

**CONFERENCIAS**

- Dr. Dexter H. Howard**      ¿Cómo los Fagocitos matan a los Hongos?  
**Dr. Rudolf L. Baer**        La Célula de Langerhans  
**Dr. John C. Hume M. D.**    Algunos recientes avances con respecto a las  
enfermedades de transmisión sexual  
**Dr. Ronald St - John**      Programa mínimo para control de las  
enfermedades de transmisión sexual. Varias  
alternativas.  
**Dr. Luis Gómez Carrasquero**    Diagnóstico y tratamiento de emergencias  
dermatológicas.



## COMO LOS FAGOCITOS MATAN A LOS HONGOS ?

\*DR. DEXTER H. HOWARD

### I. INTRODUCCION

#### A. Resistencia natural y adquirida:

Infecciones por hongos zoopatógenicos frecuentemente resultan solamente en infecciones inaparentes, subclínicas o enfermedad completamente benigna. Consecuencias malignas de tales infecciones son muy raras. Los animales deben por lo tanto, tener mecanismos eficientes para combatir a los hongos potencialmente invasores y destructores. Esta resistencia natural es ejemplarizada por el hecho que los huéspedes inmunológicamente comprometidos son susceptibles a especies de hongos que no tienen efecto obvio sobre individuos normales.

Reinfecciones, luego de la recuperación en la mayoría de las infecciones micóticas sistémicas, son consideradas como muy raras y resistencia a una variedad de hongos puede ser establecida en animales de experimentación. Por lo tanto, la resistencia adquirida o la inmunidad son también características o hechos importantes de las micosis.

Todas las líneas de evidencia han confirmado abundantemente que tanto la resistencia natural como la adquirida en las Micosis Sistémicas son hechos mediados por las células predominantemente. Por lo tanto, yo propongo revisar el estado actual de nuestros conocimientos, en relación a la interacción de los hongos zoopatógenicos y las células fagocitarias, y de dar un recuento de la importancia central de los linfocitos en los mecanismos de resistencia adquirida. En la discusión, descubriré el trabajo de otros, así como observaciones publicadas y no publicadas de mi propio laboratorio.

Este es un resumen de cómo voy a desarrollar la Conferencia. Los cambios de tópico, serán señalados con una diapositiva.

Dos tipos de fagocitos están comprometidos predominantemente en los mecanismos de defensa celular: leucocitos polimorfonucleares y fagocitos mononucleares.

Los neutrófilos polimorfonucleares, se desarrollan de células tallos (stem cells) en la M. O., por una serie de pasos en su maduración, y que al ser liberados a la circulación son fagocitos activos, bactericidas notables y no replicadores. Los Polimorfonucleares neutrófilos (PMNs) no sobreviven mucho tiempo en los cultivos celulares, pero las condiciones se han modificado de tal manera que permite que los microbios centro de ellos sean estudiados **in vitro**.

---

\* Profesor del Departamento de Microbiología e Inmunología. Universidad de California, Los Angeles. USA.

Los fagocitos mononucleares (MNs) derivan de la división activa de los promonocitos en la M.O. y luego son liberados al torrente sanguíneo. Estos MNs pueden diferenciarse en macrófagos, que se encuentran en muchas partes del cuerpo. Estos macrófagos, localizados en pulmón o en cavidad peritoneal han sido escogidos frecuentemente para estudios sobre el destino de partículas, por su accesibilidad. En contraste a PMNs, los MNs sobreviven por un tiempo considerable en los cultivos de tejido. Más aún, los MNs maduran en respuesta a estímulos del ambiente de diferentes tipos. La estimación de la suerte de un microbio dentro de los MNs está determinada, por lo menos en parte, por el tipo de MN fagocito que sea estudiado.

Los linfocitos son claramente, células mediadoras de la resistencia adquirida y describiré sus interacciones con los macrófagos en la resistencia adquirida.

## **II. Leucocitos Polimorfonucleares:**

A. Suerte de los Hongos en los PMNs: comenzaré con una consideración del destino de los hongos dentro de los PMNs.

### OUTLINE

- I. Introduction
  - A. Natural and Acquired Resistance in the Mycoses
- II. Polymorphonuclear Leukocytes (PMN)
  - A. Fate of Fungi in PMNs
  - B. Antifungal Mechanisms Within PMNs
  - C. Extracellular Activity of Antifungal Systems Derived from PMNs
  - D. The Role of Serum Factors in Intracellular Fate
- III. Mononuclear Phagocytes (MN)
  - A. Fate of Fungi in Normal MNs
  - B. Acquired Immunity in the Mycoses: The Role of Lymphocytes
  - C. Antibody-dependent Cell-mediated Antifungal Effects
  - D. Antifungal Mechanism in MNs
  - E. Growth of Facultative Intracellular Parasites Within Cultured Macrophages
- IV. Summary

Los hongos, cuya suerte en los neutrófilos, ha sido estudiada se muestran en la diapositiva 2. El efecto letal de los PMNs fagocitos se ha descrito para un amplio espectro de hongos. La única excepción obvia a la actividad antifúngica uniforme de los PMNs, fue la no susceptibilidad de las conidiosporas de *Aspergillus fumigatus*, las cuales fueron viables luego de 3 horas dentro de los PMNs humanos. La falla de los PMNs para combatir con el *A. fumigatus* fue reportada como debida al hecho que las esporas eran insensibles al sistema de mieloperoxidasa (MPO) H 20 2 mediado in vitro por iones de cloro, pero fueron sensibles a este sistema cuando era suplido con iones de yoduros. Sin embargo, la insusceptibilidad de las conidiosporas a los sistemas antifúngicos oxidativos también presentes en PMNs intactos, sugiere que las conidiosporas silentes no son tan sensibles a la muerte por los PMNs como lo son blastosporas metabólicamente más activas. Datos no publicados de mi labora-

torio muestran que conidiosporas de *H capsulatum* son más resistentes al H 20 2 que las blastosporas de aquel hongo. También a medida que las conidiosporas germinan aumentan su sensibilidad al peróxido a un nivel comparable a aquel de las blastosporas. La misma disparidad en sensibilidad entre conidiosporas latentes y germinantes, fue aún más evidente en *Penicillium* sp. subsecuentemente estudiado en mi laboratorio (observación aún no publicada).

### B. Mecanismos antifúngicos dentro PMNs:

Ahora describiré los mecanismos de acción antifúngicos con PMNs. Se ha descrito un número de sistemas antimicrobianos. Es conveniente dividir estos mecanismos en dos clases: no oxidantes y oxidantes (Diapositiva 3).

Entre los sistemas no oxidantes: pH ácido, enzimas hidrolíticas que incluyen lisozima, fosfarasa ácida y B glucuromidasa; y proteínas catiónicas otras que las ya mencionadas enzimas, pero incluyendo fagocitinas, histonas, lactoferrina. Los mecanismos de oxidación incluyen: H 20 2 ; mielo-peroxidasa y otras peroxidadas; ácido ascórbico, anión superóxido, radicales hidroxilos y oxígeno simple.

Hablaré sobre los sistemas antifúngicos oxidativos.

Table I. The Antifungal Activity of PMN Leukocytes

<b>Fungus</b>	<b>Antifungal Activity</b>	<b>Animal Sources</b>
<i>Aspergillus fumigatus</i> (conidia)	-	Human
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+	Human
<i>Candida albicans</i>	+	Human, guinea pig, chicken, pig, rabbit
<i>C. krusei</i>	+	Human
<i>C. parapsilosis</i>	+	Human
<i>C. pseudotropicalis</i>	+	Human
<i>C. tropicalis</i>	+	Human
<i>Coccidioides immitis</i> (endospores)	?	Dog
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	Rabbit, human, guinea, pig
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	Human, guinea pig, mouse
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+	Human
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	+	Human
<i>Torulopsis glabrata</i>	+	Human

a

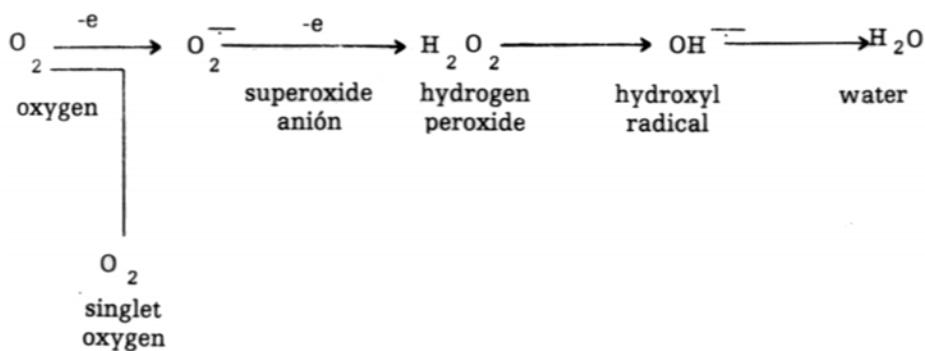
+ = fungus killed (scored as positive regardless of percent killed); - = fungus not killed; ? = spores ingested but fate was not studied.

**Table II. Antifungal Systems of Polymorphonuclear Leukocytes <sup>a</sup>**

Oxidative	Non-oxidative
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Acid
Myeloperoxidase + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + halide	Hydrolytic enzymes, e.g., lysozyme
Ascorbic acid + peroxidase + copper	Cationic proteins, c.g., phagocytin
Superoxide anión	Lactoferrin
Hydroxyl radicals	
Singlet oxygen	

a

The systems are not mutually exclusive. For example, some hydrolytic enzymes (lysozyme) and myeloperoxidase also migrate as cationic proteins.

**Fig. 1. Antifungal Reduction Products of Oxygen Produced by PMNs –****Table III. Augmentation by KI of the Fungicidal Effect of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on *Torulopsis glabrata***

KI (M)	%Dead yeast cells at indicated molar concentrations of reactants				
	None	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (M)			
		2.5x 10 <sup>-2</sup>	2.5x 10 <sup>-3</sup>	2.5x 10 <sup>-4</sup>	2.5x 10 <sup>-5</sup>
None	0	0	0	0	0
2.5 x 10 <sup>-3</sup>	0	100	97	97	91
2.5 x 10 <sup>-4</sup>	0	100	89	78	4
2.5 x 10 <sup>-5</sup>	0	14	0	0	0

**Table IV. Augmentation by KI of the Fungicidal Effect of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on *Torulopsis glabrata*, *Histoplasma capsulatum*, and *Chyso sporium* sp.**

KI(M)	% Dead yeast cells at indicated molar concentrations of reactants											
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (M)											
	None			2.5 x 10 <sup>-3</sup>			2.5 x 10 <sup>-4</sup>			2.5 x 10 <sup>-5</sup>		
	T	H	C	T	H	C	T	H	C	T	H	C
None	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	100	0
2.5 x 10 <sup>-3</sup>	0	0	0	97	100	97	97	100	64	91	100	63
2.5 x 10 <sup>-4</sup>	0	0	0	89	100	43	78	100	30	4	100	7
2.5 x 10 <sup>-5</sup>	0	0	0	14	73	18	0	15	5	0	10	8

#### Sistemas antifúngicos oxidativos:

El oxígeno es consumido durante la actividad respiratoria, que tiene lugar cuando el PMN fagocita una partícula. Entre los agentes antifúngicos, entre cuyas células existe la sucesiva reducción de productos del Oxígeno, en su vía hacia la formación de agua, es decir, anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. En adición el oxígeno molecular puede existir en el estado simple excitado. Cada uno de estos productos es antifúngico y ahora discutiré la evidencia de por qué lo creo así.

Los hongos son sensibles al H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y su sensibilidad aumenta por 12 presencia de iones haluros. Un ejemplo previo, no publicado aún, se muestra en la diapositiva 8, en la cual la sensibilidad del *Torulopsis glabrata* a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y yoduros se reporta.

El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 2.5 x 10 en la presencia de 2.5 x 10 MKI mató a una larga proporción de las células levaduras.

Estos reactivos por sí mismos son inofensivos a la concentración experimentada.

Las esporas difieren en su sensibilidad al peróxido y al haluro. Un estudio comparativo de la sensibilidad de las blastosporas de la levadura *T. glabrata* (T en la diapositiva), las blastosporas en el hongo dimorfo *H. Capsulatum* (H en la diapositiva) y las conidiosporas de *Chyso sporium* sp. (C en la diapositiva) se ve en la diapositiva 6.

La más sensible de este tipo de esporas fueron las blastosporas de *H. capsulatum* seguidas de las blastosporas de *T. glabrata*, y luego de las conidiosporas de *Chyso sporium* sp. Sin embargo, las diferencias no son mayores que las diferencias cuantitativas que han sido reportadas entre algunas especies de candidas. Tal vez sea más instructivo las observaciones no publicadas a las que aludí hace un momento. En estos estudios se notó que las conidiosporas latentes del *H. capsulatum* y del *Penicillium* sp. fueron menos sensibles al peróxido y haluros que las estructuras de estos hongos.

**Table V. Antifungal Effect of Granule Lysates From Mouse PMN on *Candida albicans* and *Histoplasma capsulatum***

Reaction Mixture <sup>a</sup>	% Dead Yeast Cells	
	<i>H. capsulatum</i>	<i>C. albicans</i>
Phosphate buffer	6	0
KCl	11	0
KI	7	1
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	4	0
Granule lysate	3	0
Granule lysate + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + halide	98	98

De las propiedades antifúngicas de los polimorfos nucleares, la más extensamente examinada es el sistema MPO-mediado. En este sistema la mieloperoxidasa de los gránulos PMN reaccionan con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y un haluro (X<sup>-</sup>) para producir un agente tóxico (XO<sup>-</sup>). Un ejemplo de este tipo de actividad es mostrado en la lámina 7. Levaduras de *C. albicans* e *H. capsulatum* son muertas en una reacción mixta compuesta de lisado de gránulos que contienen mieloperoxidasa de PMNs de ratón, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y iones de cloruro o Ioduro. Los mecanismos por los cuales el sistema MPO-mediado mata no es completamente conocido, pero varias posibilidades han sido exploradas, cuando el yoduro es el haluro, la iodización del microorganismo ocurre y tal halogenización de las proteínas microbianas pueden en parte explicar los efectos microbicidas. Cuando un cloruro es el haluro, el ácido hipocloroso está implicado y uno de sus efectos es la generación de aldehídos tóxicos de componentes de la pared celular de microbios. Posteriores trabajos han producido datos que muestran que péptidos son divididos oxidativamente y esto podría también desempeñar un papel en la actividad microbicida de los leucocitos. Una sugerencia reciente es que el sistema MPO genera oxígeno que mata los microbios.

(Ver Diapositiva 4)

Recientemente la atención se ha enfocado en la interacción de aniones superóxidos, radicales hidróxilos y oxígeno en los efectos microbicidas de los PMNs. Estas poderosas sustancias matarían los hongos, pero si ellos actúan directa o indirectamente por la generación adicional de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para interactuar con los sistemas mieloperoxidasas no se ha establecido hasta el presente.

