *D. novencinctus* y el *D. hybridus*, es mucho más manejable como animal de laboratorio.

En el Instituto Nacional de Dermatología hemos trabajado a partir de 1972 con 151 *sabanícolas*, de los cuales 82 fueron inoculados con material proveniente de lepra humana y 69 inoculados con material proveniente de otro armadillo previamente infectado. Las vías de inoculación usadas hasta 1976 fueron la vía intradérmica más la vía intravenosa. Desde principios de 1977 hemos inoculado 15 animales conjuntamente por vía intracardíaca y por vía intradérmica.

Hasta ahora no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a porcentaje de animales infectados, de acuerdo a la vía de inoculación usada.

En 2 experimentos hemos usado la vía intraperitoneal en conjunto con la intracardíaca. La vía nasal la usamos en un experimento con 12 animales y a los 4 años no encontramos ningún signo de infección en ellos.

En nuestra experiencia no tenemos tampoco evidencias de un mayor índice de infección según que el origen del inóculo sea humano o animal. Sin embargo, por normas de la Organización Mundial de la Salud, sólo realizamos un primer pase en nuestros animales y no podemos asegurar si en pases sucesivos esta relación cambie.

Desde 1972 hasta esta fecha, hemos obtenido 2 tipos de respuesta en los 151 armadillos inoculados. 16 han presentado enfermedad sistémica, 14 han desarrollado nódulos crónicos con tendencia a desaparecer en 1 6 2 años y el resto de los armadillos han permanecido sanos.

El lapso entre la inoculación y la aparición de los primeros signos de enfermedad es variable pero por lo general es de 9 meses a 1 año.

La forma sistémica de la lepra experimental del armadillo comienza, por lo general, a evidenciarse con lesiones nodulares en el sitio del inóculo. En el abdomen, en la vía intradérmica y en muchos casos de inoculación intravenosa en zonas adyacentes a la vena safena interna.

Estas lesiones nodulares son de localización dermohipodérmica y tienen un diámetro de uno o varios centímetros.

En la evolución de la enfermedad sistémica se observa en el animal un progresivo ataque del estado general y el animal muere debido a la enfermedad.

Las lesiones de la piel están formadas por un granuloma macrófágico muy vacuolado con grandes cantidades de bacilos intracelulares.

En estudios al microscopio electrónico realizados en colaboración con el Dr. Nishura, es posible observar muchos bacilos en el citoplasma de los macrófagos.

En el hígado, dependiendo del compromiso, hay en ciertas áreas acumulación de macrófagos con gran número de bacilos en su interior. Si el compromiso es mayor hay desaparición de la estructura hepática debido a la infiltración difusa de células macrofágicas con grandes cantidades de bacilos en el interior de estos macrófagos.

El hapatocito es invadido por el bacilo lo que lo diferencia de la infiltración hepática en la lepra humana. Este hecho ha sido comprobado al microscopio electrónico.

En el bazo, el compromiso puede también ser variable. En casos avanzados, la estructura folicular se pierde y el parénquima es sustituido por un granuloma macrofágico con gran cantidad de bacilos en su interior. En otros casos el daño puede ser menos intenso.

Las suprarrenales pueden estar comprometidas así como también los testículos pero con preservación de los túbulos y del tejido intersticial. Los nervios periféricos muestran gran cantidad de bacilos intracelulares en el epineuro y en el endoneuro.

En los pulmones hay grandes áreas de granuloma macrofágico con bacilos intracelulares. Este granuloma llega a producir obliteración de los alvéolos. Los ganglios linfáticos son atacados de acuerdo al grado de la enfermedad y este ataque puede ser masivo o focal. Puede ser atacada la médula ósea y puede haber daño del glomérulo renal. El ojo puede ser atacado y hemos encontrado bacilos en el cuerpo ciliar.

En el sistema nervioso central se han visto bacilos aislados en la corteza y en las meninges e incluso se ha visto formación de granuloma en ellas.

Las lesiones no sistémicas en el *sabanícola*, están representadas por los nódulos, los cuales aparecen más o menos 18 meses después de la inoculación. El tamaño de ellos es de 8 a 10 mm y permanecen estacionarios o regresan parcialmente. El estudio histopatológico de estos nódulos mostró áreas necróticas rodeada por una infiltración epitelioides y de células linfoides. También hemos encontrado un granuloma de células epitelioides sin presencia de bacilos en su interior e infiltración por células linfoides.

Pensamos que estos son varios aspectos de la evolución de una misma lesión y las áreas necróticas son sustituidas a la larga por el granuloma tipo tuberculoide.

El hecho de que nuestro *sabanícola* presente dos tipos de respuestas, una infección sistémica y lesiones nodulares con estructura tuberculoide sin bacilos, aumenta el interés de esta especie como modelo para estudio de la lepra y no sólo como fuente de bacilos. Es por esto que es urgente abocarse a resolver el problema de su reproducción en cautiverio.

LEPRA NATURAL

SRA. M. PINARDI

Hasta 1974 el hombre había sido el único huésped natural comprobado del *Mycobacterium leprae*. Se habían descrito otras micobacteriosis similares a la lepra en Indonesia en búfalos de agua en 1934 y en Bolivia en sapos, en 1954, pero las micobacterias de estas lesiones nunca fueron clasificadas con respecto a sus características biológicas y bacteriológicas.

En octubre de 1974 Walsh y colaboradores trabajando en el Gulf South Research Institute en Nueva Iberia, Louisiana, detectaron una enfermedad similar a lepra lepromatosa en un armadillo que había sido capturado poco antes en la Isla de Weeks, estado de Louisiana. En 1975 estos mismos investigadores presentaron un informe sobre los primeros 7 armadillos en los cuales se había diagnosticado lepra natural. Aparentemente el armadillo había resuelto el problema de la transmisión de la lepra a otro huésped fuera del hombre muchos años atrás y sin intervención humana.

En 1977 el grupo de Walsh, Storrs, Meyers y Binford publican varios trabajos analizando detalladamente la lepra natural encontrada en 50 armadillos de los cuales 49 eran originarios del estado de Louisiana y uno de Tejas.

Posteriormente, Anderson en 1978 describió las lesiones encontradas en un armadillo en el Zoológico de San Diego; este armadillo había sido capturado en el estado de Tejas. Ese mismo año, Smith hizo una investigación independiente en 20 armadillos capturados en la zona sur del estado de Louisiana, encontrando 2 armadillos infectados con la misma enfermedad.

Estos dos trabajos fueron muy importantes y oportunos, ya que vinieron a confirmar los hallazgos anteriores en manos de dos investigadores totalmente no relacionados con el grupo anterior. El hallazgo de los armadillos infectados había suscitado grandes controversias y acusaciones entre diversos grupos de leprólogos, quienes no querían aceptar la posibilidad de la enfermedad natural.

Entre los trabajos del grupo de Walsh y la investigación posterior de Smith, se llegó a la conclusión que había una prevalencia del 10% de la enfermedad en los armadillos de Louisiana.

Los estudios histopatológicos de las lesiones de estos animales demostraron BAAR en los histiocitos, células reticulo-endoteliales del hígado y bazo, células del epitelio de los alveólos pulmonares, células vasculares endoteliales y células de Schwan. En algunos tejidos los macrófagos estaban llenos de BAAR con numerosos globi. No se observaron células epitelioides o células gigantes en estas lesiones.

La serie de fotografías que mostraré a continuación fueron tomadas de las lesiones de un armadillo con lepra natural encontrado en el estado de Louisiana:

- 1) Lesión con bacilos.
- 2) Reacción gigante celular en bazo con bacilos.
- 3) Nervio ciático con globi.
- 4) Hígado, hepatocitos y macrófagos invadidos por *M. leprae*.
- 5) Pulmón, bacilos en los septos interalveolares e interfoliculares.
- 6) Glomérulo renal con pequeños grupos de bacilos.
- 7) Túbulo renal.
- 8) Ganglio linfático, infiltración macrofágica casi haciendo desaparecer los folículos linfoides.
- 9) Bazo, con invasión del parénquima.
- 10) Bazo, aumento mayor.

Se observó un amplio rango de gravedad y diseminación de las lesiones, algunos animales tenían una que otra lesión, otros una diseminación amplia. Al comparar las lesiones de lepra natural con las que se producen en la lepra experimental se vio que la diseminación de las lesiones es bastante parecida.

En fotografías tomadas con el M.E. se observa que los bacilos de la lepra experimental y lepra natural son muy parecidos. Las características de las bandas así como la existencia de estructura espumosa permitió a Nishiura, en el IND, identificar a la dos bacterias como iguales.

A partir de las lesiones estudiadas no se puede determinar la forma de infección en estos armadillos, ya que no hay evidencia que demuestre cuáles han sido las lesiones primarias en estos animales.

Las micobacterias encontradas en estas lesiones fueron estudiadas por los métodos disponibles en la actualidad para identificar el *Mycobacterium leprae*, o sea, cultivos en medios para micobacterias, en los cuales el *M. leprae* no crece; extracción con piridina de la capacidad para teñirse con coloraciones ácido-resistentes, en la cual el *M. leprae* es la única micobacteria que sufre este efecto y actividad de DOPA-oxiadasa, que es positiva en el *M. leprae*. En todas estas pruebas las micobacterias aisladas de las lesiones de lepra natural se comportó en la misma forma que el *M. leprae* aislado de lesiones humanas.

Finalmente, la prueba más generalmente aceptada como método de identificación del *M. leprae*, que consiste en utilizar las bacterias para preparar un antígeno de lepromina y luego inyectar este antígeno en enfermos lepromatosos y tuberculoides, se realizó con estas bacterias en cuatro centros de estudio de la lepra en diferentes partes del mundo. Esta Tabla está tomada de un trabajo de Walsh y colaboradores y nos muestra que en todos los casos el antígeno preparado con las micobacterias de lepra natural se comportó en la misma forma que el preparado con micobacterias de lepra humana.

El armadillo no es un animal originario de los Estados Unidos; se piensa que ingresó al país alrededor de 1930, migrando desde México. En México el problema de la lepra natural en armadillos se ha estudiado sólo muy super-

ficialmente, pero hay muchos proyectos al respecto y será muy interesante ver si se encuentran armadillos infectados y en qué zonas del país.

Los estudios realizados en diversos países de Latino América buscando lepra natural en armadillos autóctonos no han dado ningún caso hasta el momento. En Brasil, Paraguay, Colombia y Argentina hay grupos de investigadores interesados en este problema y esperamos que sus esfuerzos se mantengan hasta aclarar si existe o no lepra natural en esos países.

En Venezuela también hemos buscado esta enfermedad en las distintas variedades de nuestros armadillos, sin éxito. Sin embargo no olvidemos que hay una antigua creencia entre la gente de los llanos de Venezuela de que "quien come cachicamo le da lepra ..." Estimularemos esta creencia con el

objeto de preservar nuestros animales de experimentación y seguiremos con nuestros intentos de determinar si existe lepra natural en nuestro país.

AVANCES RECIENTES EN LA INMUNOLOGIA DE LA LEPRO Y OTRAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR MICROORGANISMOS INTRACELULARES

DRA. M. ULRICH

Uno de los conceptos más claros y valiosos derivado de los estudios clínicos, histopatológicos e inmunológicos de la lepra ha sido el concepto de un espectro de manifestaciones clínicas, condicionado por la respuesta inmunológica. Este espectro refleja diferencias individuales en la capacidad del huésped para montar una respuesta inmunológica eficaz frente a *Mycobacterium leprae*. Estudios inmunológico-epidemiológicos sugieren que un 75% de la población general posee una resistencia total frente a la infección. Análisis de sus reacciones inmunes demuestra que aquellos que han tenido un contacto significativo con la enfermedad probablemente desarrollan una infección subclínica con cierta reproducción del bacilo de Hansen, pero esta infección no prospera ni produce lesiones de ninguna clase. Otro 20% de la población tiene una capacidad limitada de defenderse frente a *M. leprae*: al infectarse, estas personas desarrollan la enfermedad pero en sus formas relativamente benignas. Y queda un 5% de la población que no es capaz de manifestar una resistencia apreciable frente a la multiplicación del bacilo; al infectarse desarrollan la forma lepromatosa de la lepra y es principalmente ese grupo que mantiene la cadena epidemiológica de la enfermedad.

Las características de las formas polares de la lepra son conocidas por todos. La forma tuberculoide se caracteriza por la presencia de una o pocas lesiones; el estudio histopatológico revela un granuloma inmune, formado por células epitelioides, células gigantes y linfocitos; los bacilos son muy escasos. Pruebas de inmunidad celular demuestran reacciones linfocitarias positivas frente a *M. leprae*, tanto en reacciones in vitro -transformación linfocitaria-

como **in vivo** p.e. reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada frente al microorganismo.

En el otro extremo del espectro se encuentra la lepra lepromatosa, caracterizada por múltiples lesiones que contienen incontables microorganismos dentro de un granuloma anérgico formado por macrófagos no diferenciados. Las reacciones específicas de inmunidad celular son uniformemente negativas *in vitro* e *in vivo*.

Entre los dos extremos se presentan numerosos casos intermedios, conocidos como lepra dimorfa o *borderline*; estos casos demuestran un grado variable de resistencia frente a la reproducción del bacilo.

Posiblemente todas las enfermedades causadas por microorganismos intracelulares comparten esta característica de presentarse en un espectro de manifestaciones clínicas. Esta observación ha sido documentada en detalle en la leishmaniasis americana. Aquí también se observan formas clínicas de alta resistencia - una sola lesión, parásitos no muy abundantes y reacciones inmunológicas específicas positivas. El polo opuesto es caracterizado por numerosas lesiones, innumerables parásitos y reacciones inmunológicas negativas frente a **Leishmania**. También se observan formas intermedias crónicas pero con cierto grado de resistencia.

Las micosis profundas, la tuberculosis y algunas infecciones virales demuestran el mismo tipo de espectro. No es el momento de entrar en detalles, pero varias enfermedades no infecciosas, agrupadas como colagenosis, demuestran un fenómeno parecido - por ejemplo el lupus eritematoso.

El concepto de un espectro de manifestaciones clínicas frente a **M. leprae** en diferentes personas tiene un carácter fundamental de **especificidad inmunológica**. Las personas que sufren de la forma lepromatosa de lepra, con un "defecto inmunológico" frente a **M. leprae**, no sufren de una inmunodeficiencia generalizada. Excepto en casos muy avanzados, reaccionan de una manera perfectamente normal frente a otros microorganismos y antígenos de diversos tipos; no son más susceptibles que la población general a otras infecciones ni tumores ni otras manifestaciones de inmuno-deficiencia.

Además de la gran especificidad de la respuesta inmune frente al microorganismo, hay otro aspecto fundamental de esta respuesta en las enfermedades producidas por microorganismos intracelulares, que es lo siguiente: el mecanismo de resistencia depende básicamente de la interacción entre dos tipos de células, los macrófagos y los linfocitos. El macrófago, que sirve de albergue para el microorganismo, aparentemente tiene muy poca capacidad en su estado "normal" para controlar la multiplicación del germen. El linfocito carece totalmente de actividad directa contra **M. leprae**, pero por un mecanismo indirecto es capaz de activar el macrófago competente, de tal manera que el macrófago mata y digiere el microorganismo. Refiero a la expresión de una reacción inmune protectora; como veremos luego, las mismas dos líneas de células son necesarias para la inducción de la respuesta inmune primaria. Por lo tanto, un defecto en cualquiera de estas dos líneas celulares resultaría en una

respuesta defectuosa frente al germen. La respuesta de anticuerpos circulantes indudablemente tiene importancia en este sistema, pero como factor que modula el mecanismo mostrado aquí.

Quizás se podrían plantear tres preguntas básicas en el análisis de la respuesta inmune en la lepra: 1) ¿Cuáles son los factores que determinan la respuesta inmunológica de cada persona frente a la infección? 2) ¿Cuáles son los mecanismos inmunes que se reflejan en resistencia o susceptibilidad? 3) ¿Se puede modificar una tendencia hacia la resistencia o la susceptibilidad por inmuno-manipulación?