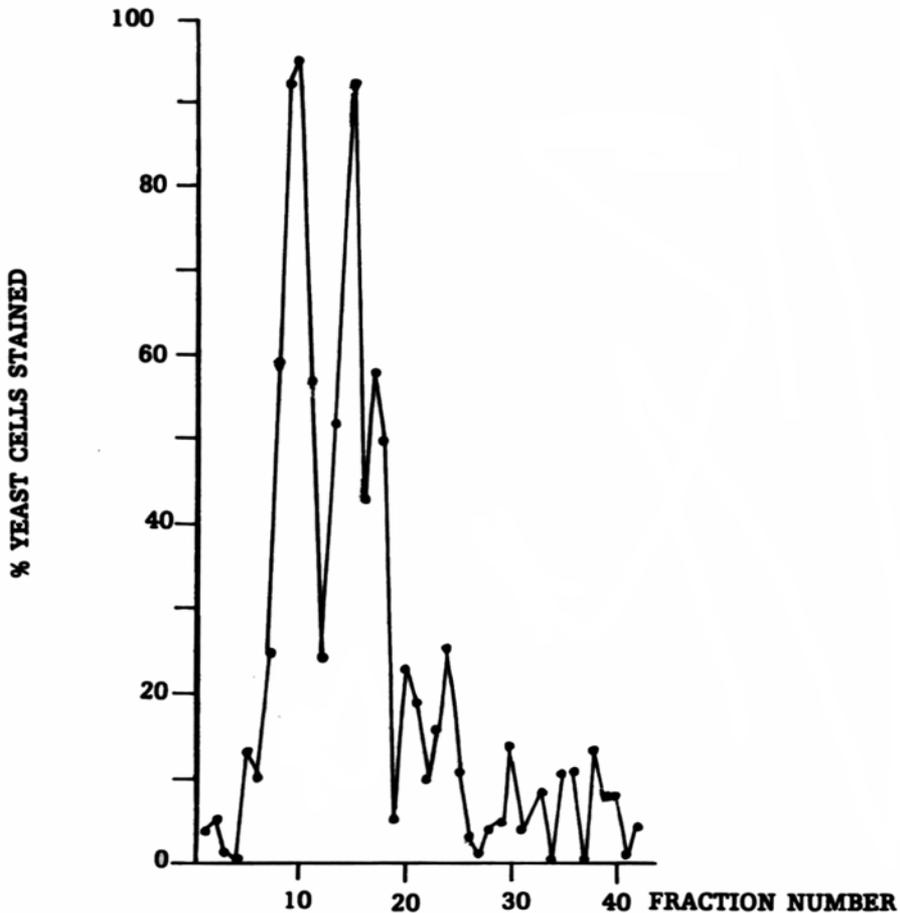
### **Sistema antifúngico no oxidativo**

Ahora pasaré a los sistemas antifúngicos no oxidativos de los PMNs. (Ver Diapositiva 3). La sensibilidad de los hongos a cada uno de los factores no oxidativos anotados en la diapositiva 13 no es igualmente bien conocido. En general, los hongos zoopatogénicos no son particularmente sensibles a los niveles de Ph reportados que existen en las vacuolas fagocíticas y su respuesta a fagocitina ha sido evaluada. Desde hace tiempo se conoce que histonas ricas

en ¿Lisinas? matan al *C. neoformans*. La lisozima se ha reportado ser fungicida a varias especies de candidas, *Cr. neoformans*, *C. inmitis*. El mecanismo de acción de la lisozima contra los hongos no ha sido determinado y hay un reporte contradictorio sobre la sensibilidad de *C. albicans* a ella. El sustrato específico de la lisozima no está presente en las paredes celulares de los hongos.

La existencia de mecanismos antifúngicos de los efectos indirectos de los sistemas oxidativos está comprobado por cuatro observaciones:

- 1) Tratamiento  $\text{NaN}_3$  que inactiva sistemas oxidativos con MPO, no remueve los efectos anticriptocócicos de los leucocitos.
- 2) Células MPO - deficiente son todavía antifúngicas;
- 3) Ciertos hongos resistentes al  $\text{H}_2\text{O}_2$  son sin embargo matados por leucocitos;



4) Leucocitos contienen proteínas catiónicas fuera de MPO que son activamente fungicidas. Finalizaré esta discusión de sistemas antifúngicos no oxidativos con unas pocas palabras sobre proteínas catiónicas. PMNs humanos contienen proteínas catiónicas fuera de MPO que matan el *H. capsulatum* (Ver Diapositiva 8). Una de tal proteína ocurre en el sitio que uno esperaría encontrar lisozimas con gel de poliacrilamida, y puede ser demostrado que el *H. capsulatum* es sensible a esta enzima aunque no es lisado por ella.

Varios investigadores han usado *C. albicans* y *C. parapsilosis* en estudio sobre los aspectos antimicrobianos de proteínas catiónicas de leucocitos humanos, cobayos y conejos. Proteínas catiónicas que matan el *H. capsulatum* se encuentran aproximadamente en la misma posición en gel de poliacrilamida que la proteína candidicina y componentes similares de granulocitos activos de mamíferos contra el *Cr. neoformans* han sido descritos.

Entre los componentes antifúngicos del neutrófilo humano está una proteína, más catódica que la lisozima, actividad parecida a la quimotripsina. La proteína catiónica parecida a la quimotripsina (CLCP) de neutrófilos humanos se une específicamente a la superficie de *C. parapsilosis* y puede ser preferencialmente absorbido por levaduras que están mezcladas con extractos completos de gránulos neutrófilos. La actividad enzimática de CLCP no estaba relacionada a su actividad candidicida y el mecanismo por el cual mata los hongos sigue sin determinarse. Las proteínas altamente catiónicas de gránulos de conejos y cobayos no muestran actividad parecida a la quimotripsina, pero algunas de ellas matan a la *C. parapsilosis*.

Otra proteína catiónica, la lactoferrina, inhibe el crecimiento de *C. albicans*. En vista de que la transferrina sérica inhibe el crecimiento de varias especies de hongos en medios de cultivos es probable que estas hongos sean susceptibles a la acción de lactoferrina en los PMNs.

#### C. Actividad extracelular de los sistemas antifúngicos de los PMNs.

Ahora discutiré la actividad extracelular de los sistemas antifúngicos, tanto oxidativos como no oxidativos, derivados de los PMNs. Los datos mostrados en la Diapositiva 17 documentan el hecho que diferentes hongos y tipos de esporas son sensibles a los efectos fungicidas de los peroxidasas derivados de PMNs y probadas in vitro. Uno razonablemente podría especular que la estructura fúngica es muy grande para ser atrapada por PMNs, por ejemplo, las esférulas de *C. inimitis* o las hifas de *Aspergillus* o *Rhizopus* serían sin embargo susceptibles a ser muertos por sistemas fungicidas presentes dentro de los PMNs y liberados en el medio interno del huésped. Tal especulación es estimulada por la observación que PMNs se agrupan alrededor de células grandes de *Cr. neoformans*, de formas filamentosas de *C. albicans* y las hifas de *Aspergillus* y *Rhizopus*. Los granulocitos liberan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y proteínas catiónicas y el daño observado en la hifas de *C. albicans* se cree que está relacionado a tal mecanismo.

**Table VI. The Antifungal Activity of Peroxidases**

Fungus	Type of spore	Peroxidase a,b	
		Human	Animal
Aspergillus niger	conidiospore	+	NR
A. fumigatus	conidiospore	+	NR
Candida albicans	blastospore	+	+
C. krusei	blastospore	+	NR
C. parapsilosis	blastospore	+	NR
C. stellatoidea	blastospore	+	NR
C. pseudotropicalis	blastospore	+	NR
C. tropicalis	blastospore	+	NR
Cryptococcus neoformans	blastospore	+	NR
Geotrichum candidum	arthrospore	+	NR
Histoplasma capsulatum	blastospore	+	+
Rhodotorula sp.	blastospore	+	NR
Saccharomyces cerevisiae	blastospore	+	NR

a

+ = fungus killed; - = fungus not killed; NR = no report discovered.

b

Peroxidase = myeloperoxidase derived from PMN granules and tested in vitro with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and iodide.

#### D. El papel de factores séricos en el destino intracelular

Concluiré esta parte de mi intervención sobre PMNs discutiendo el papel de factores séricos en el destino intracelular. Suero fresco es esencial para una fagocitosis adecuada de los hongos por los PMNs, pero hay reportes de daños directos a los hongos por anticuerpos antifúngicos.

Diamond y colegas han examinado exhaustivamente el papel del complemento en las defensas del huésped contra el Cr. neoformans. Ellos descubrieron que 40 a 70% de los últimos componentes, por ejemplo, C' 3-9 de complemento fueron absorbidos de suero humano y de cobayo por Cr. neoformans o por el polisacárido de su cápsula. Los últimos componentes requeridos para fagocitosis y en suero con bajos niveles de estos componentes no se fagocitaron Cr. neoformans. LCR, que no contiene componente no opsoniza el Cr. neoformans. Los componentes más temprano del complemento, C' 1, 4, 2, eran requeridos para una quinética óptima de la fagocitosis. Estos trabajadores continuaron para demostrar que ciertos factores aditivos no específicos tales como la properdina influenciaban la fagocitosis y el destino intracelular del Cr. neoformans. Sin embargo, un trabajo de Gadebusch no suministró evidencias convincentes que la properdina jugaba un papel significativo de la cripto-

cocosis experimental. Sin embargo, es claro que factores séricos controlan la cinética de entrada del hongo dentro de los PMNs y puede también influenciar la muerte intracelular en algunos casos. También polisacáridos derivados del *C. immitis* deprimen el sistema de la properdina e inactiva el complemento de los ratones. La resistencia de ratones inyectados con estos polisacáridos es reducida por un período de 2 a 4 días después de la inyección.

El estado inmune del huésped no ha sido fuertemente mostrado que influencia el destino de los hongos dentro de los PMNs pero hay un reporte en que la mayor muerte de *C. albicans* fue observada en neutrófilos y suero de animales inmunizados. El efecto aumentado no estaba obviamente relacionado a factores humorales solos. Morelli y Rosemberg han establecido que la fagocitosis por leucocitos sanguíneos era aumentada por anticuerpos específicos y un sistema completo de complemento hemolítico. Sin embargo, el grado de destrucción dentro de células de exudado peritoneal del ratón no fue influenciado por anticuerpo, complemento, o el estado del complemento de los animales que proporcionaban las células.

### **III. Fagocitosis mononuclear**

#### **A. Destino de los hongos en MNs normales:**

Ahora dirigiré vuestra atención a los fagocitos mononucleares y comenzaré con una consideración del destino de los hongos dentro de MNs normales. Tres tipos de células figuran prominentemente en los estudios sobre la interacción de microorganismos y fagocitos mononucleares: monocitos circulantes, macrófagos alveolares y macrófagos peritoneales. El destino de los hongos dentro de tales células es sintetizado en la diapositiva 10. Generalmente los hongos son fácilmente fagocitados por células de exudado peritoneal en cultivos. Sin embargo, tal proceso puede ser patrocinado por factores tanto termolables como termo-estables.

Primero, permítanme considerar las células mononucleares circulantes (CMN en la diapositiva).

Células mononucleares es circulantes humanas matan *Cr. neoformans* pero cuando los monocitos son mantenidos en cultivo de células y se hacen macrófagos, pierden su capacidad criptococcida. *H. Capsulatum* y *C. albicans* son muertos por células mononucleares circulantes humanas, pero estos dos hongos sobreviven y multiplican dentro de las células de exudado peritoneal del ratón. La misma diferencia en el destino intracelular ha sido registrada para el *Saccharomyces cerevisial* y *C. tropicalis* dentro de células mononucleares circulantes y células de exudado peritoneal. Algunos hongos, sin embargo, son fácilmente muertos por ambos tipos de células mononucleares.

Ahora dirigiré vuestra atención a los macrófagos alveolares (rotulados AMN en la diapositiva). Kong y Levine reportaron que artrosporas y esférulas

**Table VII. Fate of Fungi in Mononuclear Phagocytes.**

Species of Fungus	Type of MN Phagocyte		
	CMN	AMN	PEG
<i>Absidia ramosa</i>	+	+	NR
<i>Aspergillus flavus</i>	NR	+	NR
<i>A. fumigatus</i>	NR	NR	+
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	NR	NR	-
<i>Candida albicans</i>	+	+	-
<i>C. guilliermondii</i>	NR	NR	+
<i>C. pseudotropicalis</i>	+	NR	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	NR	+
<i>C. krusei</i>	NR	NR	+
<i>C. tropicalis</i>	+	NR	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	NR	?	NR
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	+	NR	+
<i>Torulopsis glabrata</i>	NR	NR	+

NR = no report discovered; + = killed; - = not killed (intracellular growth observed); + = limited intracellular growth; ? = observed but fate not determined.

de *C. immitis* fueron encontrados en macrófagos pulmonares pero la muerte intracelular del hongo no fue determinada. Masshof y Adem encontraron *C. albicans* en macrófagos alveolares y células gigantes de conejos después de instilación intrabranquial. Las levaduras parecían desintegrarse dentro de los macrófagos pero sobrevivieron y multiplicaron en la célula gigante. Patterson y Calderone reportan que el crecimiento de *C. albicans* es inhibido por macrófagos alveolares de conejo. Tacker y Bulmer reportaron que *Cr. neoformans* no fueron muertos por macrófagos pulmonares de cobayos, pero Einstein y et al, mostraron que esporas a *A. flavus* eran frotadas dentro de tales células de ratón. Recientemente Sánchez y Carbonell reportaron que macrófagos alveolares no mataron el *H. capsulatum*. De modo que diferenciar en el comportamiento intracelular dentro de macrófagos pulmonares han sido descubiertos entre varias especies de hongos.

Finalmente, consideraré las células de exudado peritoneal (rotuladas PEC en la diapostiva). El macrófago peritoneal cultivado aparentemente tiene una menor capacidad para entenderse con hongos que los otros tipos de células ;nonucleares. *Blastomyces dermatitidis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Cr. neoformans*, *H. capsulatum* y *Schacaromyces cerevisia* han sido reportados

que sobreviven y multiplican dentro de tales macrófagos mantenidos en cultivos celulares. En contraste, *C. gilliermondii* y algunos aislados de *C. pseudotropicalis* aparentemente son muertos, mientras que *C. Krusei*, *C. parapsilosis*, algunos otros aislados de *C. pseudotropicalis* y *T. glabrata* tienen una habilidad limitada para crecer dentro de macrófagos cultivados. Un reporte muy reciente sugiere que muerte intracelular de *C. albicans* dentro de monocitos cultivados tiene que ser medido en los primeros 60 minutos después de la fagocitosis; en vista de que de aquí en adelante el crecimiento de las levaduras viables restantes hacen imposible el posterior acceso al proceso de destrucción. También las células de exudado peritoneal pierden su capacidad antifúngica en cultivos celulares. Puesto que estos factores no fueron siempre apreciados en los estudios registrados en la diapositiva algunas de las conclusiones tendrían que ser reevaluadas.

#### B. Inmunidad adquirida en las Micosis

De seguida deseo considerar la inmunidad adquirida en las micosis. Se está generalmente de acuerdo en que los linfocitos son cruciales en varios aspectos de la inmunidad adquirida. Este acuerdo se basa en los siguientes hechos.

1. Reactividad cutánea del tipo retardado constantemente acompaña a la mayoría de las micosis sistémicas y puede ser exhibida en infecciones experimentales;

2. Tal reactividad es transferible a individuos normales por medio de un extracto de linfocitos obtenido de dadores con pruebas cutáneas positivas.

3. En candidiasis, coccidiosis, criptococosis, histoplasmosis, y esporotricosis, los linfocitos de individuos con pruebas cutáneas positivas responden in vitro a antígenos específicos.

4. Macrófagos responden a factores liberados de linfocitos sensibilizados por antígenos fúngicos.

Los macrófagos de animales inmunizados limitan el crecimiento de *H. capsulatum* y *Cr. neoformans*. El linfocito es la célula mediadora y el macrófago es la célula efectora de este fenómeno. Linfocitos parcialmente purificados activan los macrófagos para suprimir el crecimiento intracelular del *H. capsulatum* (Diapositiva 11). Cómo se efectúa esta supresión no se conoce, pero se acompaña de depresión de la síntesis proteínica del hongo (Diapositiva 12). Cultivos de macrófagos infectados con *H. capsulatum* fueron pulsados con 10 Me $\mu$  de L. levcina 4, 5 H. Autorradiografías fueron preparadas. Se empleó puomicina para detener la síntesis proteínica en los macrófagos. Las cifras en paréntesis representan el porcentaje de reducción de contajes promedios de levaduras contenidas en mononucleares inmunes comparados con aquellas levaduras dentro de mononucleares normales. Estas reducciones indican interferencia con el transporte o la incorporación de material radioactivo por levaduras en mononucleares de animales inmunizados.