Al considerar la inmuno-epidemiología de cualquier enfermedad, hay que tomar en cuenta: 1) Las características del microorganismo, 2) Las características del huésped, y 3) Factores externos o ambientales que modifican la interrelación parásito-huésped.

En lepra, no hay ninguna evidencia que sugiere la existencia de diferentes cepas de **M. leprae**, algunas asociadas con la forma tuberculoide o resistente y algunas con la forma lepromatosa. Es difícil creer que un microorganismo presente durante tantos siglos y en números tan grandes en los tejidos de millones de pacientes no haya sufrido mutaciones; por lo tanto se supone que existen cepas diferentes y hay cierta evidencia que lo demuestra, pero no ha sido demostrada ninguna relación con una u otra forma de la enfermedad. En la leishmaniasis, sí hay cierta evidencia que algunas especies son más capaces de producir la forma difusa, anérgica, que otras.

La Dra. González va a analizar el papel de los factores genéticos en la susceptibilidad a la lepra. Hay otras características algo transitorias del huésped que no dependen de su maquinaria genética y que pueden influir en el desarrollo de la respuesta inmune-p.e. estado de nutrición, embarazo, infecciones concomitantes- que pueden modificar la respuesta en una persona perfectamente equipada genéticamente para responder a un estímulo.

Además existen una serie de factores externos o ambientales que influyen en el desarrollo de la respuesta inmunológica frente a **M. leprae**. 1) Contacto con la enfermedad es el sine qua non de infección; un contacto íntimo y masivo podría ser factor en el desarrollo de un estado de "tolerancia inmunológica" en el individuo, 2) Contacto con otras micobacterias, incluyendo el BCG, y otros microorganismos puede modificar la respuesta posterior a **M. leprae**. Este contacto en algunas circunstancias aumenta la resistencia; en otras la disminuye, 3) Vía de contagio. Esta es pura especulación, pero me parece

posible que podría ser un factor de importancia en el desarrollo de una respuesta inmunológica adecuada. Es bien conocido que una de las maneras de producir anergia o tolerancia en animales es suministrar el antígeno por vía oral; en cambio un contacto a través de la piel favorece las reacciones de hipersensibilidad cutánea y otras manifestaciones de inmunidad celular. Incluso es un problema bien conocido por los dermatólogos, que se presenta en el humano frente a medicamentos de diversos tipos. Si las secreciones nasales son una fuente de gran importancia en la dispersión de **M. leprae**, no requiere

mucha imaginación pensar en un mecanismo de contagio oral importante, que podría influir posteriormente en el desarrollo de una respuesta inmune normal, 4)

Finalmente, todos reconocen que la higiene personal, factores de hacinamiento, etc., influyen en el contagio de ésta y todas las enfermedades infecto-contagiosas.

La segunda pregunta que planteé refiere a los mecanismos inmunes que se reflejan en resistencia o susceptibilidad. Ya mencioné el mecanismo básico de defensa en la lepra, que es la interacción entre linfocitos sensibilizados y los macrófagos parasitados por el microorganismo. Además, creo que conviene hablar de la respuesta inicial frente al microorganismo, la base de la formación de una población de linfocitos sensibilizados capaces de actuar rápida y eficazmente. Nuevamente, las dos líneas de células, los linfocitos y los macrófagos, son necesarios para la respuesta primaria. El macrófago aparentemente orienta el antígeno o lo digiere parcialmente, de tal manera que ocurra un contacto adecuado con el linfocito apropiado. Tanto la función del macrófago como la del linfocito dependen de factores genéticos expresados en sus membranas como receptores específicos. El contacto entre el antígeno procesado y el linfocito resulta en la multiplicación del linfocito, resultando en diversas subpoblaciones con la misma especificidad pero con diferentes funciones: 1) Linfocitos efectores por contacto directo o a través de linfoquinas, 2) Linfocitos auxiliares, 3) Linfocitos supresores y 4) Linfocitos de memoria.

Ahora bien, es fácil reconocer que en un proceso tan complejo, hay múltiples posibilidades de un defecto en el proceso que resultaría, en el caso de la lepra, en el desarrollo de la forma lepromatosa de la enfermedad. Podría ser un defecto genético, reflejado en la ausencia de los receptores específicos de los macrófagos o de los linfocitos o de los dos tipos de células. Podría ser un defecto enzimático en el macrófago, que no permitiría la digestión del *M. leprae* ni en esta etapa primaria ni posteriormente. Podría ser igualmente una producción desproporcionada de linfocitos auxiliares, resultando en una sobre-producción de anticuerpos circulantes que luego bloquearían el contacto linfocito-macrófago. Podría ser una sobre-producción de linfocitos supresores, que suprimirían una respuesta normal.

El tema de la regulación de la respuesta inmune es una de las áreas más activas en estudio en la inmunología básica actualmente. En la diapositiva no quiero sino mostrar en la forma más breve algunos de los factores que modulan la respuesta inmune. Incluyen células (linfocitos T, linfocitos B y macrófagos) y factores humorales (complejos inmunes, proteína C-reactiva, etc.).

Ahora bien, con respecto a la lepra y especialmente la lepra lepromatosa, la información disponible que refiere a la posible naturaleza del defecto inmunológico es muy poco. En parte estos factores son difíciles de estudiar en el hombre por grandes limitaciones experimentales; en parte los antígenos específicos de *M. leprae* responsables para la reacción protectora son totalmente desconocidos; realmente la base inmunológica de resistencia no ha sido bien definida en ninguna enfermedad infecciosa ni en las enfermedades del colágeno ni en cáncer todavía con absoluta certeza. De todas maneras, parece ser

que el macrófago posee la maquinaria enzimática para digerir *M. leprae*, si es, estimulado adecuadamente; esta observación fue demostrada por el Dr. Convit hace varios años. También los estudios recientes del Dr. Convit sugieren indirectamente que el sistema de receptores específicos está presente y puede funcionar después de una estimulación adecuada. La cuestión de los linfocitos T supresores ha sido estudiada por dos grupos, uno del Dr. Barry Bloom en Nueva York y uno de la Dra. Indira Nath en la India, con resultados contradictorios; el Dr. Bloom encuentra un nivel alto de células supresores en la lepra lepromatosa, por un método indirecto; la Dra. Nath emplea tres métodos y no ha encontrado diferencias significativas en el número de células supresoras entre pacientes lepromatosos tuberculoides en dos sistemas; en el otro encontró más células supresoras en la L. T. Un posible papel supresor de inmunocomplejos no ha sido demostrado claramente, aunque desde hace años se reconocen los altos títulos de anticuerpos antimicobacterianos en la lepra lepromatosa.

Quiero finalizar con la tercera pregunta planteada al principio: ¿Se puede modificar la tendencia hacia resistencia o susceptibilidad por inmunomanipulación?

La diapositiva plantea dos posibilidades para explicar en términos muy generales la naturaleza del defecto inmunológico en la lepra.

- 1) El defecto es intrínseco, genético e irreparable.
- 2) El defecto es consecuencia de un trastorno de inmuno-regulación y reparable.

El éxito que el Dr. Convit ha logrado en modificar la condición prelepromatosa sugiere que la segunda alternativa se acerque más a la realidad. Definir los mecanismos básicos en el individuo incapaz de protegerse de la infección y los cambios logrados por la inmuno-estimulación representan grandes oportunidades para la investigación inmunológica futura.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA INMUNO-REGULACION

1. Células

A. Linfocitos T

Necesarios para la respuesta primaria (algunos antígenos); efectores, auxiliares y supresores; modulan respuestas celulares y humorales.

B. Linfocitos B

C. Macrófagos

Necesarios para la respuesta primaria; efectos supresores no específicos en algunos sistemas.

2. Factores humorales

A. Anticuerpos y/o inmuno-complejos

B. Proteína C-reactiva, factor reumatoideo, etc.

ASPECTOS GENETICOS EN LA LEPRO

DRA. NIEVES M. GONZALEZ

El sistema HLA, el mayor complejo de histocompatibilidad en el hombre, codifica algunos determinantes que están presentes en la superficie de todas las células nucleadas. Unos están presentes sólo en las células y otros en el suero.