**Table VIII. Effect of Immune Lymphocytes on Intracellular Growth of *Histoplasma capsulatum* Within Normal Macrophages**

Type of Lymphocytes added	Mean Number Yeasts per Macrophages	% Reduction of Intracellular Growth
None	12.7	0
Normal	10.6	17
Immune	3.3	74

**Table IX. Apparent Reduction of Protein Synthesis by Yeast Cells of *Histoplasma capsulatum* within immune macrophages**

Type of macrophage	Time of yeasts within MN (h)	Mean no. of grains per phagocytized yeast cell		
		With puromycin		Without puromycin
		1	2	
<b>Normal</b>	<b>3</b>	<b>7.0</b>	<b>6.9</b>	<b>4.8</b>
	<b>21</b>	<b>7.8</b>	<b>6.2</b>	<b>5.2</b>
<b>Immune</b>	<b>3</b>	<b>4.0 (42)</b>	<b>4.9 (29)</b>	<b>2.1 (56)</b>
	<b>21</b>	<b>3.6 (46)</b>	<b>2.1 (66)</b>	<b>1.8 (65)</b>

**C. Efectos antifúngicos mediado por célula y dependientes de anticuerpos**

Ahora consideraré los efectos antifúngicos mediados por células y dependientes de anticuerpos. Ha sido observado repetidamente que los anticuerpos contra hongos derivados de pacientes o formados en animales de experimentación no afectan marcadamente la viabilidad de los hongos in vitro o aparentemente facilitan la inmunidad adquirida. Sin embargo, Gadebusch demostró que *Cr. neoformans* era muerto por histiocitos y anticuerpos en un modelo que sugería muerte antes la fagocitosis. Esta temprana observación ha recibido confirmación y extensión por el reporte de Diamond en el cual él estableció que células mononucleares humanas circulantes en presencia de anticuerpos específicos mataban al *Cr. neoformans*.

El efecto anti criptocócico era extracelular porque los experimentos fueron efectuados en presencia de citocalasina B que efectivamente inhibía la fagocitosis de los criptococos pero no bloqueaba la citotoxicidad mediada por

células anticuerpo dependiente. Estudios preliminares indicaban que anticuerpos humanos actuarían en el sistema. La fracción IgG de un sistema humano de alto título fue separada y era muy eficiente en la presencia de células mononucleares en la destrucción de *Cr. neoformans*. Varios tipos de leucocitos sanguíneos, excepto las células T., son capaces de este tipo de actividad antifúngica anticuerpo-dependiente. Tales eventos extracelulares son particularmente interesantes en que ellos presentan mecanismos posibles para la destrucción de formas fúngicas consideradas muy grandes para fagocitosis, ejemplo: esférulas de *C. inimitis*, las pseudo hifas e hifas de *C. albicans* e hifas de ***aspergillus sp.*** y ***Rhizopus sp.***

#### D. Mecanismos antifúngicos en MNs.

Discutiré muy brevemente los mecanismos antifúngicos en los mononucleares. Macrófagos peritoneales activados de ratón pueden ser preparados para liberar H 20 2 y la midoperoxidasa de los MNs también es encontrada en las células MN. El sistema MPO reportada en monocitos humanos matan *C. albicans* y *C. parapsilosis*. Extracto lisosomales de macrófagos alveolares de conejo inhiben la ingesta de aminoácidos por la *C. albicans* y proteínas catiónicas purificadas de monocitos humanos tienen efecto candidicida.

#### E. Crecimiento de parásitos facultativos dentro de macrófagos cultivados

En conclusión quisiera considerar el crecimiento de parásitos intracelulares facultativos dentro de macrófagos cultivados. La ingestión de partículas por macrófagos cultivados es seguida por la fusión de lisosomas con los fagosomas, para efectuar la liberación de enzimas lisosomales dentro de los fagos lisosomas. Pero con algunas bacterias, por ejemplo, el *Micobacterium tuberculosis* y con el protozoario *Toxoplasma gondii* la fusión lisosomal no tiene lugar. Este fracaso en la fusión ha sido sugerido como un mecanismo por el cual, los parásitos intracelulares evitan exponerse a los efectos antimicrobianos de los contenidos lisosomales. Los sulfatidos extraídos de *M. tuberculosis* inhibieron la fusión fago lisosoma del macrófago cultivado que habían englobado una levadura, *S. cerevisiae*. En contraste, sin embargo, algunos patógenos intracelulares, ejemplo: *Lisistera monocitogenes* y el *M. lepraemurium*, promueven la fusión lisosomal y sin embargo, sobreviven dentro de los macrófagos cultivados. También, la fusión lisosomal toma lugar con fagosomas que contienen bacilos tuberculosos recubiertos con suero inmune específico, y los bacilos sobreviven y multiplican aún presumiblemente en presencia de sustancias antimicrobianas.

Del mismo modo levaduras de *H. capsulatum* cubiertas de suero inmune de alto título se replican una tasa no disminuida de macrófagos de cobayos. De modo que la multiplicación exitosa de parásitos intracelulares facultativos en macrófagos cultivados in vitro no puede ser siempre explicada por falta de liberación de sustancias microbicidas en los fagosomas. Claramente, ciertos patógenos sobreviven con células poseídas de sustancias antimicrobianas potentes y aparentemente se replican en contacto con tales sustancias.

#### IV. Resumen

Eventos celulares son de crucial importancia en la resistencia natural y adquirida a hongos zoopatógenicos. El destino de los hongos dentro de los fagocitos ha sido revisado. Los leucocitos PMN y fagocitos MN están predominantemente envueltos en este tipo de interacción huésped-hongo. Los leucocitos PMN matan blastosporas de hongos pero la sensibilidad de otros tipos de esporas no está bien establecido. Sustancias microbicidas dentro de los PMN han sido descritas y, en varios casos, la sensibilidad de los hongos a ellas ha sido registrada.

Tres tipos de fagocitos han sido estudiados: monocitos circulantes, macrófagos alveolares y células de exudado peritoneal. El destino de los hongos dentro de estas células es diferente. Los monocitos circulantes matan **C. albicans**, **C. tropicalis**, **C. pseudotropicalis**, **C. parapsilosis**, **Cr. neoformans**, **H. Capsulatum**, **Saccharomyces cerevisiae**; el destino de otros hongos en esta célula no ha sido registrado. Algunos hongos son destruidos en macrófagos alveolares mientras que otros sobreviven. El destino de los microorganismos dentro de células de exudado peritoneal depende en la especie de hongo, el estado inmune del animal del cual fueron obtenidas las células y si o no un irritante fue usado para evocarlas. Los mecanismos de actividad fungicida de los fagocitos MN no están tan bien documentados como los de PMNs.

Traducido por: Dr. Cornelio Arévalo

#### **Pregunta del Dr. Tulio Briceño Maaz:**

Lo que yo quería preguntarle al Dr. Howard es si estos estudios que naturalmente son muy interesantes pueden conducir a la producción de vacunas, también en este sentido, otra pregunta, ¿si ha trabajado con los dermatofitos especialmente con el más importante, creo que es el rubrum? ¿También mecanismos inmunológicos en la producción de Ides?

#### **Respuesta - Dr. Howard:**

En relación a la primera pregunta, hasta donde yo sé, al menos en humanos la vacuna ha sido desarrollada en coccidioidomicosis, coccidioides immitis. Actualmente esta vacuna está en período de ensayo en los Estados Unidos en el Laboratorio del Dr. Harry Levine.

Han habido muchas vacunas desarrolladas experimentalmente en animales pero en humanos, que yo sepa, solamente el grupo del Dr. Levine lo ha hecho. No ha habido intento para usar extractos celulares. Esto fue muy popular hace 20-30 años.

Como usted sabe se puede sacar el extracto celular de los fagocitos y tratar los pacientes con ellos, pero las observaciones de este tipo de terapia han sido muy limitadas.

Con respecto a la segunda pregunta, han habido observaciones limitadas sobre los dermatofitos, puesto que ellos no son completamente susceptibles de fagocitosis.

Ahora mi comentario sobre las manifestaciones alérgicas, ides, en Micosis sistémicas.

La respuesta alérgica, ides o la respuesta tipo inmediato, hasta donde yo sé, tales como Eritema Nudoso como manifestación de coccidiomicosis son respuestas alérgicas aparentemente del tipo mediado por anticuerpos y celular y el mecanismo no está totalmente claro.

Individuos con este tipo de reactividad son muy resistentes a la reinfección, una vez recuperados o curados de la primera infección.

Estados alérgicos manifestados como ides se correlacionan con una reactividad aumentada y los linfocitos de estos individuos responderán in vitro contra los alérgenos específicos.

## LA CELULA DE LANGERHANS

**DR. RUDOLF L. BAER \***

A la edad de 21 años, en 1868, cuando era estudiante de Medicina, Paúl Langerhans publicó su descubrimiento de la célula que actualmente lleva su nombre. Describió su situación suprabasal y su naturaleza dendrítica. ¿Por qué se tomaron cien años antes de que algún conocimiento se obtuviera de esta célula? La explicación posiblemente es debida a que en los cortes convencionales de la piel solamente se ven dos tipos de células coloreadas con Hematosilina y Eosina, principalmente queratinocitos y las células claras, es decir, melanocitos. A pesar, de que los estimados contemporáneos de la población celular epidérmica consiste en 94% de queratinocitos, 3% de melanocitos y 3 a 4% de células de Langerhans.

El verdadero avance de la célula de Langerhans comenzó en 1961 cuando se pudieron descubrir sus características ultraestructurales. Es decir, un organelo observado como un cilindro o una raqueta de tenis denominado el gránulo de la Célula de Langerhans. La Célula de Langerhans tiene un núcleo lobulado y un citoplasma claro, con los demás organelos característicos de los queratinocitos y melanocitos.

Otro adelanto es el descubrimiento de que la Célula de Langerhans contiene adenocina trifosfatasa en su membrana, la cual no está presente en otras células epidérmicas.

En los cultivos de Células de Langerhans ha sido posible observar que cada una tiene 12 dendritas y que estas células son móviles, por consiguiente, se puede inferir el potencial funcional inmunológico de estas células.

La Célula de Langerhans ha sido encontrada en: 1) principalmente en la epidermis; 2) poca cantidad en la dermis; 3) en las mucosas y 4) en las estructuras linfoideas, tales como los nódulos linfáticos y el timo.

Las observaciones durante los últimos 15 años han señalado que las células de Langerhans son de origen mesenquimático. Por lo tanto, se ha sugerido que al igual que los fagocitos monocíticos ellas se originan de la médula ósea. La célula de Langerhans ha sido observada en la sangre periférica en muy raras ocasiones.

La célula de Langerhans posee muchas de las cualidades de los macrófagos y quizás su diferencia más importante es que preferencialmente toman sustancias químicas simples, tales como:

\* Dr. Rudolf Baer. Jefe del Departamento de Dermatología del Centro Médico de la Universidad de New York. USA.

Cromio, Cobalto, Formol, Glutaraldehido, Tiomolato sódico de oro, mercurio, níquel, y PPD.

L-dopa, Serotonina y "otros" Aminoácidos Aromáticos, Ferritina, Peroxidasa, Torotrax y Ferritina antiferritina y Peroxidasa, Antiperoxidasa y complejo peroxidasa.

Aunque las células de Langerhans también pueden tomar grandes moléculas no es ésta precisamente su principal función. Por consiguiente, las células de Langerhans son macrófagos especializados, principalmente localizadas en la piel, las cuales son particularmente diseñadas para tomar pequeñas moléculas confiriéndole las funciones protectoras de la epidermis en contra de la sustancia de bajo peso molecular que las rodean.

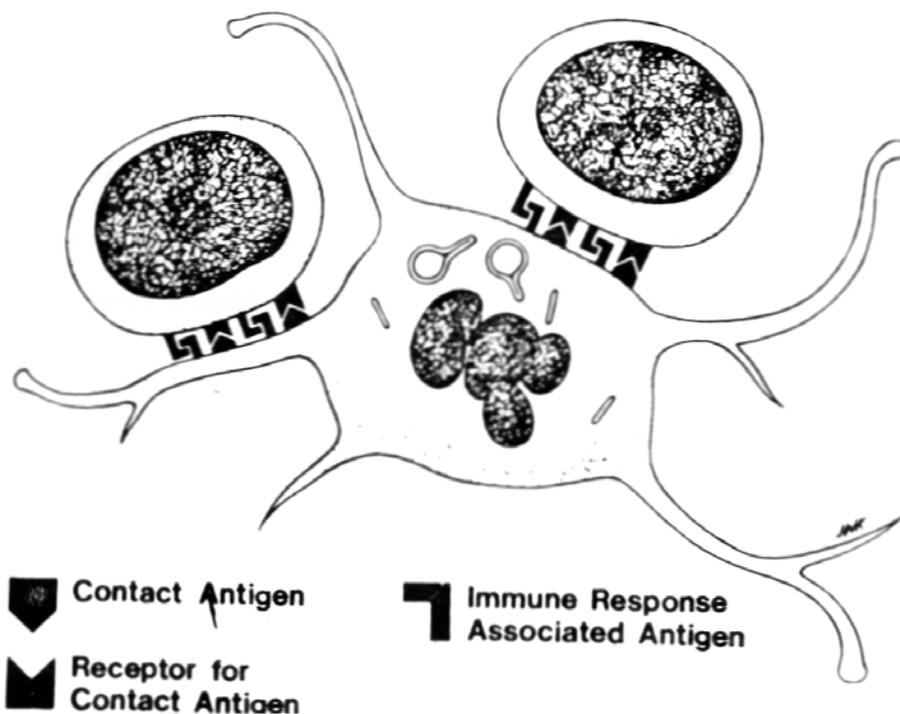


Fig. 1. Interaction of antigen-presenting Langerhans cell and sensitized lymphocytes. From Baer, R. L. and Berman, B.: The role of Langerhans Cells in Immunologic Reactions, In Immunodermatology, B. Safai and R. A. Good, editors, Plenum Press, New York, 1978.

Las características inmunológicas que comparten los fagocitos monocíticos "profesionales" y las células de Langerhans son que pueden llevar el antígeno hasta otra dentro de la célula que pueden pinocitar y fagocitar, aunque la capacidad de las células de Langerhans es pobre. Ambas tienen habilidades migratorias y se oponen a los linfocitos durante las reacciones inmunológicas, además poseen las características de los antígenos en su superficie (antígeno Ia).

Cuando se colorean cortes cutáneos marcados con fluoroceína antisuero contra antígeno Ia, se observa fluorescencia en las células dendríticas de la capa suprabasal es precisamente donde están localizadas las células de Langerhans.

En la figura 1 se señala esquemáticamente las interacciones de un antígeno presente a las células de Langerhans con los linfocitos. Esta interacción puede tener lugar tanto en el cuerpo como en las dendritas de las células de Langerhans. Es la responsable por la aposición de los linfocitos a las células de Langerhans y es una interacción altamente específica.

En varios estudios experimentales en el cobayo se ha observado que en 2 a 3 horas después de la exposición de un cobayo sensibilizado específicamente a un alérgeno o antígeno, el número de células de Langerhans en la piel aumenta; el antígeno se localiza en la superficie y en los organelos de las células de Langerhans de la piel; los linfocitos se aponen a las células de Langerhans, rápidamente las células de Langerhans aumentan su actividad celular, entran en los linfáticos dérmicos o migran hacia los nódulos linfáticos regionales.

Aún parece existir una migración considerable de células de Langerhans hacia los nódulos linfáticos, aún en la piel presumiblemente normal, éstas se multiplican por 3 6 7 veces en piel inmunológicamente reactiva, entre 6 a 12 horas después de la exposición del alérgeno algunas células de Langerhans aparecen dañadas y su número total disminuye, deduciéndose que las células de Langerhans también son víctimas de las reacciones inmunológicas. Presumiblemente son lesionadas por las linfoquinas liberadas por los linfocitos expuestos a los antígenos, por los complejos inmunes y por las células T. kiler, al mismo tiempo, se presume que las células de Langerhans lesionadas liberan sustancias que a su vez contribuyen a la reacción inflamatoria de los tejidos.

Por esto se deduce que la razón de la localización suprabasal de los primeros cambios espongióticos en las reacciones alérgicas de contacto se observan en el área suprabasal, debido a la interacción de los linfocitos sensibilizados con las células de Langerhans.

Los conocimientos recientes de las funciones de las células de Langerhans nos han podido aclarar, por ejemplo, la diferencia entre la alergia de contacto retardada y la alergia dérmica retardada. Se presume que en la alergia de contacto el alérgeno se adhiere a los constituyentes de la superficie de las células de Langerhans. Quizás algunos alérgenos de contacto forman directamente un complejo inmunológico con los antígenos en la superficie de las células de Langerhans antes de combinarse o conjugarse con proteínas epidérmicas, dérmicas o séricas.

En contraste en la alergia dérmica retardada los fagocitos monocíticos son las células encargadas. Aquí puede suceder que el alérgeno químico primero se conjuga con las proteínas epidérmicas, dérmicas o séricas y, luego, es "procesado" por los fagocitos monocíticos. Estas diferencias entre alergia de contacto retardada y alergia dérmica retardada serían las responsables para

la diferencia entre los eventos de la aplicación tópica y de la inyección de un alérgeno de contacto.

Otra hipótesis sugerida es que las células de Langerhans bajo la primera exposición de un alérgeno químico simple y en estas condiciones lleva al desarrollo de sensibilización o del desarrollo de tolerancia. Como es conocido, el contacto con un alérgeno tiende a inducir sensibilización alérgica, mientras que la ingestión o la inyección intravenosa tiende a inducir tolerancia. La posible explicación es que cuando la exposición ocurre por contacto cutáneo, las células de Langerhans están dispuestas para la presentación del alérgeno o linfocitos genéticamente susceptibles la idénticos. En contraste, después de la ingestión o de la inyección el sistema de células de Langerhans de la piel es obviado y el alérgeno puede ejercer un efecto inhibitorio directo en los linfocitos genéticamente susceptibles del sistema linfático, por lo tanto, induciendo tolerancia inmunológica específica.

Es obvio, que gran conocimiento se ha obtenido durante los últimos 17 años acerca de las células de Langerhans, pero todavía estamos en el comienzo para conocer las funciones inmunológicas y la naturaleza de esta célula; por consiguiente, terminaré mi Conferencia con las preguntas que considero requieren convenientemente mayor investigación:

-¿Cuál es el origen de las células de Langerhans?

- Son las células dendríticas indeterminadas de la epidermis o las células reticulares interdigerantes de los nódulos linfáticos células pre Langerhans?

-¿Cuáles son los productos secretados por las células de Langerhans?

¿Son las células de Langerhans responsables en la producción de linfocitos efectos y supresores?

-¿Cuál es el papel de las células de Langerhans en las reacciones medidas por anticuerpo y en la hipersensibilidad basofílica cutánea?

\* Traducido por Dr. Luis Gómez Carrasquero

### **Pregunta - Dr. Gómez Carrasquero:**

Realmente me siento emocionado al oír al Profesor Baer, ojalá, sus lecciones continúen por mucho más tiempo. Hace 20 años lo oí exactamente igual en Nueva York. Quiero preguntarle lo siguiente: ¿Si el Trisolaren es una gran o pequeña molécula para ser captada por las células de Langerhans y si la ultravioleta A y a veces la B, pueden destruirla y de esa manera explicarnos la tolerancia inmunológica que adquieren los pacientes, por ejemplo, de Psoriasis y Micosis Fungoide, cuando son sometidos al tratamiento con PUVA?

### **Respuesta - Dr. Baer:**

Sí; los psoralenos son tomados por la célula de Langerhans, todavía no ha sido estudiada, pero creo que la célula de Langerhans no solamente toma

las partículas de sustancias pequeñas que producen alergias sino muchas sustancias que entran a la piel del medio ambiente, y no hay razón para presumir que los psoralenos no sean tomados también. Aparentemente los psoralenos no tienen capacidad destructiva para ocasionar sensibilizaciones de contacto en los linfocitos.

Quisiera responder ahora la otra parte de la pregunta del Dr. Gómez y es el significado de la exposición UVB de las células de Langerhans. Sí, el efecto de UVB sobre las células de Langerhans de la epidermis ha sido recientemente estudiado por Sckylone y sus colaboradores, pero realmente no conocemos las implicaciones de la ausencia temporal, o por lo menos la ausencia funcional del sistema de las células de Langerhans en la epidermis. Hay una posibilidad, es muy bien conocido que el Basocelular y el Melanoma son más comunes en áreas de gran exposición solar. No se conoce si la ausencia de las células de Langerhans pueda disminuir la resistencia de la piel del hombre a la célula de melanoma.

**Pregunta - Dr. Perfetti:**

¿Podría explicarse a través de la existencia de las células de Langerhans las denominadas urticarias de contacto producidas por PTV, Níquel, etc., de la misma manera que estos alérgenos están involucrados en los eczemas de contacto?

**Respuesta - Dr. Baer:**

Sí, creo que estos alérgenos son los que toman la célula de Langerhans en la epidermis y los expone a linfocitos susceptibles y ocasionan reacciones en la epidermis, en la dermis, en los vasos linfáticos y en el ganglio linfático regional, pero quiero llamar la atención de que la evidencia es que aún en la piel que no está reaccionando inmunológicamente de la célula de Langerhans están ocupadas en migraciones desde la epidermis hasta el nódulo linfático regional. La diferencia entre la piel reactiva inmunológicamente y la piel normal, es que el número de células de Langerhans que emigran de la epidermis hacia el ganglio linfático parece ser aproximadamente de un tercio a un séptimo mayor que el número en piel normal. Por lo tanto, la circulación de las células de Langerhans son aceleradas en la piel inmunológicamente reactiva.

**Pregunta - Dr. Arévalo:**

Una pregunta muy corta; escuché la explicación que dio a la pregunta del Dr. Gómez, pero concretamente no se sabe por qué mecanismo desaparece la célula de Langerhans después de la exposición de rayos ultravioletas. Existía anteriormente la creencia de que las células de Langerhans eran algo así como melanocitos gastados que ante estímulos podían recuperar la función de melanocitos y el hecho de que desaparecieran después de la exposición de rayos ultravioletas pareciera apoyar ese punto de vista.

**Respuesta - Dr. Baer:**

El concepto previo era completamente errado debido a que describía un concepto abandonado de que las células de Langerhans eran parte del sistema nervioso, y que eran parte del sistema melanocítico aunque muy lógico,

puesto que melanocitos y células de Langerhans tenían dendritas, pero también ha sido señalado ser incorrecto y como he dicho, las células de Langerhans son células **mesenquimáticas**. De acuerdo con las lesiones que ocasionan con el UVB solamente es reportado en ratones. Yo no estoy seguro de que en los reportes que he leído, de que las células de Langerhans hayan desaparecido electrónicamente pero que no son demostrables con coloración de ATP asa y también como he dicho, estos investigadores han encontrado alteraciones profundas inmunológicas asociadas con estas ausencias de tinción, específicamente ATP asa.

**Pregunta - Dr. Planas:**

Yo quisiera formularle una pregunta muy concreta al Profesor Baer: ¿Se ha podido determinar por medios histoquímicos o por marcadores enzimáticos, a nivel del microscopio electrónico, la naturaleza exacta de los organelos en forma de raqueta de localización intracitoplasmática que tienen estas células?

**Respuesta - Dr. Baer:**

Sí, la distribución de los gránulos de células de Langerhans se puede ver en cualquier sitio del citoplasma de estas células. Pero nadie ha sido capaz de decir de dónde se derivan estos organelos, las dos hipótesis son: invaginación de la membrana celular o que son derivados del aparato de Golgi. No existe una tinción especial para demostrar estos gránulos.

**Pregunta - Dr. Kerdel Vegas:**

En el curso de la última hora creo que hemos tenido una magnífica síntesis del conocimiento sobre esta célula tan importante y realmente estamos muy agradecidos por esta puesta al día de esta materia tan interesante.

Yo quisiera preguntarle al Dr. Baer, ¿si existe una patología tumoral, propia de la célula de Langerhans bien en humanos o en animales de experimentación, si se conoce algún tumor, alguna proliferación de esta célula?

**Respuesta - Dr. Baer:**

El tumor de la célula de Langerhans en las lesiones de la Histiocitosis X. Por lo que he leído de la Histiocitosis X no sé si esto es una hipertrofia benigna o maligna, o de la célula de Langerhans. Existen pocas diferencias, descritas entre la célula de Langerhans en la Histiocitosis X en el hueso y en las que residen en otros tejidos, particularmente en la epidermis. Creo que existen innumerables preguntas que no serán posibles contestar hasta que una nueva técnica sea desarrollada para aislar la célula de Langerhans en número suficiente de tejido humano y dejarla viva o hasta que sea posible cultivarla.

Aquellos que están interesados en esta materia lo leerán en el Journal of Investigative Dermatology que se refiere a los mecanismos inmunológicos de las enfermedades de la piel, donde una de las secciones fue dedicada a la célula de Langerhans. En este trabajo también hay un estudio para cultivar las células, pero hasta ahora todavía no ha sido exitoso.

Por último quisiera dejar la pregunta de si las células de Langerhans

juegan un papel como anticuerpos mediadores de los tumores el cual todavía es completamente desconocido. Porque algunos complejos inmunes han destruido completamente las células de Langerhans en las series de cobayos, por lo tanto, algunos complejos inmunes circulantes pueden dañar las células de Langerhans e interferir en los mecanismos inmunológicos mediados por células, pero estas reacciones no se han visto en animales que tienen deficiencia genética del complejo C-4, pero son los únicos experimentos que existen en las reacciones mediadas por células que todavía se desconocen completamente.

**ALGUNOS RECIENTES AVANCES  
CON RESPECTO A LAS ENFERMEDADES  
DE TRANSMISION SEXUAL**

JOHN C. HUME M. D. DR. SALUD PUBLICA \*

Estar aquí como invitado de los destacados miembros de esta sociedad es para mí a la vez un gran privilegio y un real placer. Eso es notable para mí, porque estaba pendiente de esta oportunidad desde aproximadamente el año 1950 cuando fui electo miembro de Honor de esta sociedad. Quisiera expresar en este momento mi profundo agradecimiento para la cortés invitación de encontrar a ustedes aquí y para la afectuosa hospitalidad dada a la Señora Hume y a mí personalmente.

El tema de hoy, en muchos sentidos, representa un trabajo mucho más fácil que no podría ser el caso hace diez o veinte años.

Como ustedes recordarán, hubo una tremenda baja en el interés por las enfermedades venéreas después de la Segunda Guerra Mundial, cuando el regreso a una mejor estabilidad social y la introducción de la Penicilina con su consecuente descenso de la tasa, produjeron la superoptimista creencia que la sífilis y la gonorrea serían erradicadas como problema mayor de Salud Pública. De ahí, surgió una importante caída en el apoyo para la investigación en este campo.

En realidad, hubo un decenio de renovación del interés y una efusión de nuevos hallazgos excitantes. Esto ha conducido a otro tipo de problema: Es una difícil tarea decidir sobre aquellos avances que deberían ser incluidos en tal presentación.

Después de un considerable debate conmigo me he decidido por cuatro aspectos: Uno, un problema particularmente difícil, es el estudio de las enfermedades de transmisión sexual en el homosexual masculino. El segundo es el de la amenaza de la Salud Pública planteada por la infección gonocócica asintomática en el hombre.

Los otros dos aspectos posiblemente son de más directo interés para los dermatólogos; la posibilidad de un agente antiviral nuevo, seguro y efectivo contra el Herpes Simple y por último, algunos comentarios sobre verrugas, particularmente Condiloma Acuminado.

**1. EL HOMBRE MASCULINO Y LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL**

La presencia de los homosexuales masculinos ha sido históricamente reconocida en todas las sociedades. Es muy difícil obtener una medida de la

---

\* Profesor de Administración de los Servicios de Salud.  
Universidad John Hopkins.  
Escuela de Higiene y Salud Pública.

proporción que representa este grupo y en un sentido amplio, reflejar el grado con que una sociedad cualquiera les tolera y el tipo de sanción que les impone. Kinsey (1) y sus colaboradores relataron, en su bien conocido estudio de 1948 que 31 % de los hombres de la población blanca de los Estados Unidos había tenido por lo menos una experiencia homosexual y 4% tenían esta práctica en forma constante y persistente. Se estima que en los Estados Unidos hay un promedio de 1 a 2 millones de personas (2) del lado conservador. Algunos estudios como los de Bell y Weinberg (2, 3) indican que hay una amplia variación en los patrones de conducta y de personalidad; no hay duda que como grupo, ellos son menos estables en su relación y también hay una gran proporción de anónimos entre los compañeros sexuales, así como también mayor promiscuidad que en el caso de los hombres heterosexuales. Kinsey estimó que el homosexual masculino promedio en el curso de su vida tenía 1.000 compañeros diferentes aproximadamente.

La notable variedad en las prácticas implicadas, como ha sido reportado en muchas publicaciones (2, 4), se juntó con el alto grado de promiscuidad, de anonimato y con el temor a la revelación de parte de muchos, lo que muy probablemente explica la tasa inusualmente alta y las variaciones de la enfermedad dentro de esta comunidad.

Muchos creen que por lo menos la mitad de los casos de sífilis primaria y secundaria en los Estados Unidos y muchos otros países, se encuentra entre los homosexuales masculinos o en hombres bisexuales. Henderson (5) relató en 1974, basándose en 10 a 14.000 entrevistas de pacientes de sexo masculino con sífilis primaria o secundaria, que aproximadamente 26% de los individuos eran homosexuales y 10% bisexuales, mientras que el Centro para el Control de Enfermedades señaló en 1976, que las cifras respectivas fueron 36% y 10%. Datos similares han sido señalados en Inglaterra en 1971 por Willcox (6). Los mismos estudios indican que en la zona urbana las proporciones deben ser mayores: Seattle 68,0%; Londres 62,1%.

El problema de la gonorrea, en término numérico es mayor, aunque un menor porcentaje del total se propaga por la homosexualidad. La mayoría de las estimaciones en los Estados Unidos están al nivel de 10%.

Pero los estudios de Willcox muestran que en el Reino Unido (U.K.) el porcentaje de casos de gonorrea en las clínicas para ETS era de 4% en Wales y Escocia, 10,5% en toda Inglaterra y 19,9% en Londres. Otros países del Oeste de Europa presentaron proporciones del orden de 5 a 25%. Se encontró infección faríngea hasta en un 20 a 25% de homosexuales masculinos con gonorrea (7). En muchas clínicas para homosexuales las infecciones gonocócicas anorectales son más frecuentes que las uretrales (8, 9, 10).

Es evidente que el linfogranuloma venéreo, el chancro blando y el granuloma inguinal son transmitidos a través de relaciones homosexuales; pero en realidad son menos frecuentes. Herpes Simple tipo 1 y 2 (11), infecciones por Chlamydia (12) y verrugas venéreas (13) son también fácilmente transmisibles y frecuentemente encontradas. En los homosexuales masculinos las verrugas anales y perianales son más comunes que las verrugas en el pene (13).

En muchos aspectos, el punto más dificultoso del problema es el gran número de enfermedades que generalmente son transmitidas por mecanismos diferentes de las relaciones sexuales, pero que son un riesgo considerable para el hombre homosexual. Con especial importancia mencionamos las enfermedades entéricas y la hepatitis B.

Realmente no es una sorpresa que el sexo oroanal o el intercambio anal seguido de la práctica de felación expone al individuo a la posibilidad de infección con la gama completa de las enfermedades entéricas. Epidemias de Giardiasis (14) y de Fiebre Tifoidea (15) han sido reportadas por transmisión sexual en igual forma que las de Shigella (16, 17, 18). Se ha reportado también este mismo tipo de transmisión con Entamoeba Histolytica (19, 20) y Enterobius Vermicularis (21). Dada la gravedad de esta enfermedad y la tasa relativamente alta entre homosexuales masculinos, (22, 23, 24) se ha dado especial atención a la hepatitis B en este grupo.