Se distinguen 4 loci: A, B, C y D, situados en el cromosoma 6, con un gran número de alelos cada uno. Solamente un alelo de cada locus puede estar presente en cada cromosoma. Se presentan en grupos de 2, llamados haplotipos.

Los productos del locus D están presentes en los linfocitos B y monocitos, es probable que estén estrechamente relacionados con los genes Ir (respuesta inmune). Los determinantes HLA-D fueron originalmente definidos por el cultivo mixto de linfocitos (MLC). Actualmente se pueden reconocer por aerología y se le denomina locus DR. Los productos HLA-D y HLA. DR también son productos de antígenos de histocompatibilidad y trasplantes, pero, química, biológica y funcionalmente diferentes de los loci A, B y C.

El sistema HLA es un sistema genético extremadamente polimorfo y existe una marcada diferencia en la frecuencia de los diferentes alelos entre diferentes grupos étnicos y áreas geográficas. La función biológica de los antígenos HLA es todavía incierta pero puede ser una cooperación entre el receptor helper y las células efectoras en la respuesta inmune.

Otro punto de gran interés es que se encuentran ciertas combinaciones de genes HLA en el mismo cromosoma, más frecuentes de lo esperado en las frecuencias genéticas normales. Este fenómeno: desequilibrio de unión, es probablemente ocasionado por la presencia de genes complementadores en la región HLA, genes que refuerzan sus funciones entre sí.

Los equivalentes del sistema HLA están presentes en todos los mamíferos hasta ahora estudiados; todas estas características anteriores le confieren un importante rol biológico y es muy posible que intervenga en la regulación de la respuesta inmune.

Cuando el sistema de la respuesta inmune no funciona correctamente (quizás bajo influencia de otros genes no-HLA) las enfermedades inmunopatogénicas pueden presentarse. Quizás sea ésta una de las formas de interpretar la relación del sistema HLA con enfermedades.

El sistema HLA también contiene información genética para los factores C₂ y C₄ del complemento y para los grupos sanguíneos Chido y Rodgers.

HLA y enfermedades

La asociación entre HLA y ciertas enfermedades ha sido muy estudiada entre individuos relacionados (familiares) e individuos no relacionados (estudios de población comparando casos y controles).

La mejor asociación conocida entre HLA y enfermedades humanas es la del alelo B-27 y la espondilitis anquilosante en el cual el riesgo relativo es de que 100 portadores del alelo B-27 son 100 veces más sensibles a contraer la enfermedad que esos que no portan el alelo. Otras asociaciones han sido encontradas en otras enfermedades reumáticas y es de mucho interés la asociación con ciertas enfermedades como la hiperplasia adrenal congénita indicando que la asociación HLA no siempre es ocasionada por un mecanismo inmunológico.

Factores genéticos en la lepra

El análisis de la genética de la lepra debe enfocarse bajo dos aspectos:

- 1º) Demostración de los elementos genéticos.
- 2º) La subsecuente explicación de cuáles factores están envueltos en la susceptibilidad a la enfermedad.

Varios grupos han estudiado la asociación entre HLA y lepra.

Un primer estudio fue hecho en Surinam (Sur América) por el Dr. J. van Rood. Se seleccionaron 16 familias bajo el siguiente criterio:

-2 hermanos afectados de lepra.

-2 hermanos sanos viviendo en el mismo ambiente. -Ambos padres.

Los pacientes fueron clasificados bajo criterios clínicos e histológicos de los 3 grupos conocidos de la lepra: tuberculoide (TT y TT/BT) borderline (BT, BB y BL) o lepromatosa (LI y LL).

Todos estos individuos fueron tipados para antígenos HLA-A, B y C. Los resultados fueron los siguientes:

-Los hermanos afectados con el mismo tipo de lepra presentaron un haplotipo parental más frecuente de lo esperado. Todos estos casos fueron de tipo tuberculoide (TT o TT/BT).

Estos hechos indican que la susceptibilidad a la lepra tuberculoide está controlada por genes unidos al sistema HLA.

-No se observó asociación particular con antígenos HLA-A, B y C.

Estos datos indican que la susceptibilidad a la lepra tuberculoide está unida al sistema HLA, pero no asociada con ningún antígeno HLA-A, B o C. El tipaje para los determinantes HLA-DR no fue posible en este primer estudio. Para confirmar la susceptibilidad unida al sistema HLA en la lepra tuberculoide en otra población, viviendo en otra área geográfica, se hizo un estudio en Wardha (India), seleccionando el mismo tipo de familias que se estudiaron en Surinam.

En este estudio se hizo el tipaje para antígenos HLA-A, B, C y DR, estos últimos antígenos de linfocitos B.

Un exceso de haplotipos idénticos se observó en hermanos afectados de lepra tuberculoide pero no en los pocos hermanos con lepra lepromatosa ni con los otros tipos de lepra. Esto confirma nuevamente que la susceptibilidad a la LT es controlada por genes unidos al sistema HLA, sin embargo, esta influencia no es detectada en la lepra lepromatosa.

No se observó diferencias de frecuencias de antígenos HLA-A, B y C entre niños afectados con lepra tuberculoide y lepra lepromatosa y los padres sanos. Sin embargo, ambos padres sanos y niños con LT mostraron una alta frecuencia de HLA-DRw2 (75%-90%), siendo la frecuencia en controles sanos en la población de 50%. La teoría de que el gen de predisposición a la lepra tuberculoide está ligado al DRw2 está basada en el análisis de la segregación del DRw2 en padres sanos heterocigotos para el DRw2. Los niños afectados con LT heredan el DRw2 más frecuente de lo esperado.

Finalmente los pacientes no relacionados que sufren LT fueron todos DRw2 positivos y sólo uno DRw2 negativo.

ANTIGENOS DR EN LEPRA TUBERCULOIDE

	<u>DRw2</u>		<u>DRw6</u>	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Pacientes	13	1	11	3
Controles	20	18	22	16
	P=01		P=001	

Estos datos pueden indicar que el gen que predispone a la LT esté unido al HLA-DRw2 y el gen que protege contra la LT esté unido al HLA-DRw6.

La distribución de los otros antígenos DR fue normal.

Las conclusiones que pueden desprenderse de este estudio son:

-La susceptibilidad a la LT está controlada por genes unidos al sistema HLA.

-Tales genes pueden estar situados en el sitio D del sistema HLA el cual se piensa que participa en la regulación de la respuesta inmune.

Por último, en las familias Wardha (India) el DRw2 parece ser el marcador genético para la susceptibilidad mientras el DRw6 puede ser el marcador para la resistencia.

Estos estudios son compatibles con una herencia recesiva. No se excluye que diferentes genes de susceptibilidad existan en diferentes poblaciones o que la complementación de dos genes unidos al sistema HLA situados más o

menos cerca en el mismo cromosoma en diferentes poblaciones confiere susceptibilidad.

La asociación al DRw2 es casi completa pero existe una excepción que indica que puede ser un gen muy cercano al DRw2 el que predispone a la LT. Que ese gen sea Ir es completamente especulativo en este momento, podría ser también un gen que controla la función de los monocitos o el acceso del *M. leprae* a los tejidos nerviosos. Todos estos datos tienen gran significación en la lepra tuberculoide. Sin embargo, no es imposible que la susceptibilidad a la, forma lepromatosa sea también influenciada por el sistema HLA, para aclarar esto, una gran cantidad de pacientes deben ser estudiados.

Recientemente el Dr. Convit y nuestro grupo estudió 1.200 personas sanas de áreas endémicas y no endémicas para la lepra, estudió la respuesta granulomatosa producida por la inyección de 6.4×10^7 *Mycobacterium leprae* muertos (CCB test) encontrando un 8.6% de personas **incompetentes**, es decir, no hicieron el clearance de los bacilos, encontrando un espectro de respuestas entre intermedias y polar. La observación de los diferentes tipos de respuesta granulomatosa en la población general, asociado a la variable capacidad de eliminar el bacilo, sugiere la pre-existencia de un defecto específico en algunos individuos, relacionado con la capacidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva al microorganismo.

La posibilidad de que esta población susceptible puede ser detectada a través de la evaluación de la respuesta granulomatosa al *M. leprae*, determina importantes implicaciones en el estudio de los factores genéticos relacionados con la susceptibilidad a la enfermedad.

El paso a seguir en nuestro trabajo es estudiar los marcadores genéticos de este grupo de personas incompetentes.

BASES CONCEPTUALES DE LA VACUNA CONTRA LA LEPROSIS

DR. JACINTO CONVIT

Durante la última década hemos desarrollado un programa de investigación orientado a clarificar algunas de las preguntas que surgen a la observación de las respuestas que el *M. leprae* y otras micobacterias desencadenan in vivo en enfermos de lepra a todo lo largo del espectro clínico-inmunopatológico.

Este programa produjo como resultado el desarrollo de un procedimiento de vacunación capaz de inducir profundas-modificaciones inmunológicas de carácter persistente en los individuos tratados.

El resultado de esta experiencia merece algunos comentarios e interpretaciones que son el motivo de esta charla.

En 1972 reportamos los resultados obtenidos analizando la respuesta que pacientes de lepra lepromatosa, enfermos Indeterminados y contactos Mitsuda negativo persistente, desarrollan a la inyección intradérmica de 1/10 cc de suspensión de **M. leprae** autoclavado a una concentración de 6.4×10^7 .

Los enfermos y contactos probados se mostraron incapacitados para eliminar los bacilos presentes en el sitio de la inyección, un mes después e inclusive varios meses después, en tanto que enfermos con lepra tuberculoide y contactos Mitsuda positivo desarrollaron un granuloma inmune típico con eliminación completa, en el mismo período de tiempo, de los bacilos inoculados.

El estudio estructural de ambos granulomas en sus diferentes etapas evolutivas, nos demostró que inicialmente los componentes celulares eran idénticos polimorfonucleares y macrófagos del peritelio y monocitos hemáticos y que es en etapas posteriores donde se observa una diferencia completa, estando ésta basada en la maduración del componente macrofágico en el granuloma inmune, en tanto que en el primero "anérgico" los macrófagos no presentaban proceso alguno de diferenciación.

Este defecto caracterizado en el enfermo lepromatoso por la falta de diferenciación macrofágica, la ausencia de células linfáticas y por la permanencia del **M. leprae**, se demostró era altamente específico, desde que esa forma de lepra desarrollaba un granuloma inmune frente a otra micobacteria, incluyendo al **Mycobacterium leprae murium** y al BCG. Esta forma de comportarse el granuloma mencionado, fue denominada test de competencia, siendo el componente de "incapacidad" el que expresa el defecto específico.

Este concepto probado de manera clara, contradecía numerosas publicaciones donde se consideraba, que en la lepra existía un defecto general de respuesta que englobaba varios antígenos, considerando que en un enfermo LL existía ausencia en células linfoides T en el área paracortical de ganglios linfáticos. Nuestras observaciones demostraron que el defecto era de carácter específico solamente frente al **M. leprae** teniendo en cuenta la diferencia de respuestas a las micobacterias, MLM y BCG, por ejemplo.

Posteriormente enfermos lepromatosos fueron inyectados por vía intradérmica con una mezcla de BCG y **M. leprae** muerto por calor. Biopsias hechas al mes demostraron la formación de un granuloma inmune en el sitio de la inyección y la eliminación de todas las micobacterias.

Teniendo en cuenta que en esta experiencia se utilizó una concentración de **M. leprae** igual a la usada en el test de competencia, el resultado observado era una demostración clara de que las dos micobacterias, **M. leprae** y BCG, habían sido digeridas, aunque estos pacientes estaban incapacitados para digerir al **M. leprae** solo. En esta etapa, el diseño experimental comprendió la observación del fenómeno local únicamente. Este experimento fue clave y nos orientó a utilizar la mezcla como vacuna. Fue necesario probarla inicialmente en humanos porque los modelos animales disponibles (pata de ratón y modelo del armadillo) son deficientes; el primero, porque el ratón es altamente resistente y el armadillo es profundamente susceptible dando una enfermedad con una historia natural completamente diferente a la humana.

De todas maneras el uso en humanos se hizo de forma muy cautelosa, utilizando un grupo de casos que por sus características sirviesen de su propio control durante el estudio y observación semanal, durante 5 años.

En 1979 reportamos las modificaciones inmunológicas inducidas en contactos Mitsuda negativos persistentes, en enfermos Indeterminados Mitsuda negativos y en enfermos lepromatosos bacteriológicamente negativos después de un largo tratamiento sulfónico; después de la inyección intradérmica de una mezcla de **M. leprae** autoclavado + BCG. Estas personas habían sido inoculadas con *M. leprae* y BCG usados separadamente, en varias ocasiones, sin producir manifestaciones clínicas e inmunológicas favorables.

Después de la inyección con la mezcla **M. leprae** + BCG, los contactos Mitsuda negativos y los pacientes Indeterminados Mitsuda negativos dieron respuestas inmunológicas favorables (respuestas positivas de Fernández y Mitsuda, el test de competencia se hizo positivo, el antígeno protéico soluble (SPA) positivo y el test de transformación linfocitaria (LTT) positivo con **M. leprae**).

Las transformaciones inmunológicas fueron menos dramáticas en enfermos lepromatosos, en la observación hecha dos años después de la vacunación. Observaciones recientes demostraron en la mayoría de ellos respuestas positivas al SPA lo que demostró modificaciones inmunológicas lentamente establecidas.

También se observaron modificaciones clínicas con aparición de pápulas cuya estructura recuerda las lesiones tuberculoides del niño, que regresaron en 3 6 4 meses. Posteriormente observamos repigmentación completa de las manchas hipocrómicas que tenían varios años de estar presentes. Las modificaciones clínicas e inmunológicas descritas por el hecho de permanecer varios años después de aplicada la vacunación, presentaban carácter permanente..

La observación de ese grupo de 16 pacientes durante cinco años, nos dio suficiente seguridad como consecuencia de haber observado cambios inmunológicos favorables, persistentes, y ausencia de complicaciones.

Recientemente hemos organizado el estudio de cerca de 100 pacientes en que incluimos enfermos Indeterminados que consideramos prelepromatosos, porque además de presentar respuestas inmunológicas "in vivo" e "in vitro" negativas, presentaban abundantes bacilos en sus lesiones y bacilos en sitios distantes de dichas lesiones. La vacunación con la mezcla de BCG y *M. 1.* que había sido purificado de lesiones experimentales de armadillo por el método de Draper (protocolo 2/79) produjo resultados tan evidentes como el grupo inicial. Observamos reacción eritematosa en las manchas hipocrómicas y la aparición del mismo tipo de lesiones papulosas semejantes a las pápulas de tipo tuberculoides -incipiente observadas en niños contactos, que reflejan posiblemente una respuesta altamente efectiva en los sitios donde estaban presentes bacilos.

Una serie de aspectos merecen comentarios adicionales.

Primero, la falta de reactividad inicial en enfermos potencialmente pre-lepromatosos, parece debido a un defecto de la presentación primaria del antígeno que virtualmente se reflejaba en una falta de una digestión adecuada por el macrófago.

La vacunación ha debido estimular la digestión primaria del *M. leprae* por el macrófago en una o en dos formas: en individuos tuberculino positivos, linfocitos sensibilizados reaccionaban frente al BCG, provocarían activación del macrófago y como resultado la digestión del **M. leprae**, produciendo los componentes inmunogénicos activos. En personas no sensibilizadas al BCG, es posible que una respuesta adecuada a ese antígeno sea un pre-requisito para que el macrófago sea activado suficientemente para producir la digestión del *M. leprae* y una respuesta inmune a este último microorganismo.

Estas consideraciones tienen como base dos observaciones: la reactividad al antígeno protéico soluble del **M. leprae** y la aparición de la erupción papulosa descrita previamente que aparecen a las tres semanas después de la vacunación en los individuos con una reacción positiva a la tuberculina; pero sólo aparecen a las 5 ó 6 semanas después de la vacunación en individuos previamente tuberculino negativos.

Los resultados sugieren que el defecto primario, puede originarse en el macrófago, que no es capaz de producir la digestión parcial u orientación del antígeno apropiado, que es un pre-requisito para iniciar la respuesta primaria en la inmunidad protectora. Sin embargo, existe la posibilidad de que la respuesta primaria del linfocito a ciertos antígenos está ausente o es suprimida rápidamente, y en este caso, una digestión secundaria inducida por el BCG puede descubrir otros antígenos que son los necesarios para inducir inmunidad protectora. Hasta que se disponga de información sobre el o los antígenos que inducen protección frente al **M. leprae**, estas preguntas quedarán sin respuestas.