Habiendo establecido en una forma rápida la magnitud y la diversidad del problema, vamos a considerar algunas de sus implicaciones para la clínica. En términos generales el médico debe estar alerta frente a la desconocida dimensión del problema y a la posibilidad de que el paciente de sexo masculino pueda muy bien ser homosexual: también debe estar enterado de este problema especial planteado por los homosexuales en igual forma que del diagnóstico y de las medidas terapéuticas que su manejo implica.

El tiene que, a pesar de sus propias preferencias sexuales o sus inclinaciones personales, estar preparado para tratar con igual comodidad, sensibilidad e interés, a un individuo de este grupo como a cualquier otro. Especialmente es muy importante la cooperación con las autoridades de salud para la notificación del caso y la investigación epidemiológica.

Hay muchos puntos a enfatizar más específicamente cuando se trata de pacientes masculinos con antecedentes de haber sido expuestos a enfermedades de transmisión sexual. En la historia del paciente es importante obtener información relativa a sus preferencias sexuales y a su comportamiento. La información obtenida será más útil al efectuarse el examen clínico. No es necesario decir a un dermatólogo que el paciente debería estar totalmente desnudo para examinar con cuidado toda su piel, así como su orofaringe. En este grupo de pacientes en realidad, es especialmente importante que se haga un cuidadoso y detallado examen de la región perianal y que se realice también un examen anoscópico, visto que el canal anal es sitio común de chancro y condiloma acuminado. Además, donde el servicio tenga recursos adecuados, a todo paciente de sexo masculino conocido o sospechoso de ser homosexual, debe tomársele muestras de faringe y recto para el cultivo de gonococos.

El tema de la infección gonocócica faríngea es de particular importancia. Primero, el diagnóstico no es fácil de hacer, debido a que la mayoría, probablemente el 90% de los casos (9, 10), son asintomáticos. Segundo, es clínicamente indistinguible por la apariencia del huésped, de otras infecciones virales o bacterianas de la faringe. Tercero, los pacientes con faringitis gono-

cóccicas presentan un mayor riesgo de desarrollar una septicemia gonocócica que los pacientes con una gonorrea anogenital no complicada (7).

Finalmente, los esquemas terapéuticos que tienen alto éxito en la erradicación de *N. Gonorrhoea* en otros sitios, son mucho menos efectivos en esta localización. Por estas razones, la disponibilidad y el uso de cultivos de gonococos son elementos esenciales en el proceso diagnóstico. Además, por la presencia frecuente de otras *Neisserias*, se debe llevar a cabo la diferenciación con pruebas confirmatorias.

Con respecto a la terapia, parece que los mejores resultados son obtenidos con 4.800.000 unidades de penicilina acuosa intramuscular, más 1 gr. probenecid oral; o tetraciclina, en un período de varios días: por ejemplo, una dosis de 1,5 gr., y después 0,5 gr. cuatro veces al día hasta un total de 9 a 9,5 gr. Los esquemas a dosis única con respecto al uso de la droga, parecen menos efectivos que un tratamiento de varios días; la Espectinomicina ha dado resultados sumamente frustrantes (más de 80% de fallas) (7).

Incidentalmente, la División de Control de Enfermedades Venéreas del Centro para el Control de las Enfermedades, ha adoptado recientemente nuevos esquemas de tratamiento para gonorrea, basándose en estudios publicados y en los consejos de distinguidos grupos de médicos consultantes (25).

Más o menos lo anverso de lo antes mencionado es el hallazgo de una enfermedad entérica o hepatitis B en un paciente masculino donde la historia no evidencia la fuente de infección. Hay a veces circunstancias que deberían despertar sospechas de propagación homosexual; por ejemplo, hepatitis B. Si hay una epidemia ante un grupo varón sexualmente activo, especialmente si no existen casos familiares, ninguna historia, o muy limitada, de inyecciones parenterales en el grupo, se debe considerar la posibilidad de hepatitis B, tal como ha ocurrido en ciertas poblaciones de prisioneros.

Si las enfermedades entéricas como Shigellosis o tifoidea aparecen en un grupo de hombres donde al parecer no hay fuente común de agua, o contaminación alimenticia o comedor común, debe descartarse la transmisión sexual como base de diseminación.

Si un paciente es conocido como homosexual, el médico debe informarle con respecto a los riesgos a que está expuesto y avisarle de las precauciones que debe tomar, entre las que hay medidas regulares como el uso del condón. Otro tipo de protección en la práctica, además del uso del condón en el sexo vía anal, es el uso de cremas o jaleas anticonceptivas, la mayoría de las cuales contienen agentes treponemicidas y bactericidas (26). El hecho de evitar relaciones homosexuales con individuos que presentan síntomas de diarrea o ictericia es evidentemente una buena medida. Los ensayos clínicos están en vías de probar la eficacia de preparaciones de virus muertos utilizando HBsAG. Esas experiencias se llevaron a cabo en seis sitios, todos trabajando con pacientes homosexuales de sexo masculino. Se esperan resultados interesantes para 1980.

## 2. URETRITIS GONOCOCCICA ASINTOMATICA EN EL HOMBRE

Se ha mencionado ya el hecho de que las infecciones gonocócicas faríngeas son usualmente asintomáticas. Esta misma imagen clínica se observa aunque en grado menor, en infecciones anorrectales. Aproximadamente 2/3 de estos casos fueron notificados como asintomáticos (10). La probabilidad de que un 75% de mujeres con cervicitis gonocócica desconozcan su infección, ha sido un dogma establecido durante muchas décadas. Estos hallazgos son generalmente entendidos y bien aceptados. Parece menos reconocido, aceptado y preocupante para los médicos, que la uretritis gonocócica asintomática del hombre no sea un hecho inusual. Poco tiempo después de la introducción del método de cultivo para gonococos, Carpenter en 1940, reconoció los portadores asintomáticos como un problema (27). Prácticamente no hubo más mención de este aspecto en la literatura hasta veinte años después, cuando Pariser y Marino notificaron que en su clínica, 10% de los contactos masculinos de mujeres con cultivo positivo para gonorrea, hospedaban gonococos, pero eran asintomáticos (28). Desde entonces ha habido un número creciente de estudios dedicados a este problema.

Muchos factores deben ser señalados y enfatizados. Este grupo de pacientes asintomáticos constituye un gran problema de salud pública, si lo vemos desde el punto de vista de que ellos no reconocen la necesidad de atención médica y permanecen sexualmente activos, generando una fuente potencial de infección durante varias semanas o meses.

Dentro de este grupo están muchos de los fracasos terapéuticos, que aún con esquemas recomendados de penicilina G procaína acuosa, ampicilina o tetraciclina, representan 5 a 10% de los grupos tratados (29). Esto subraya la importancia de asegurar la prueba de curación (cultivo uretral en todos los pacientes tratados), después de 5 a 7 días en los pacientes tratados con penicilina y de 48 a 72 horas después de la terapia con tetraciclina.

De especial importancia son los contactos asintomáticos de mujeres que padecen gonorrea. Handsfield y colaboradores encontraron que 40% de esos contactos asintomáticos estaban infectados (30) e hicieron énfasis en la necesidad de un examen cuidadoso incluyendo la recomendación de cultivo uretral en estos individuos.

Esos porcentajes pueden ser más altos en los contactos masculinos cuya pareja femenina presenta complicaciones como enfermedad inflamatoria pélvica o infecciones gonocócicas deseminadas.

Handsfield y Holmes (31), reportaron un excelente ejemplo del problema que presenta el hombre infectado asintomático para sus compañeras: Un hombre fue la fuente de infección de ocho mujeres, en el período de dos meses aproximadamente; siete de esas mujeres tenían artritis gonocócica o enfermedad inflamatoria pélvica o ambas enfermedades.

A pesar de que seis de las mujeres le informaron de sus infecciones, él se negó a hacerse un examen debido a que no tenía ningún síntoma y no se

convenció de que pudiera tener gonorrea. Finalmente fue localizado por medio de la investigación de contactos y llevado al tratamiento.

Hay evidencias de que ciertos auxotipos específicos de gonococos son los aptos para causar infecciones asintomáticas. Crawford y colaboradores reportaron que el auxotipo Arginina-Hipoxantina Uracil (ARG-HIP-URA), está presente en 24 de 25 casos (96%), de una serie de hombres asintomáticos y en 10 de 25 casos (40%) en hombres sintomáticos (32). En otros estudios Knapp y Holmes encontraron que esta cepa estaba presente en 78,6% de los 42 pacientes con infección gonocócica diseminada en oposición a 36,1% de los pacientes con gonorrea no complicada (33). Es ligeramente tranquilizante que este especial auxotipo sea altamente susceptible a la penicilina (33).

En vista de la reconocida frecuencia de gonorrea asintomática, no solamente en mujeres sino en hombres, y al aparente aumento del riesgo de complicaciones causadas por cepas encontradas en hombres sin uretritis sintomática, se acepta generalmente que los contactos conocidos de gonorrea deben recibir tratamiento.

Mientras se hace el esfuerzo por establecer el diagnóstico, debe ponerse un tratamiento aún en presencia de frotis negativos, en espera del resultado del cultivo. También se debe hacer pruebas de curación por cultivo.

### **3. ESFUERZOS EN LA EXPERIMENTACION**

#### **CON UN NUEVO AGENTE TERAPEUTICO ANTIHERPETICO**

Las infecciones de virus herpético (HSV) constituyeron una plaga y frustración tanto para pacientes como para médicos. Las encuestas indican que de acuerdo a su actividad sexual y a factores socioeconómicos, del 10 al 70% de los adultos tienen anticuerpos para herpes virus hominis tipo 2 y una prevalencia alrededor de 100% contra los tipos 1 ó 2 (34). Se ha aumentado el interés por la encefalitis, la queratitis y las serias manifestaciones neonatales así como por las que tienen posible relación con el cáncer.

La terapia de las lesiones comunes de la membrana mucosa y de la piel ha sido decepcionante. La Idoxuridina que es muy efectiva en lesiones oculares no tiene el mismo éxito en lesiones de otros sitios (34). La terapia con fotoinactivación por medio de colorantes heterocíclicos, después de gozar de un gran impacto por varios años, ha sido casi totalmente abandonada porque estudios controlados arrojaron dudas con respecto a su eficacia y hay evidencia notable de su posible relación oncogénica (35).

En los primeros días de este año, científicos de la Universidad de Pennsylvania reportaron los resultados del siguiente estudio: compararon el efecto terapéutico de un gel conteniendo 0,19% de 2-Deoxy-D-Glucosa en una crema de Nitrato de Miconazola al (2%), con un grupo de control en el tratamiento de mujeres que padecían de herpes genital. Hubo una reducción marcada en la duración de las lesiones iniciales y recurrentes y en el período de eliminación del virus en el grupo tratado. También ocurrió una menor recurrencia en aquellas personas que recibieron la droga (36).

Realmente, el mayor entusiasmo actual se centra en el trabajo que se realiza con el agente antiviral Acyclovir. Esto fue desarrollado en "Wellcome Research Laboratories" en los Estados Unidos. Se han desarrollado estudios extensos en cultivos de tejidos y en animales y ahora están en desarrollo ensayos clínicos tanto en los Estados Unidos como en U. K. Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en animales, demostrando muy baja toxicidad al respecto. Es muy efectivo contra el tipo 1 de la encefalitis murina y la queratitis y la infección herpética cutánea en cobayos (37).

Los estudios en seres humanos sobre el uso sistémico de Acyclovir están hoy en día sólo en la fase inicial. Existen cuatro tipos de estudios a llevar a cabo.

**El primero**, actualmente iniciado, es un estudio doble ciego, prospectivo de la utilización de la droga en adultos con graves infecciones de HSV 1 y 2 Varicela-Zoster y citomegalo-Virus (CMV). (Basándose en estudios de laboratorio, parece que HSV-1 es el más sensible a la droga seguido de cerca por HSV2). El virus varicela-zoster es menos sensible, pero lo suficiente como para esperar que la droga sea efectiva. El pesimismo es considerable con respecto al uso de la droga en infecciones por citomegalovirus debido a que el CMV no tiene su propia timidina-Kinasa. Los resultados de esos estudios no serán conocidos por algún tiempo.

**El segundo**, investigará su uso en la encefalitis del adulto.

**El tercero** y el cuarto, serán dirigidos a estudios de las infecciones neonatales e infecciones graves en niños con problemas inmunológicos. Ningún paciente ha sido actualmente introducido en esos últimos estudios.

De mucho más interés para los dermatólogos son los estudios sobre el uso tópico de Acyclovir. Existen tres tipos de estudios.

Todos han empezado con la cantidad de infecciones oftálmicas, labiales y genitales. Con respecto a las infecciones genitales en Estados Unidos, tres grupos están llevando a cabo los estudios anticipados (doble ciego), y se espera que uno de ellos tendrá resultados listos para la publicación dentro de los seis meses próximos. Los resultados preliminares no publicados sobre la naturaleza de casos reportados, especialmente del Reino Unido (UK), son altamente optimistas y la mayoría de los que trabajaron con Acyclovir tienen alguna seguridad de que las experiencias confirmarán sin duda su eficacia contra herpesvirus (HSV) 1 y 2.

Si así es, la droga será puesta en venta para uso tópico, dentro de un año.

#### **4. TOXIDAD DE LA PODOFILINA: UN RECORDATORIO**

En relación con papilomavirus humanos comentaré dos tópicos relacionados.

**El primero**, se refiere al riesgo potencial del tratamiento local de las verrugas genitales. El hecho de que exista un exceso de medidas terapéuticas

utilizadas en el tratamiento de verrugas, es en sí misma una clara evidencia de las deficiencias de cualquier modalidad en particular. En el tratamiento de las verrugas anogenitales, la podofilina parece ser el agente más utilizado en los Estados Unidos, cuando la membrana mucosa no está implicada; aunque también la crioterapia tiene sus defensores. Desde hace muchos años se conoce el poder tóxico de la podofilina, pero las instrucciones del pasado llevan camino de ser olvidadas. Es evidente que la toxicidad sistémica puede manifestarse cuando se hace aplicación local excesiva en áreas extensas o se deja en contacto con la piel por largo tiempo. Las manifestaciones pueden incluir síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, hiperventilación, taquicardia, neuropatía periférica y estado de confusión. Se puede observar toxicidad de la médula ósea tal como leucopenia y trombocitopenia o insuficiencia renal y en algunos casos, coma y muerte (39, 40, 41).

Se ha advertido contra su uso durante el embarazo por su toxicidad sobre la madre y el feto y sus posibles efectos dismorfogénicos (42). Recientemente se publicaron dos ejemplos más de las graves complicaciones de este agente terapéutico (43, 44). En los dos ejemplos ocurrió grave supresión de la médula ósea y en uno de los casos hubo severa neuropatía periférica sensorial y motora.

Por su muy limitado índice terapéutico, el médico debe cuidadosamente pesar la necesidad del uso de esta droga en el tratamiento del condiloma acuminado extenso.

## **5. LOS MAS RECIENTES ADELANTOS EN NUESTRO CONOCIMIENTO SOBRE LOS PAPILOMAVIRUS HUMANOS**

El otro aspecto de las verrugas venéreas a discutir, tiene relación con los recientes hallazgos respecto a nuestro conocimiento de los papilomavirus y su relación con la enfermedad en el ser humano.

Aunque las verrugas genitales han sido reconocidas por siglos, es sólo recientemente que el problema de su etiología y modo de transmisión ha sido resuelto (45). Muchos habían considerado que las verrugas comunes de la piel y los condilomas acuminados tenían el mismo agente causal. A pesar de que ningún papilomavirus ha crecido en cultivo de tejido, ha sido posible caracterizar las proteínas y los ADN de esos virus en varios sitios de la piel, utilizando partículas de virus logradas de verrugas (46). Esta práctica no ha sido posible en las verrugas genitales a causa de la escasez de partículas virales en los condilomas.

Como resultado de los estudios serológicos, se evidenció en los últimos tres años que existe una gran heterogeneidad antigénica en los papilomavirus humanos (PVH).

Por ejemplo, existen ahora cinco serotipos que han sido identificados y al parecer existen otros (47). Se pueden mencionar también algunas notables correlaciones entre la morfología de las verrugas y PVH. Por ejemplo de 44 verrugas plantares profundas, "39 dieron reacción al serotipo 1; de 10 verrugas

plantares superficiales, 9 eran de serotipo 2, y en igual forma eran 9 de 12 verrugas múltiples comunes; y 12 de las 12 verrugas planas eran del serotipo 3. Un descubrimiento todavía más interesante fue el -de las lesiones lanas de epidermodisplasia verruciforme; en 9 casos todos tenían HPV de serotipo 3, mientras que todos los 18 casos con lesiones parecidas a la pitiriasis eran de serotipo 5 (48). Esto también confirma la evidente diferencia inmunológica entre el virus de Epidermodisplasia Verruciforme, y las verrugas plantares y de manos, aisladas por medio de otras técnicas (49). Eso tiene especial importancia visto que sólo en las lesiones parecidas a la pitiriasis se encuentra transformación maligna (50). El virus de las verrugas genitales no se clasifica en ninguno de los serotipos HSV establecidos (51).

Esos descubrimientos y los avances en relación a la aplicación de técnicas inmunológicas a los PVH, dejan una promesa de pronto desarrollo de precisas pruebas diagnósticas. Este punto presenta mayor importancia en el diagnóstico de las lesiones planas, condilomatosas y no papilares del cervix. Se ha demostrado que tales lesiones son frecuentes en ausencia de otros condilomas cervicales o de la piel (52). Son difíciles de visualizar y a menudo son mal diagnosticadas como displasia o neoplasia intraepitelial. Meisels y colaboradores (52), encontraron que la infección condilomatosa en el 1% de muestras recogidas rutinariamente era la más común anormalidad.

Sin duda la mayoría de los condilomas acuminados responde a la terapia o regresan en forma espontánea. Sin embargo, los condilomas vulvares han sido considerados como lesiones premalignas, estimándose que 5% de los carcinomas vulvares son complicaciones de verrugas genitales. También se estimó que 15% de los carcinomas del pene tienen la misma asociación (46). Existe también fuerte sospecha que los papilomas de la laringe encontrados en el primer año de la vida, son el resultado de infección contraída de la madre durante el nacimiento (53).

En vista de que las verrugas genitales ocupan probablemente el cuarto lugar de frecuencia entre las enfermedades de transmisión sexual (.54, 55), después de la gonorrea, la tricomoniasis y las infecciones por clamidia y que existe alta sospecha de evidencia de asociación de los Papilomavirus en el cáncer, así como en el papiloma laríngeo infantil, es muy estimulante saber que el interés por los PVH está creciendo y que se están haciendo muchos progresos en forma rápida, en nuestro conocimiento básico sobre los virus y el comportamiento del huésped.

Lamento que ahora no sea posible cubrir más de los interesantes aspectos que se están llevando a cabo. Por ejemplo, los nuevos estudios sobre la sífilis murina, que pueden llevar a un mejor conocimiento de la inmunogenética de la sífilis y aún hasta el cultivo de *T. Pallidum*, o los elegantes experimentos sobre los efectos de la mutación genética de los metabolitos del Metronidazole, el mecanismo de su producción y la forma de bloquear este mecanismo. Sin embargo es un placer y es estimulante para nosotros, que hemos trabajado en este campo durante los pasados cuarenta años, ver el aumento del número de jóvenes investigadores consagrando sus energías a los aspectos de labora-

torio, clínicos, epidemiológicos y preventivos de las Enfermedades de Transmisión Sexual.

Una vez más muchas gracias por la oportunidad de asistir a esta hermosa conferencia.

\* Traducido por: Dr. Cornelio Arévalo

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Kinsey AC, Pomeroy WB & Martin CE: "Sexual Behavior in the Human Male". W. B. Saunders, Philadelphia, 1948.
- 2) Bell AP & Weinberg MS: "Homosexualities". Simon & Schuster, New York, 1978. 3) Masters WM & Johnson VE: "Homosexuality in Perspective". Little, Brown & Co., Boston, 1979.
- 4) Fenwick RD: "The Advocate Guide to Gay Health". E. P. Dutton, New York, 1978.
- 5) Henderson RH: "Improving Sexually Transmitted Disease Services for Gays: A National Perspective". *Sex Trans Dis* 4:5862, 1977.
- 6) Willcox RR: "Society and High-Risk Groups" in "Sexually Transmitted Diseases", eds Catterall RD & Nicol CS, pp 31-48, Academic Press, New York, 1976.
- 7) Kraus SJ: "Incidence and Therapy of Gonococcal Pharyngitis". *Sex Trans Dis* 6:143-147 (Suppl. to N° 2), 1979.
- 8) Judson FN: Editorial: "Sexually Transmitted Disease in Gay Men". *Sex Trans Dis* 4:76-78, 1977.
- 9) Shahidullah M: "Pharyngeal Gonorrhea in Homosexuals". *Brit J Ven Dis* 52:168-169, 1976.
- 10) Merino HI & Richards JB: "An Innovative Program of Venereal Disease Casefinding, Treatment and Education for a Population of Gay Men". *Sex Trans Dis* 4:50-52, 1979.
- 11) Personal Observation.
- 12) Golmeier D & Darougar S: "Isolation of Chlamydia trachomatis from Throat and Rectum of Homosexual Men". *Brit J Ven Dis* 53:184-185, 1977.
- 13) Carr G & Willian DC: "Anal Warts in a Population of Gay Men in New York City". *Sex Trans Dis* 4:56-57, 1977.
- 14) Meyers JD, Kiharic HA & Holmes KK: "Giardia lamblia Infection in Homosexual Men". *Brit J Ven Dis* 53:54-55, 1977.
- 15) Dritz SK & Braff EH: "Sexually Transmitted Typhoid Fever". *N Eng J Med* 296:1359-1360, 1977.
- 16) Bader M, et al: "Venereal Transmission of Shigellosis in Seattle King County". *Sex Trans Dis* 4:89-91, 1977.
- 17) Dritz SK & Back AF: "Shigella Enteritis Venereally Transmitted". *N Eng J Med* 293:1194, 1974.
- 18) Dritz SK, et al: "Patterns of Sexually Transmitted Diseases in a City". *Lancet* 11:3-4, 1977.
- 19) Kean BH: "Venereal Amebiasis". *N Y State J Med* 76:930-931, 1976.
- 20) Schmerin MJ, Gelston A & Jones TC: "Amebiasis - An Increasing Problem Among Homosexuals in New York City". *JAMA* 238:1386-1387, 1977.
- 21) Waugh MA: "Threadworm Infestation in Homosexuals". *Trans St John's Hosp Derm Soc* 58:224, 1972.
- 22) Szmunness W, et al: "On the Role of Sexual Behavior in the Spread of Hepatitis B Infection". *Ann Intern Med* 83:489-493, 1975.
- 23) Francis DP & Maynard JE: "The Transmission and Dutcome of Hepatitis A, B, and Non-B: A Review". *Epidem Reviews* 1:17-31, 1979.
- 24) Coleman JC, Waugh M & Dayton R: "Hepatitis B Antigen and Antibody in a Male Homosexual Population". *Brit J Ven Dis* 53:132-134, 1977.
- 25) Morbidity and Mortality Weekly Report 28:13-21, 1979.
- 26) Cutler JC, et al: "Vaginal Contraceptives as Prophylaxis Against Gonorrhea and Other Sexually Transmissible Diseases". *Advances in Plenned Parenthood (Excerpts Medica)* 12:45-56, 1977.
- 27) Carpenter OM & Westphal RS: "The Problem of the Gonococcus Carrier". *Am J Pub Hlth* 30:537-541, 1940.
- 28) Pariser H & Marino AF: "Asymptomac Gonorrhea in the Male". *South Med J* 57: 688-690, 1964.

- 29) Goodhart GL: "Treatment of Uncomplicated Genital Gonorrhea". *Sex Trans Dis* 6:126-142, 1979.
- 30) Handsfield HH, et al: "Asymptomatic Gonorrhea in Men: Diagnosis, Natural Course, Prevalence and Significance" *N. J. Eng Med* 290:117-123, 1974.
- 31) Handsfield HH & Holmes KK: "Microepidemic of Virulent Gonococcal Infection" *J Am Ven Dis Assoc* 1:20-22, 1974.
- 32) Crawford G, et al: "Asymptomatic Gonorrhea in Men: Caused by Gonococci With Unique Nutritional Requirements". *Science* 1352-1353, 1977.
- 33) Knapp JS & Holmes KK: "Disseminated Gonococcal Infections Caused by *Neisseria Gonorrhoeae* With Unique Nutritional Requirements". *J Infect Dis* 132:204-208, 1975.
- 34) Nahmias AJ & Roizman B: "Infection With Herpes-Simplex Viruses 1 and 2". *N Eng J Med* 289:667, 719-725, 781-789, 1973. 35) Berger RS & Papa CM: "Photokye Therapy - Cassandra Confirmed?" *JAMA* 238:133-134, 1977.
- 36) Slough HA & Giuntoli RL: "Successful Treatment of Human Genital Herpes Infections With 2-Deoxy-D-Glucose". *JAMA* 241:2798-2801, 1979.
- 37) Schaeffer HJ, et al: "9-(Hydroxyethoxymethyl) guanine Activity Against Viruses of the Herpes Group". *Nature* 272:583-585, 1978.
- 38) Elion GB, et al: "Selectivity of Action of an Antitherpetic Agent, 9-(2-Hydroxyethoxymethyl) guanine". *Proc Natl Acad Sci USA* 74:5716-5720, 1977.
- 39) Ward JW, et al: "Fatal Systemic Poisoning Following Podophyllin Treatment of *Condylomata Acuminatum*". *So Med J* 47:1204-1206, 1954.
- 40) Balucani M & Zellers DD: "Podophyllum Resin Poisoning with Complete Recovery". *JAMA* 189:634-640, 1964.
- 41) Montaldi DH, et al: "Podophyllin Poisoning Associated with the Treatment of *Condyloma Acuminatum*: A Case Report". *Am J Obstet Gynecol* 119:1130-1131, 1974.
- 42) Chamberlain MJ, et al: "Toxic Effect of Podophyllin Application in Pregnancy". *Brit Med J* 3:391-392, 1972. 43) Stoehr GP, et al: "Systemic Complications of Local Podophyllin Therapy". *Ann Int Med* 89: 362-363, 1978. 44) Rate RG, et al: "Podophyllin Toxicity". *Ann Int Med* 89: 723, 1978.
- 45) Oriol JD: "Natural History of Genital Warts". *Brit J Ven Dis* 47:1-13, 1971.
- 46) Zur Hausen H: "Human Papillomaviruses and Their Possible Role in Squamous Cell Carcinomas". *Curr Top Microbiol Immunol* 78:1-30, 1977.
- 47) Coggin JR & zur Hausen H: "Meeting Report - Workshop on Papillomaviruses and Cancer". *Cancer Res* 39:545-546, 1979. 48) Shah KV: Personal Communication.
- 49) Pass F, et al: "Identification of an Immunologically Distinct Papillomavirus from Lesions of Epidermodysplasia Verruciformis". *J Natl Cancer Inst* 59:1107-1112, 1977.
- 50) Jablonska S, et al: "Is EV an Infection with Wart Virus?" *J Invest Dermatol* 72:114-119, 1979.
- 51) Almeida JD, et al: "Characterization of the Virus Found in Human Genital Warts". *Microbios* 31:225-232, 1969.
- 52) Meisels A, et al: "Condylomatous Lesions of the Cervix. II Cytologic, Colposcopic and Histopathologic Study". *Acta Cytol* 21:379-390, 1977.
- 53) Cook TA, et al: "Laryngeal Papilloma: Etiologic and Therapeutic Considerations". *Ann Dint Rhino] Laryngol* 82:649-655, 1973.
- 54) Chief Medical Officer, United Kingdom: "Sexually Transmitted Diseases". *Brit J Ven Dis* 53:68-71, 1977.
- 55) Wiesner PJ, et al: "World Trends in Sexually Transmitted Diseases: The Situation in the United States". In "Sexually Transmitted Diseases", Catterall RD & Nicol CS, eds, pp 5-13. Academic Press, New York, 1976.

## **PROGRAMA MINIMO PARA CONTROL DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL VARIAS ALTERNATIVAS**

DR. RONALD ST' - JOHN

Mi tema de esta mañana es El Programa Mínimo para el Control de las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS): varias alternativas. Antes de elaborar los elementos básicos de un programa para control de las ETS debo revisar algunos de los problemas que influyen en nuestras decisiones.

En primer lugar, ¿Cuál es la magnitud del problema de las ETS? Todo lo que ha sido publicado en los últimos 15 años y que me ha sido posible leer, comienza en la siguiente forma: no se sabe la magnitud del problema de las ... etc., etc., etc. Las múltiples razones por las cuales no conocemos la magnitud del problema incluyen las siguientes: 1) la inadecuada supervisión y notificación de casos; 2) el diagnóstico incorrecto debido a la falta de recursos de laboratorio; 3) el cambio en los esquemas de conducta sexual; 4) la expansión de programas de control sanitario que traen aumentos artificiales en el número de casos diagnosticados; 5) programas de control de eficiencia marginal; 6) uso indiscriminado de antibióticos por el empleo masivo de la automedicación, y más. De todos modos vale la pena revisar en pocas palabras los datos que tenemos.

En los últimos 10 años la incidencia de chancro blando, linfogranuloma venéreo y donavenosis parece haber decrecido en todo el hemisferio. La incidencia de muchas otras ETS, por ejemplo infecciones por el virus del herpes simple, tricomoniasis y la uretritis no gonocócica, no se conoce en todo el hemisferio. Esto sólo deja para análisis la sífilis y la gonorrea.

En 1977, aproximadamente 172.000 casos de sífilis fueron notificados a la Oficina Sanitaria Panamericana. 67.000, o sea el 39% de ellos, fue declarado por Canadá y los Estados Unidos, países que en conjunto tienen más o menos el 40% de la población total.

La tendencia de las cifras obtenidas en los últimos 10 años sugeriría que hay una baja en la incidencia de sífilis y su subsecuente estabilización en Norte y Centro América, sin que se noten cambios en Sudamérica.

En los Estados Unidos hemos continuado observando una declinación en la incidencia de sífilis en todas sus formas. Y una muy alentadora baja en el número de casos de sífilis congénita en menores de 1 año. Aunque consideramos la sífilis controlada, estamos experimentando un cambio gradual en la epidemiología de la sífilis contagiosa: la primaria y secundaria. Estos cambios en la incidencia de la sífilis están expresados en la siguiente diapositiva: como cambios en los porcentajes al comparar un período determinado de tiempo de cualquier año con uno similar del año precedente.

\* Delegado Director de la División de Control de Enfermedades Venéreas de Estados Unidos. Georgia. Atlanta.

Los aumentos recientes que ustedes aprecian aquí se deben a la falta de recursos para operar simultáneamente un programa de sífilis y uno de gonorrea. Además se conoce el rol importante y creciente de la transmisión homosexual en los Estados Unidos. En algunas ciudades el 80 a 85% de los nuevos casos de sífilis primaria y secundaria pueden pesquizarse a un foco homosexual.

En 1977 se notificaron a la Oficina Sanitaria Panamericana aproximadamente 1.240.000 casos de gonorrea, pero de ellos, 1.000.000 era declarado por Estados Unidos y 51.000 casos por Canadá, Centro América reportó 98.000 casos y toda Sud América tuvo 88.000 casos. Indudablemente estas cifras no reflejan la realidad de lo que sucede. En los Estados Unidos desde fines de 1975 y comienzos de 1976 los aumentos mensuales que se habían producido en forma progresiva empiezan gradualmente a desaparecer.

Desde entonces hemos tenido aproximadamente 1.000.000 de casos notificados anualmente.