El uso de la mezcla de **M. leprae** BCG como una vacuna contra la lepra, ha creado un nuevo modelo de vacunación distinto de las vacunas convencionales usadas contra las enfermedades infecciosas. Las vacunas convencionales están diseñadas para proteger una población virgen que es capaz de desarrollar respuestas inmunológicas normales frente al antígeno específico no patógeno. El sistema descrito arriba emplea dos microorganismos: a) el microorganismo específico muerto por el calor y b) un segundo microorganismo vivo, no patógeno, el BCG, que actúa como un activador del macrófago para corregir el defecto de presentación primaria del antígeno específico. Este tipo de vacuna se aplicará solamente a las personas susceptibles de desarrollar la enfermedad y que presentan el defecto descrito. En lepra, el estudio previo de la reactividad de la población frente al antígeno protéico soluble del **M. leprae**, permite con cierta precisión la identificación de la parte susceptible de dicha población.

Los estudios epidemiológicos realizados sugieren que la mayor parte de la población en las áreas endémicas han sido expuestas suficientemente a la infección para desarrollar respuesta primaria si ellos son capaces de reaccionar normalmente. La vacuna descrita por nosotros en realidad no es una vacuna preventiva en el sentido estricto, sino una vacuna curativa para ciertas formas de la enfermedad, para las formas sub-clínicas y para los prelepromatosos. Este sistema de vacunación revive el abandonado capítulo de la vacunoterapia.

Las modificaciones clínicas e inmunológicas observadas en los casos Indeterminados, sugiere que la vacunación ha producido no solamente la positivización de los parámetros inmunológicos seleccionados en el sentido de que podamos obtener un cambio a lepra borderline tuberculoide o tuberculoide, lo que hemos observado es la aparición de lesiones con las características de la tuberculoide incipiente del niño que regresa y desaparece en pocos meses. Parece no haber ninguna exageración de las respuestas in vivo o in vitro sugiriendo superposición de fenómeno de hipersensibilidad super-impuesta a lesiones quiescentes. El análisis de estas observaciones nos lleva a creer que los cambios inducidos por la vacuna producen en los pacientes una regresión a su normalidad inmunológica caracterizada por el desarrollo de una inmunidad protectora verdadera como la que presentan los individuos naturalmente resistentes.

Los principios descritos arriba quizás puedan ser aplicables a otras enfermedades causadas por parásitos intracelulares en las que la digestión primaria por los macrófagos puede ser un factor importante en el desarrollo de una respuesta inmune satisfactoria y un sistema similar de vacunación podría ser beneficioso en el desarrollo de una respuesta inmune satisfactoria.

Quizás uno de los factores responsables del éxito de la vacunación contra el **M. leprae** está relacionado al hecho de que ese microorganismo parece ser altamente resistente a la influencia del arsenal enzimático de los leucocitos polimorfonucleares, que son las primeras células que se acumulan en el sitio de la inyección.

Resultados preliminares sugieren que las Leishmaniasis, por ejemplo, son altamente frágiles y susceptibles a la rápida digestión por las enzimas de los leucocitos, un contacto efectivo con los macrófagos requiere aparentemente manipulaciones adicionales que permitan cumplir ese objetivo. Las circunstancias fortuitas de que lo esencial en los aspectos inmunogénicos del **M. leprae** resiste al autoclavado, puede ser quizás una característica única no aplicable a los protozoos e inclusive tampoco a todas las otras micobacterias.

En vista de los cambios inmunológicos bien definidos, observados en los pacientes Indeterminados pre-lepromatosos y contactos persistentemente negativos al Mitsuda, consideramos que el procedimiento de vacunación descrito será altamente efectivo cuando se aplique a las personas susceptibles en áreas endémicas de lepra.

APLICABILIDAD DE UNA VACUNA CONTRA LA LEPRO

DR. H. MONZON

La exposición anterior demostró que los dos escollos fundamentales en la obtención de una vacuna contra la lepra han sido superados en la teoría y en la práctica.

1. Existe un procedimiento perfectamente reproducible y suficientemente probado para obtener las bacterias requeridas. En este caso no a través de medios de cultivo, pero sí a través del armadillo cuya susceptibilidad lo transforma prácticamente en una masa de bacterias cuando desarrolla la afección en forma sistémica.

2. En la actualidad después de algunos esfuerzos se han desarrollado procedimientos de orden físico y se trabaja con buen pronóstico en procedimientos de orden inmunológico, que permitan obtener bacterias con un alto grado de limpieza y un buen porcentaje de recuperación, todo ello sin que las bacterias pierdan su calidad inmunogénica.

Por estas razones parece quedar abierto el camino para la utilización de una vacuna específica contra la lepra. Ante esta realidad surge la primera interrogante.

¿A quién vacunar?

Esta vacuna tendría dos aplicaciones fundamentales:

1. Protección de susceptibles.
2. Estimulación de casos indeterminados Mitsuda negativos.

Protección de susceptibles: A diferencia de cualquier otra vacuna, la de la lepra sólo sería utilizada en una cantidad relativamente pequeña de población, ella estaría indicada sólo en las personas que no tienen ningún grado de defensa contra esta afección. Por experiencia conocemos que en cualquier grupo de población aproximadamente el 72% es resistente a contraer la enfermedad, el resto 28% presenta diferente grado de susceptibilidad así:

72% resistentes naturales.

22% reactores lentos.

6% no reactores.

Bajo este concepto las máximas cifras de susceptibles a vacunar no iría más allá del 28%. Sin embargo, sabemos que muchos de estos susceptibles comprendidos dentro de los reactores lentos pueden haberse hecho resistentes por contacto con el *M. leprae* y/o por otras micobacterias, por lo cual disponemos de dos elementos que nos permiten detectar no ya la capacidad de respuesta del organismo sino además esta resistencia adquirida, ellos son:

1. Prueba de 48 horas.
2. CCB Test.

El antígeno de 48 horas nos permite detectar a los susceptibles que: a) carecen de resistencia y b) al grupo de personas que por no haber tenido contacto con la bacteria no ha desarrollado ningún tipo de resistencia.

En las pruebas de campo realizadas con este antígeno, donde se incluye inclusive a las personas menores de un año, los valores encontrados como población a proteger son de aproximadamente el 50%.

El CCB Test se utilizará solamente en casos especiales perfectamente seleccionados, ya que el hecho de precisar biopsiar la reacción producida lo limita como prueba de campo.

Estimulación de casos L.I.: La segunda alternativa de uso de esta vacuna estaría dirigida a estimular casos de L. Indeterminada Mitsuda negativo con bacteria en los nervios dérmicos, es decir casos potencialmente malignos. Pruebas realizadas en el Instituto han demostrado que por este procedimiento se logran cambios inmunológicos persistentes tanto con las pruebas In vivo: Test de 48 horas, Mitsuda y CCB Test, como pruebas In vitro: Test de Transf. linfocitaria. Estas modificaciones se acompañan en todas las ocasiones de modificaciones clínico-patológicos compatibles con casos tuberculoides, modificaciones éstas que se inician a la tercera semana y persisten durante el tiempo que tenemos de observación.

Areas de trabajo posibles:

Después de múltiples evaluaciones en el Instituto y en pequeñas muestras de población en los Estados Miranda y Carabobo, creemos que estamos en condiciones de iniciar experiencia en gran escala y para ello hemos seleccionado a los Estados Apure y Táchira. En general cualquier Estado que tenga las dos siguientes condiciones merece atención especial en relación con este programa.

1. Elevada prevalencia.
2. Un número importante de casos abiertos.

Metodología

Hemos igualmente elaborado un esquema de trabajo a desarrollar en cualquier área que comprende:

1. Evaluación clínico epidemiológica, a fin de ajustar la incidencia y la prevalencia.
2. Identificación de susceptibles: Prueba de 48 horas. CCB Test.
3. División del grupo de trabajo en dos sub-grupos, a vacunar y subgrupo testigo..
4. Vacunación del sub-grupo a proteger.

5. Evaluación de ambos sub-grupos por:

- a) Evaluación a corto plazo que se realizaría mediante la evaluación clínica de ambos grupos y la evaluación de los cambios inmunológicos detectados por el Test de 48 horas.
- b) Evaluación a largo plazo que estaría dado por la observación epidemiológica de la incidencia, especialmente la relativa al número de casos lepromatosos y la prevalencia.

Qué significación tendría una vacuna específica en el programa de control:

Es perfectamente conocido que los programas de lucha contra la lepra por los métodos tradicionales han logrado algunos resultados, pero ello ha ocurrido en un tiempo extraordinariamente largo. Por ser la lepra una afección crónica, la mejor arma utilizada hasta ahora, el tratamiento, no ha dado los resultados esperados. Es igualmente conocido que ninguna enfermedad infecto-contagiosa puede ser controlada en un tiempo relativamente corto, por medidas exclusivamente médicas. M. F. Lechat, Profesor de Epidemiología de la Universidad de Louvain, Miembro del Comité de Expertos de la O.M.S. y actual Presidente de la I.L.A., ha diseñado un modelo epidemiométrico que aunque teórico abre una expectativa en cuanto al impacto que tendría una medida de este tipo como complemento a los programas tradicionales. Utilizó para ello la información reunida durante 6 años en Polambakkan, India, manejando una serie de variables que le permitieron construir un modelo matemático. Posteriormente a través de un programa de computación midió el efecto que cada uno de los aspectos tradicionales del programa de control de lepra, tendría dentro de los resultados esperados y concluye con la siguiente afirmación: "las simulaciones indican que una vacuna tendría una notable eficacia. Por lo tanto existen bases objetivas que aseguran que las investigaciones microbiológicas que permitan perfeccionar dicha vacuna, tienen un carácter altamente prioritario".

Dificultades operacionales:

Finalmente hemos intentado revisar algunas de las dificultades que según nuestro criterio se nos presentarán en la fase operativa de nuestro programa. De acuerdo a las distintas etapas a cumplir las más importantes serían:

Etapas de Evaluación clínico epidemiológica: La presencia de casos subclínicos de tipo lepromatoso difuso que enmascararán la verdadera prevalencia y posteriormente elevarían nuestra incidencia. Este fenómeno no tan infrecuente aspiramos a disminuirlo a su mínima expresión, centralizando los exámenes clínicos. Igualmente pensamos que nuestro equipo a todos sus niveles, está suficientemente entrenado para tal fin. Es bueno señalar que con esta etapa se monta un verdadero sistema de vigilancia epidemiológica.

Etapas de detección de susceptibles: Se nos presentarán al igual que con cualquier otro antígeno la presencia de falsos positivos y falsos negativos, pero en nuestra muestra revisada hasta ahora ello no ha sido significativo.

Etapas de aplicación de la vacuna:

-Es indudable que al igual que con la aplicación del BCG como preven-

tivo contra la TBC en este caso se presentarán los problemas secundarios inherentes a esta vacuna.

-Igualmente esperamos la aparición de enfermos tuberculoides al igual que ha pasado en etapas de vacunación masiva con BCG en la Colonia Tovar.

DISCUSION DE LA MESA REDONDA

" INVESTIGACION LEPROLOGICA "

Pregunta: 1) ¿Cuáles modificaciones inmunológicas aparte del Mitsuda presentan los pacientes vacunados?

2) ¿Existen efectos desfavorables ocasionados por la vacuna?

DR. JACINTO CONVIT:

Además del Mitsuda, el cual después de la vacunación se hace fuertemente positivo, hemos practicado otras pruebas intradérmicas que es el Test de 48 horas, ésta la hemos desarrollado desde hace algún tiempo y da una respuesta de inmunidad celular de interpretación diferente a la positivización del Mitsuda. Después de la vacunación el Test de 48 horas también se hizo positivo.

Otras pruebas inmunológicas fueron las pruebas in vitro. Se practicó el Test de Transformación linfocitaria, el cual después de la vacunación se hizo positivo y permaneció positivo.

En cuanto a los efectos desfavorables fueron de carácter leve y se observaron en las personas que tenían una sensibilización tuberculínica previa a la vacunación y a las cuales se les aplicó una dosis de BCG mucho menor. Estas personas presentaron un malestar discreto que regresó en uno o dos días. También hemos observado una respuesta ganglionar que regresó en poco tiempo. Hemos considerado la respuesta ganglionar como una reacción beneficiosa porque pone en evidencia la participación de los ganglios que recibían las áreas de piel donde la inyección se había realizado.

Pregunta: ¿Cómo sería la respuesta de una vacuna ' i un enfermo lepromatoso?

DR. JACINTO CONVIT:

Esta pregunta es sumamente interesante. Los enfermos lepromatosos que nosotros hemos vacunado eran pacientes clínica y bacteriológicamente

inactivos y presentaban un Mitsuda; Test de 48 horas y pruebas in vitro de transformación linfocitaria negativos. Después de la vacunación el Test de 48 horas y la transformación linfocitaria permanecieron negativos pero el Mitsuda se hizo positivo evidenciándose con un nódulo grande. El estudio histológico de este nódulo demostró una estructura tuberculoide pero en la coloración de Fite Faraco encontramos bacilos. Era un granuloma tuberculoide que no lisaba bacilos.

Pensamos que se estaban originando reacciones cruzadas del tipo de respuesta que ha sido estudiado exhaustivamente. Por ejemplo, el Dr. Gohman estudió experimentalmente las respuestas cruzadas del ML con otras micobacterias. La respuesta cruzada que sucedía en nuestros enfermos vacunados era efectiva para producir un Mitsuda positivo pero no era efectiva para lisar *Micobacterium leprae*. Eso nos explica el fracaso de la vacunación BCG que puede desencadenar respuestas cruzadas que no son de protección.

Pregunta: Hay un distinguido miembro de la audiencia que tiene el temor de que todos los enfermos de lepra del mundo se vengan a recibir la vacuna.

DR. JACINTO CONVIT:

El colega que no se preocupe, pues, nosotros vamos allí donde estén esos enfermos.

Pregunta: ¿Encontraron ustedes con frecuencia lesiones pulmonares en los armadillos? Si la respuesta es positiva, ¿qué explicación dan ustedes a esta diferencia con el humano, donde no se ven lesiones o son muy raras en los pulmones?

DRA. NACARID ARANZAZU

Las lesiones pulmonares son bastante frecuentes y en fases avanzadas de la enfermedad sistémica del armadillo es un hecho constante. Sobre la explicación de este hecho dijimos anteriormente que el armadillo tenía una temperatura corporal bastante baja, lo que nos puede explicar por qué el armadillo puede desarrollar enfermedad en tejidos en los cuales el humano no desarrolla por su alta temperatura.

Pregunta: 1) ¿Se conocen los factores de resistencia de las personas no susceptibles?

2) ¿Son siete años de observación suficientes para considerar efectiva la resistencia de la persona vacunada contra el Bacilo de Hansen?

DRA. MARIAN ULRICH:

Lo que se sabe es que la persona no susceptible desarrolla una buena reacción inmunológica frente a parásitos, por intermedio de una población de linfocitos activos y no con la producción de anticuerpos circulantes. Las pruebas mencionadas por el Dr. Convit, tal como el Test de 48 horas, que se hace positivo, refleja esa buena respuesta. El Mitsuda también refleja la presencia de una buena reacción inmunológica. En términos de factores de resistencia hasta ahora no es posible demostrarlos, separados de la inmunidad celular.

En cuanto a la segunda pregunta, siete años de observación son suficientes para considerar la resistencia de la persona vacunada efectiva contra el bacilo de Hansen. Sin embargo, me parece que con cualquier vacuna el período de observación para estar seguro de que es una vacuna para el resto de la vida puede ser muy largo.

Pregunta: ¿Cuánto tiempo pasa entre la vacunación y la respuesta inmunológica?