Por otra parte, como el 2% al 16% de las mujeres que están infectadas con gonorrea desarrollarán una afección inflamatoria pelviana y debido a la naturaleza frecuentemente asintomática de la infección no complicada en la mujer, estamos iniciando un nuevo programa para controlar las infecciones pelvianas. Los nuevos datos justifican nuestra preocupación. Aproximadamente el 12% de las mujeres en su primer ataque de inflamación pelviana quedarán estériles. En los Estados Unidos acabamos de analizar datos que mostraban que alrededor de 1.900.000 consultas eran realizadas cada año a médicos privados por inflamaciones pelvianas. Un número mucho mayor de consultas se realizan en los consultorios de urgencia de los hospitales y clínicas de consultorio externo. Se hospitalizan anualmente alrededor de 212.000 mujeres por inflamaciones pelvianas para una estada promedio de 7 días representando esto un costo aproximado de 250 millones de dólares con exclusión de los gastos quirúrgicos. Y por último miles de mujeres jóvenes son sometidas a castración quirúrgica por histerectomía y salpingo-oferectomía por infecciones pelvianas. En toda América Latina no se conoce la magnitud de las infecciones pelvianas, la complicación más frecuente de la gonorrea.

El segundo problema que quiero discutir es el siguiente: ¿Dentro de qué especialidad de medicina caen las ETS? En la época preantibiótica los dermatólogos se preocuparon de la sífilis, pero en los últimos años hemos visto que las ETS cruzan los campos de bacteriología, virología, parasitología; y micología. Muchas especialidades como dermatología, ginecología, urología, medicina interna y enfermedades infecciosas cuidan los enfermos con ETS. En Inglaterra, se ha desarrollado una especialidad, la venereología, para diagnosticar, tratar y controlar las ETS. En los Estados Unidos no contamos con venereología y buscamos la participación en nuestro programa de cualquier médico que tiene interés en las ETS. En América Latina existe la tendencia de entregar los programas de control de ETS a los dermatólogos sin darse cuenta que los programas necesitarán la participación de colegas de otras especialidades. No creo que podamos esperar hasta que tengamos una especialidad de

venereología; al contrario el problema de las ETS requiere soluciones ahora. Sólo quiero hacerles recordar que en general al dermatólogo y al urólogo no les interesa mucho el examen pélvico; y al ginecólogo no le interesa la uretritis gonocócica.

El tercer problema se refiere a la existencia en América Latina de sistemas de salud que tienen que ser cohesionados en el control de las ETS. La mayoría de los países tienen por lo menos cuatro sistemas: 1) El sistema de salud pública, constituido por las postas de salud, centros vecinales y hospitales regionales; 2) el servicio del seguro social u obras sociales que a menudo proporciona la mayoría de los cuidados de salud; 3) la comunidad médica privada que a menudo se superpone y trabaja para los otros dos; y, finalmente, 4) la farmacia, base para el sistema de automedicación. Cada sistema debe aplicar normas de diagnóstico y terapéutica del programa y cada uno debe cooperar 4 realizar las medidas preventivas básicas que se inician con el diagnóstico y tratamiento del caso índice. En 1976, Costa Rica reorganizó e implementó un nuevo programa para el control de las ETS. El éxito del programa se debe a que han incorporado a la Caja Costarricense del Seguro Social, que provee atención médica al 80% de la población dentro de su programa.

El cuarto y último problema se refiere a la tendencia mundial de integrar programas de prevención en los servicios básicos de atención primaria. En los Estados Unidos e Inglaterra los programas para el control de las ETS son programas verticales. Tenemos un sistema de clínicas de venéreas para el diagnóstico y tratamiento de las ETS. Estas clínicas sirven también como centros de control donde aplicamos las técnicas de búsqueda de contactos y educación básica de los pacientes mismos. En estos centros podemos contar con una concentración de pacientes de alto riesgo para las ETS y concentramos nuestras técnicas en este mismo grupo. La realidad presupuestaria nos enseña que la mayoría de los países de América Latina no pueden ni deben tratar de duplicar este tipo de programa vertical.

Al mismo tiempo el programa horizontal trae sus propias desventajas también, Cuba ha organizado un programa de control de las ETS dentro de los servicios de cuidados de salud primarios. Cada área tiene su propia policlínica que atiende a todos los enfermos inclusive los con ETS. Todos los casos de ETS son dispersos por las policlínicas y resulta que cada policlínica diagnostica pocos casos por año. Esto quiere decir que a veces por falta de experiencia el diagnóstico de sífilis o gonorrea se retrase. No dudo que cada policlínica con tiempo puede realizar un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, pero el fracaso en la aplicación de las medidas de pesquisa de contactos en forma rápida y en mejorar la velocidad del diagnóstico han obstaculizado los esfuerzos del control.

Yo prefiero contemplar un programa mixto que no es vertical ni completamente horizontal. Las normas de diagnóstico y tratamiento del programa tienen que ser incorporadas por todo el sistema de salud. Además técnicas básicas para interrumpir la cadena de transmisión tienen que ser aplicadas en cada paciente diagnosticado con una ETS. Por ejemplo, lo mínimo aceptable es

que el paciente sea motivado para actuar como su propio encuestador para traer sus contactos sexuales para examen y tratamiento preventivo.

Al mismo tiempo será necesario mantener por lo menos un centro especializado en el diagnóstico, tratamiento y control de las ETS. En este centro, generalmente localizado en un centro urbano, Caracas, Santiago, Sao Paulo, etc., se atiende a los enfermos con ETS. Más que esto, el centro sirve para adiestramiento de personal que trabaja en cuidados de salud primarios, estudiantes de medicina, enfermeras, encuestadoras de contactos, auxiliares, o cualquier tipo de persona profesional o paraprofesional que diagnostica y/o trata las ETS. El centro también sirve como la base epidemiológica para el programa de control. Se reúnen las cifras estadísticas, se examina la epidemiología, se mantiene la vigilancia, y se realizan encuestas epidemiológicas para las ETS en el centro mismo, y teniendo en cuenta todos los datos y estudios realizados se publican las normas y pautas del programa de control de las ETS. Entonces, ¿Cuáles son los elementos básicos para un programa mínimo para control de las ETS? En primer lugar se necesitan ejecutivos y líderes bien entrenados, vigorosos, entusiastas y políticamente astutos para el manejo y organización de los programas de control de las ETS. Tendrán que enfrentar el problema que entre los países que reportaron a la Oficina Sanitaria Panamericana que tenían programas organizados, sólo la mitad tenía un presupuesto claramente identificable para sus programas. Tendrán que saber que la mayoría de los programas son de orientación urbana, pero hay una falta de facilidades adecuadas para el diagnóstico y tratamiento. Tendrán que reconocer que con frecuencia no hay servicios de laboratorio para el diagnóstico de estas enfermedades, pero aún cuando existieran, los médicos a menudo no usan las facilidades existentes, o bien, el retardo excesivo en reportar los resultados reduce su utilidad. Y además, tendrán que contar con las limitaciones culturales que favorecen la transmisión de la enfermedad por el estigma social que la acompaña y la ignorancia de la comunidad.

Los objetivos del programa comprenderán que el control de la sífilis y de la gonorrea es complejo y difícil porque no disponemos o no podemos fácilmente aplicar herramientas que han sido exitosas en el pasado para controlar otras enfermedades infecciosas. No tenemos vacunas efectivas ni quimioprofilaxis. Las medidas de cuarentena, los tratamientos masivos y los cambios en el ambiente son impracticables y social y políticamente inaceptables.

El control es complejo por las características particulares de la enfermedad en sí. Las ETS están íntimamente ligadas a la conducta sexual humana y a sus aspectos sociales. Además existen reservorios asintomáticos que contribuyen a la transmisión de las ETS.

Debido a estas características nuestra estrategia de control debe concentrarse en el único enfoque posible: diagnóstico y tratamiento precoz y efectivo del paciente y sus contactos sexuales. Para aumentar la efectividad del diagnóstico y tratamiento nos unimos a otras tres medidas para traer casos nuevos a tratamiento. Estas son: educación del paciente y público, in-

vestigación por encuestas serológicas y cultivo de grupos de población de alto riesgo e identificación y control de los contactos sexuales.

Entonces la primera medida en un programa mínimo es diagnosticar y tratar enfermos. El programa tiene que establecer las técnicas para el diagnóstico tomando en cuenta la sensibilidad y especificidad de cada una. Por ejemplo, en las postas sanitarias más lejanas es imposible establecer pruebas de laboratorio para las ETS. El diagnóstico tendrá que basarse en los aspectos clínicos y el programa tiene que establecer los criterios por los cuales se define un caso de sífilis o gonorrea. En las zonas más urbanas donde la transmisión de las ETS es más frecuente, es importante establecer una capacidad para comprobar el diagnóstico clínico. Por ejemplo, cada hombre con uretritis debe ser diagnosticado en forma inmediata con técnicas microscópicas sencillas como la tinción de Gram. Aunque la sensibilidad de la coloración de Gram es 50% en mujeres infectadas, de todos modos es útil para identificarlas. Con esta técnica sencilla no muy costosa podemos iniciar tratamiento en forma inmediata y estimular a traer a control y tratamiento sus contactos sexuales.

Para la sífilis el programa puede añadir pruebas serológicas tales como VDRL que debe ser estandarizado y sujeto a riguroso control de calidad y eficiencia. Con sólo esta prueba es posible iniciar un control de sífilis congénita, aplicándola durante el control prenatal de mujeres embarazadas.

Solamente en el centro de control de las ETS debemos desarrollar el uso del cultivo para gonococo y pruebas serológicas confirmatorias como el FTA=ABS o la microhemaglutinación para sífilis. En los principios serán utilizados para encuestas epidemiológicas para identificar los grupos de más alto riesgo. Una vez establecidas estas pruebas pueden ser difundidas por el país a otras zonas urbanas según los recursos del país. El programa tiene que establecer normas para el tratamiento de las ETS y difundirlas por todos los sistemas de salud, tomando en cuenta su eficacia, costo y toxicidad. Para sífilis existe un tratamiento solo, la penicilina benzatínica. Nuestras recomendaciones del CDC definen la dosis mínima para varias etapas de la sífilis. Para la gonorrea el tratamiento está fundamentalmente basado en el conocimiento de la concentración inhibitoria mínima, el CIM, de las cepas más prevalentes en cada país. En toda Sudamérica no se conoce el CIM de las cepas más frecuentes y por el momento es mucho más valioso aceptar las recomendaciones del CDC hasta que el CIM pudiera ser estudiado.

Mientras que las normas para el diagnóstico y tratamiento se promulgan por todo el país, el centro de control de ETS desarrollará un sistema de vigilancia basada en notificación de casos o encuestas seleccionadas en los grupos índices de alto riesgo. Se estudian el rendimiento de programas de screening de gonorrea y sífilis, el uso más eficaz del entrevistador-encuestador de contactos, y las técnicas aceptables para la enseñanza de las ETS en escuelas secundarias, facultades de medicina y comunidades vecinales. El centro debe concentrar sus esfuerzos en las zonas más urbanas.

Reconocemos que las ETS no están distribuidas al azar en la población. Algunas personas, por ejemplo las del círculo más exterior, son esencialmente inmunes ya sea porque son célibes o tiene relaciones sexuales monógamas. Hay otros grupos con una prevalencia de enfermedad relativamente baja o variable, que ocupan el segundo círculo o intermedio. El estereotipo en este grupo es el vendedor viajero o podríamos decir también que es el médico que va a un congreso, donde se relaciona con una persona de alto riesgo que se encuentra en el núcleo central y contrae gonorrea o sífilis. Vuelve con su infección a su relación habitual, la que no transmite la infección. Estas dos personas tienen un problema, en el sentido que ambos presentan una infección, pero como forman los eslabones terminales de una cadena de transmisión no contribuyen a la diseminación de la infección.

La transmisión de sífilis y gonorrea se produce más frecuentemente en el núcleo central.

Algunas personas son fácilmente identificadas como miembros de este grupo, por ejemplo, homosexuales, algunas prostitutas (no todas), y personas con sucesivas infecciones gonocócicas o sifilíticas. Otros son más difíciles de identificar, por ejemplo, personas en stress emocional, personas recientemente divorciadas o solteras entre períodos de relaciones emocionales estables, pueden temporalmente aumentar su actividad sexual y convertirse en transmisores activos en el grupo central.

Nuestra experiencia es que la gran mayoría de las personas que pertenecen al grupo nuclear se concentra en las ciudades más grandes.

Al mismo tiempo el centro de ETS trabaja con los servicios de laboratorios para mejorar la calidad de las pruebas para las ETS y para establecer una red de laboratorios regionales controlados por el laboratorio nacional.

En síntesis voy a enumerar lo que estimo necesario para cada país en los próximos cinco años:

1. Se necesitan ejecutivos y líderes entrenados, vigorosos, entusiastas y políticamente astutos. Esto es lo más importante.
2. Se necesitan estándar de diagnóstico, tratamiento y control con implementación a través de todos los sistemas de presentación de salud.
3. Expansión gradual de los servicios de laboratorio para mejorar la precisión diagnóstica, al comienzo con la tinción de Gram y los tests serológicos no treponémicos y finalmente cultivos bacteriológicos.
4. Mejorar los sistemas de supervisión para mejorar la notificación de las enfermedades.

5. A medida que el programa se expanda, los esfuerzos de control pueden comenzar con varios sistemas de pesquisa de contactos e investigación epidemiológica para identificar los grupos de alto riesgo.

6. Aumentar el compromiso de la comunidad a través de la educación de las ETS.

7. Programas continuos de entrenamiento y perfeccionamiento para el personal de los trabajadores de la salud que participan en el control venéreo, ya que no se trata tan sólo de cursos sino que den un entrenamiento de habilidades. Y así tengamos éxito.

Muchas gracias.

**DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE EMERGENCIAS  
DERMATOLOGICAS  
DR. LUIS GOMEZ CARRASQUERO**

Es necesario recordar que en las enfermedades de la piel algunas son tan peligrosas como para acarrear la muerte del enfermo. He escogido un grupo de estas enfermedades señalándolas desde la más sencilla hasta la más complicada tratando de salvar al paciente con medidas terapéuticas de sentido común y con "coraje", al cual me he referido en ocasiones previas como: conocimiento, orden, remedio, arte, juicio y experiencia.

**1. Pénfigo Vulgar:**

Las ampollas son flácidas, grandes y dejan superficies erosionadas. Al comienzo no hay manifestaciones generales y el paciente se muestra bien. Las ampollas se generalizan incluyendo cara, tronco y extremidades. El signo de Nikolsky es positivo. Comúnmente hay antecedentes de ampollas bucales y son principalmente afectadas personas de edad media.

**Tratamiento:**

Se debe instituir la administración de Prednisona per os o Prednisolona parenteral comenzando con dosis de 400 a 200 mgr. al día y en administración única, a las 8 a.m. o antes, hasta mantener estabilización de la enfermedad. Es decir, cuando no hayan aparecido más ampollas. La administración de esta dosis elevada de esteroides requiere el aislamiento del paciente y el cuidado de infecciones cutáneas o internas. Se puede utilizar la administración simultánea de antibióticos Gentamicina y Cefalotina IV. Además cuidados especiales al paciente con baños con permanganato de potasio al 1:20,000 y pomada de Bacitracina (R) y/o Rifocina aplicadas tópicamente.

Durante la terapéutica esteroidea se debe incluir una dieta rica en proteínas, pobre en glúcidos y concomitantemente incluir Calcio, Vitamina C, Hidroxicobalamina para disminuir o eliminar los efectos colaterales desfavorables de la cortisona.

**2. Necrolisis Tóxica:**

Esta emergencia incluye dos tipos:

- a) Necrolisis tóxica del lactante o Epidermolisis Estafilocócica del lactante.
- b) La Necrolisis tóxica del adulto, sin relación con infección estafilocócica.

El aspecto clínico en ambos es similar: el de una quemadura de Segundo grado. "Como si lo hubieran quemado con agua o aceite hirviendo". Grandes ampollas, áreas denudadas, con mal estado general, piel caliente y eritemato

\* Profesor de la Cátedra de Dermatología y Sifilografía de la Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Escuela Dr. Luis Razetti.

sa en zonas extensas. Las mucosas pueden estar afectadas y el signo de Nikolsky también es positivo.