DRA. NACARID ARANZAZU:

Nosotros empezamos a ver las lesiones del tipo incipiente entre 5 y 6 semanas después de la vacunación. Cuando seguimos a los pacientes vacunados esperamos la aparición de esta pápula que mostró el Dr. Convit a las 6 semanas. Estas pápulas en un grupo grande de pacientes la hemos biopsiado. Con respecto a la metodología que seguimos para demostrar los cambios inmunológicos, practicamos a las 6 semanas después de la vacunación, sobre nadante y realizamos transformación linfocitaria.

Pregunta: ¿En qué consiste el CCB Test y el Test de 48 horas?

DRA. NACARID ARANZAZU:

El CCB Test es una prueba donde se inyectan 0.1 ml. de un Mitsuda concentrado de 640 millones de bacilos por ml. Por la alta concentración es posible obtener un nódulo en las personas Mitsuda negativo y en los lepromatosos. Este nódulo se biopsia al mes y se tiñe con hematoxilina y eosina y con Fite Faraco. El CCB Test es incompetente cuando hay gran cantidad de bacilos en los cortes, tal como vimos en el CCB Test de los pacientes que vacunamos y que les mostró el Dr. Convit. Hay diferentes grados de respuestas en el CCB Test. En el tipo Borderline hay grupos irregulares de bacilos, el CCB Test lepromatoso, con gran cantidad de bacilos regularmente distribuidos y el CCB Test competente que es un granuloma tuberculoide sin bacilos.

El Test de 48 horas es una prueba hecha con los antígenos solubles del bacilo. No hay cuerpos bacilares y se obtiene después de macerar el nódulo de lepra, autoclavar y filtrar y así se obtienen los productos solubles. Es una prueba de tipo tuberculínica y se mide a las 48 horas por la infiltración que se produce. Nosotros hemos considerado que es positiva por encima de 10 mm.

Pregunta: ¿Cuánto dura la protección con la vacuna y si será necesario la revacunación?

DR. HECTOR MONZON:

Habrá necesariamente que hacer un seguimiento y será la experiencia la que dirá si en el futuro se necesitará la revacunación o si será efectiva una sola vacunación. Por ahora, estamos trabajando con una sola vacunación fundamentalmente en los enfermos indeterminados.

Pregunta: La TBC ha sido producida en el armadillo. ¿Hay TBC cutánea en el armadillo?

DR. JACINTO CONVIT:

No sé si alguien ha producido TBC en el armadillo. No hemos visto ningún armadillo con TBC cutánea.

Pregunta: Conociéndose el largo período de incubación de la lepra, ¿cómo podrá evaluarse la acción protectora de la vacuna en pacientes que ya sean portadores del bacilo?

DRA. MARIAN ULRICH:

Una persona que desarrolla un Mitsuda positivo y desarrolla la prueba cutánea de 48 horas positiva no presentaría la forma lepromatosa de la enfermedad. Esperar un tiempo tan largo para ver si hay portadores que desarrollan la forma lepromatosa no sería necesario y ya se han mencionado los cambios inmunológicos y clínicos que se ven en contactos o en personas con la forma indeterminada que demuestran un efecto protector.

Pregunta: ¿Qué posibilidad habría de aplicar esta metodología en la prevención de la Leishmaniasis tegumentaria americana?

DR. JACINTO CONVIT:

Nosotros hemos hecho una cosa en ese sentido, tratando de reforzar inmunológicamente casos de leishmaniasis tegumentaria difusa y de leishmaniasis de recaída. Especialmente en casos de leishmaniasis de recaída con respuestas inmunológicas negativas. Los resultados hasta ahora han sido negativos. Estamos estudiando este fenómeno y pensamos que posiblemente una de las causas es la fragilidad del parásito leishmánico lo que no sucede con el *Micobacterium leprae*, que es una bacteria muy resistente, con una pared celular muy bien desarrollada. Cuando inyectamos el antígeno de leishmania, inicialmente acuden polimorfonucleares que son capaces de lisar los parásitos. Esto no sucede con el *M. leprae*. Los pasos que estamos dando es ver cómo se protege este parásito leishmánico de los polimorfonucleares y puedan llegar a los macrófagos sin ser destruidos.

Pregunta: ¿Es el Test de 48 horas similar a la reacción precoz del Mitsuda, denominada Reacción de Fernández?

DR. JACINTO CONVIT:

En la Reacción de Fernández juegan papel tanto antígenos solubles como antígenos de la pared celular. Los enfermos lepromatosos vacunados desarrollaban una reacción de Fernández fuertemente positiva, pero el Test de 48 horas era negativo. Nosotros, en el trabajo publicado hace meses, especulábamos sobre la posibilidad de que la Reacción de Fernández que presentaban estos pacientes sugería que ésta era una reacción para antígenos cruzados.

Pregunta: ¿Cuál es la susceptibilidad de la prueba de 48 horas para detectar a los susceptibles?

SRA. M. PINARDI

Es bastante buena. Nosotros hemos probado este antígeno en un número de personas muy grande, tanto de población general como de contactos Mitsuda positivos, contactos Mitsuda negativos y enfermos lepromatosos. Hemos encontrado que en los contactos Mitsuda negativos hay una relación muy estrecha dando una reacción de 48 horas también negativa. De esta misma forma se comportan los pacientes lepromatosos. En la población general se mantiene un porcentaje de susceptibles de más o menos del 8 al 10%. Este mis-

mo porcentaje de susceptibilidad es el que encontró el Dr. Convit en un estudio de CCB Test hecho en 1.200 personas de la población general. Los resultados de estos trabajos demuestran un porcentaje de CCB Test incompetente de 8 al 10%.

Pregunta: ¿Su especificidad y sensibilidad no ameritaría también un estudio prospectivo tal como el que se expuso para evaluar la vacuna?

DRA. NACARID ARANZAZU:

Esos estudios están hechos. Hay trabajos publicados por el Dr. Convit y la Sra. Pinardi los cuales trabajaron con este antígeno en Chile, considerada como una área no endémica y en Venezuela, en áreas endémicas y no endémicas. Estos trabajos demostraron que la prueba de 48 horas, es una prueba muy específica y es por esto de alto valor para dilucidar primero, índice de infección y después dilucidar las personas susceptibles que deben ser vacunadas.

Pregunta: ¿En el Comité de Expertos en Lepra hay alguna persona trabajando con drogas que sean más eficaces que las anteriormente utilizadas?

DR. JACINTO CONVIT:

Actualmente las drogas eficaces para el tratamiento de la lepra son tres: las sulfonas, la Clofazimina y la Rifampicina que es un antibiótico de efectos bactericida. Estas son las tres drogas que se utilizan actualmente y no existe en este momento un medicamento más efectivo.

Pregunta: Últimamente existen dudas que el BCG pueda proteger contra la TBC. ¿Cree usted que esta vacuna podría ayudar a proteger contra la lepra?

DR. JACINTO CONVIT:

Es verdad que estas dudas sobre la protección que da el BCG contra la tuberculosis existen. En una experiencia de vacunación realizada con BCG en la India ésta dio resultados negativos en cuanto a la protección contra la tuberculosis. De todas maneras esta experiencia tiene que ser repetida porque la Organización Mundial de la Salud mantiene el punto de que el BCG ejerce protección contra la tuberculosis. En cuanto a la protección contra la lepra ya mencioné en la charla que en Burma se hizo una experiencia que lleva ya doce años y solamente la protección es en el grupo etario de 0 a 4 años y en un porcentaje sólo del 18%.

Con estos datos podemos decir que prácticamente el BCG no protege contra la lepra.

Los casos de enfermos y contactos que nosotros estimulamos inmunológicamente con la vacuna eran casos que habían recibido previamente varias dosis de BCG, con un mínimo de 3 dosis en períodos separados de tres a seis meses, sin que hubiese el menor efecto inmunológico, es decir, sin que se hubiese traducido en positividad de la Reacción de Mitsuda. Es por esto que nosotros compartimos el criterio ya expresado por la Organización Mundial de la Salud de que no existe una base científica para apoyar la aplicación del BCG como medida de prevención contra la lepra.

Comentario de un miembro de la audiencia que dice:

El que come armadillo se puede contaminar con lepra. Hace 20 años me comí un armadillo, y ...

M. PINARDI:

Yo le sugeriría que siguiera en contacto con nosotros, por si acaso.