### **Tratamiento**

Es similar al del Pénfigo Vulgar y en los lactantes es obligatorio el uso de antibióticos IV. (Gentamicina y Cefalotina) desde el comienzo. La dosis de esteroides siempre debe ser alta al comienzo 300 - 150 mgr./día para lactantes y 400 - 200 mgr./día para adultos. Es preferible internar a los pacientes en los locales de terapia intensiva con cateter de presión venosa, alimentación parenteral y monitores hidroelectrolíticos, Ph., etc., constantes.

**NOTA:** Ocasionalmente un adulto joven se presenta con una necrosis tóxica como primera manifestación de un L.E.S.

### **3. Linfangitis Reticular y Erisipela:**

Estas afecciones son muy comunes en mujeres de edad media y la sintomatología y signos clínicos son los siguientes: molestia general con escalofríos, luego cefalea que se acentúa en horas, náuseas, vómitos y fiebre alta 39 - 40°C. En un período más o menos de 12 horas, aparece enrojecimiento y/o dolor local en una pierna (excepcionalmente es bilateral). En las horas siguientes el enrojecimiento y el dolor son más fuertes, pudiendo aparecer ampollas, pustulosas o hemorrágicas y es el momento de consulta del paciente. La Linfangitis se diferencia de la Erisipela solamente por el "borde activo" de ésta, es decir, una demarcación limítrofe, violácea, dura, dolorosa y que avanza de hora en hora.

#### **Tratamiento:**

Debe instalarse al hacer el diagnóstico, generalmente a las 24 horas de haber comenzado, con antibióticos en dosis masivas: Cefradina 2 gramos al día: 500 mgr. a las 7 a.m., 11 a.m., 7 p.m. y 11 p.m., siendo la primera dosis de 1 gramo. A las 48 horas se puede rebajar la dosis a 1 gramo/día si hay mejoría, la cual se debe mantener durante 15 días. Los cuidados locales son de importancia básica para el mejoramiento y la prevención de las recidivas. 1°) Lavados del pie con agua tibia y jabón líquido Betadine (R). 2°) Aplicación de Merthiolate o Rifocina en cualquier herida de los bordes ungueales o pliegues interdigitales. 3°) Curas húmedas de la zona enferma de acuerdo a los signos clínicos: a) Eritema indurado: Diprogenta (R) crema Q.I.D. b) Ampollas: Domeboro (R) Q.I.D. c) Pústulas: solución de permanganato de potasio 1 : 10.000 Q.I.D. d) Hemorrágicas: Domeboro y Bacitracina (R). Es importante administrar Vitaminas, Complejo B (Berocca C (R) una gragea TID., durante el doble del tiempo que se administra el antibiótico. Si el paciente es alérgico a la Penicilina se puede intentar el uso de Cepalosporina (5% de reacción alérgica cruzada) o Rifampicina siempre a dosis masivas las primeras 48 horas (por ejemplo Ceforan (R) 1 gramo IM.TID, y Rifadin o Rimactan (R) 600 mgr./día.

### **4. Paranoquia Aguda:**

Esta afección conocida con el nombre de "Panadizo" se caracteriza por manifestaciones dolorosas severas, pulsátiles en extremidad distal de un dedo, generalmente de la mano, aparecida paulatinamente como consecuen-

cia de un "pinchazo" o del maltrato de un "padrastró" o "gavilán" (pedacito del reborde ungueal que molesta, se muerde, se arranca o se intenta desprender con la uña de otro dedo). El dolor es tan intenso que puede impedir el sueño, y aparece una elevación en el borde de la uña del dedo afectado que siendo roja al principio puede cambiar de color desde blanco isquémico, amarillento verdoso, hasta violáceo y rojo negrusco. El paciente consulta de emergencia por el dolor y en ocasiones ha esperado varios días para su curación, con tratamientos caseros, empeorando de tal manera que puede haber nódulos linfáticos en antebrazo, codos y brazos y/o gangrena del pulpejo.

**NOTA:** Diagnóstico diferencial Esclerodactilia y Onicomicosis.

### **Tratamiento**

Drenaje previo intento de analgesia con frío local (cloroetilo) o por vía bucal, dosis elevadas de antibióticos: Cefradina 2 gr./día per os durante 4 a 6 días. Si hay alergia a la Penicilina utilizar Gentamicina 80 mgr. IM cada 8 horas durante 3 a 4 días. Siempre se debe administrar complejo B per os, por tiempo doble de los días del antibiótico. Las curas locales son de limpieza con agua y jabón: Iodoformas, Betadine (R) y tópicamente Mercurocromo, Merthiolate o Rifocina preferiblemente, dejando el dedo al descubierto (al aire).

### **5. Urticaria y Edema Angioneurótico:**

Son aspectos clínicos muy frecuentes como emergencias en niños y adultos. Se caracterizan por la aparición brusca de áreas edematosas rosadas pálidas de crecimiento irregular con sensación de "picazón" y/o escozor en áreas localizadas o extensas de la piel. El edema angioneurótico tiene tendencia a ser frecuente en la cara y el dorso de las manos. Cuando ocurre en la cara puede ocluir los ojos, siendo muy dramática la apariencia del paciente y mayormente angustiante a los familiares.

#### Tratamiento

Antihistamínicos IV.IM o per os. Las dosis deben ser suficientes para controlar el brote agudo, dejando al especialista el tratamiento ulterior.

### **6. Erupción por Drogas:**

La erupción puede presentar múltiples aspectos clínicos: los más comunes y conocidos son: morbiliforme, rubeoliforme, escarlatiniforme, urticaria, son menos conocidos: la erupción ampollar y el eritema fijo medicamentoso.

#### **Erupción Ampollar:**

La erupción puede ser localizada o generalizada y su severidad está en relación directa con su extensión. Puede comenzar por cualquier zona del cuerpo y son frecuentes las muñecas, palmas y plantas. Las mucosas se afectan casi siempre e impiden la deglución cuando afectan la movilidad de la lengua. Los labios, los párpados, genitales y zona perianal se encuentran erosionadas o con áreas sangrantes y húmedas. Cuando las ampollas presentan en las uniones mucocutáneas el aspecto clínico corresponde al llamado Síndrome de Steven-Johnson o Eritema: Multiforme Ampollar. Es importante recordar que un paciente con esta afección puede desarrollar una Necrolisis Tóxica si

continúa su evolución espontánea, es decir, si no se interrumpe su historia natural por **el tratamiento**.

#### Tratamiento

La erupción por drogas ampollar debe recibir tratamiento inmediatamente al hacer el diagnóstico, se utilizarán dosis elevadas de esteroides 150 - 250 mgr. IM hasta controlarla y luego continuar con dosis de mantenimiento y/o antihistamínicos.

### 7. Úlcera Fagédénica:

Esta afección se presenta en las extremidades inferiores, es poco frecuente y tiene dos causas aparentes. Aparición de nuevo o en un traumatismo de las piernas. Las características más importantes para establecer el diagnóstico son: rápida evolución, resistencia a los tratamientos habituales, intenso dolor y afectación del estado general. Es importante recalcar que en pocos días la úlcera va creciendo a pesar de los tratamientos habituales (antibióticos, cicatrizantes, curas locales, etc.).

#### Tratamiento

Se debe iniciar tratamiento inmediatamente al hacer el diagnóstico con antibióticos de amplio espectro y especialmente contra Gram negativo por ejemplo Gentamicina IM. 80 mgr. c/6 y 8 horas conjuntamente con Cefalotina IM. 1 gramo cada 6 horas. Esta terapéutica debe mantenerse hasta la cicatrización usualmente entre 4 a 6 semanas.

### 8. Dermatitis de Contacto Agudo:

Las erupciones agudas ocasionadas por sustancias químicas irritantes primarios o por sustancias sensibilizantes que ocasionan alergia, son muy molestas especialmente en la cara y las manos.

**Dermatitis aguda de la cara:** Casi siempre existe el antecedente de un maquillaje, tintura de pelo, uso de un jabón o contacto involuntario con alguna sustancia química, y en ocasiones por el mismo paciente dermatitis artefacta o facticia o por una tercera persona con fines delictivos. El aspecto clínico es similar en todos los casos: edema, vesículas, rezumamiento, ardor, prurito y angustia. El tratamiento debe iniciarse de inmediato con esteroides por ejemplo Triamcinolona 40 mgr. IM, Stat, curas húmedas con soluciones Bóricomanzanilla y una crema esteroidea aplicada tópicamente. En ocasiones los parabenos (preservativos) de las cremas contribuyen a mantener la dermatitis por lo que debe preferirse el uso de cremas sin parabenos. Debe evitarse la exposición al sol, y si sobreviene la infección secundaria utilizar, antibióticos por vía sistémica.

**Dermatitis aguda de manos:** Esta forma clínica es muy incapacitante como se comprende fácilmente, cuando el paciente no puede utilizar sus manos. Clínicamente el edema, ardor, vesiculización, enrojecimiento, las fisuras, aparición de pústulas, hemorragias, costras, son muy obvias.

Los agentes más frecuentes son el cemento, níquel, detergentes, etc. El tratamiento es similar a la forma anterior: inmersión de las manos en solución

Bórico-manzanilla, cremas esteroideas con o sin antibióticos (de acuerdo a la presencia o no de pústulas). Triamcinolona 40 grm. IM. Stat si el edema es muy grande y antihistamínicos per os.

### **9. Herpes Zoster:**

Esta enfermedad viral representa una emergencia dermatológica por el dolor intenso que produce y las ideas folklóricas de su tratamiento: "sólo lo curan los brujos", "si se une la cola con la cabeza" se muere el enfermo, así es llamada la "Culebrilla". Las manifestaciones clínicas son fáciles de captar si se piensa en la enfermedad, y así el vulgo ya se la diagnostica cuando ocurre en el tronco, siendo más difícil, incluso para el facultativo, cuando aparece en la cara, región pudenda o en una extremidad. La mayoría de las veces el Herpes Zoster del Tórax ya ha recibido múltiples tratamientos, y cuando acude al facultativo es por las complicaciones y/o empeoramiento de la enfermedad. El dolor, en los casos que aún no tienen manifestaciones dermatológicas, pueden confundir al médico con bursitis, angina de pecho, colecistitis, migraña "neuritis". La erupción vesiculosa es muy característica y debe buscarse especialmente en zonas, donde no se piensa que ocurre la enfermedad, si persiste un dolor o ardor cuya aparición es reciente. Son sitios frecuentes la región temporo-parietal, la punta de la nariz, la región sacra y el trayecto del nervio ciático. Un grupo de vesículas sobre área eritematosa de la zona pubiana que recuerda a un Herpes Simple si hay dolor (inflamación pélvica aguda) es un Herpes Zoster. En ocasiones, sin embargo, el Herpes Simple puede ocasionar molestias como "pesadez", ardor, cambio de carácter, disuria, etc., y sólo su reiterada aparición podrá determinar el diagnóstico.

### **Tratamiento**

Se utilizan dosis masivas de Hidroxicobalamina 25 a 100 mgr. IM, diariamente de acuerdo al dolor del paciente y durante cinco a siete días. Las curas húmedas con solución Bórico-manzanilla y la aplicación tópica subsiguiente de Rifocina, completarán el manejo de estos pacientes. La Hidroxicobalamina en estas dosis masivas, elimina el dolor y evita la aparición de neuralgia post-herpética. En ocasiones la eliminación urinaria masiva puede ocasionar una dermatitis de contacto genital, la cual puede corregirse con las curas húmedas Bórico-manzanilla y una crema esteroidea.

### **10. Fotosensibilidad Aguda: (Reacciones Fotodinámicas agudas y Eczema Fotoalérgico**

La más frecuente es la insolación de un paciente muy blanco o sensibilizado, por drogas y/o enfermedad sistemática. En ambos casos el paciente debe recluírse en cuarto oscuro y recibir líquidos abundantes, baños de inmersión con G.icerina y Bicarbonato, y aplicación tópica de cremas de Vitamina A y D (Vitenol (R) mezcladas con esteroides Celestoderm (R) para evitar infección secundaria se utilizaría la Gentamicina tópica o parenteral. Al mismo tiempo debe administrarse Vitamina B6, Piridoxina, en dosis masivas de 900 a 1.200 mgr. per os al día, de acuerdo a la intensidad de las quemaduras, durante seis (6) a diez (10) días. Es importante señalar que la administración

continua de B6 puede eliminar la fotosensibilidad de los reactores persistentes.

### **11. Angioma gigante de cuello y cara:**

Principalmente se presentan estos cuadros clínicos en niños y la angustia familiar es muy grande especialmente cuando se localizan en sitios como la cara, la boca, cuello y regiones genitales, ya que pueden comprometer las funciones normales o la vida del paciente. Estos pacientes deben ser tratados rápidamente y utilizamos Meticortén desde 3 mgrs/Kg. de peso durante 6 a 8 semanas hasta reducir de tamaño el Angioma y disminuir la dosis con mantenimiento de medio a 1 mgr. por Kg. de peso interdiario o tres veces a la semana, durante 6 a 8 semanas más. Siempre hay que asociar al uso de esteroides la administración de vitaminas B, C, Hidroxicobalamina y de calcio.

### **12. Hidroadenitis aguda del periné:**

Esta afección se presenta generalmente en adultos jóvenes más frecuente en el masculino, dolor intenso en la zona perineal, el cual no se alivia con el reposo, posición antálgicas ni analgésicos. Al examen puede demostrarse una elevación más o menos inflamatoria en la zona que junto con el dolor hacen el diagnóstico.

El tratamiento se basa en el uso de antibióticos, dosis masivas, utilizándose la Cefradina - 2 grs. al día por vía bucal o Gentamicina por vía parenteral durante las primeras 48 horas hasta resolver el problema del dolor. Luego, continuar con dosis de 1 gr. a 160 mgrs. respectivamente por 6 a 8 días.

### **13. Acné grado IV:**

Es frecuente la consulta de emergencia en pacientes jóvenes con deformaciones en el rostro ocasionado por abscesos, quistes, eritemas y comedones que le impiden su normal y libre desenvolvimiento social hasta creerse imposibilitados de salir a la calle. Estos pacientes deben recibir un tratamiento muy enérgico durante las primeras 3 semanas, utilizando conjuntamente Minociclina 200 a 400 mgrs. al día, 1 cápsula o 2 cápsulas cada 12 horas y siempre con estómago lleno (10 de la mañana, 10 de la noche). Beroa C y Vitamina A y E antes de las comidas, Sulfato de Zinc, 200 mgrs. 3 veces al día después de las comidas y cirugía dermatológica realizada cuidadosamente y con el máximo coraje, por lo menos dos a tres veces/sem.

En los pacientes, quienes no pueden recibir antibióticos por vía oral se recomienda el uso de Clindamicina y/o Eritromicina tópicamente.

### **14. Dermatomiositis:**

Esta enfermedad representa otra emergencia dermatológica en pacientes infantiles y/o en adultos con las características clínicas de dolores musculares que impiden los movimientos habituales de la marcha ascensora de escaleras; edema inflamatorio de la cara y las porciones distales de las extremidades ("antebrazo de Popeye").

El tratamiento debe iniciarse con Meticortén, dosis de 100 a 200 mgrs. diarias y Vitamina E de 3 a 5 grs. por vía oral hasta eliminar la inflamación y

el dolor en 3 a 4 semanas, continuando después con dosis de mantenimiento de Meticortén - 40 mgrs. al día, administrados siempre en dosis única a las 8 de la mañana durante los primeros tres meses; después puede ser rebajada a interdiario o 3 veces a la semana. Estos pacientes siempre deben recibir Calcio, Vitamina C e Hidroxicobalamina.

### **15. Psoriasis pustulosa:**

La Psoriasis pustulosa representa una urgencia por el hecho de la incapacidad para la deambulaci3n; las relaciones p3blicas y hasta la potencial septicemia de un ser humano con p3stulas generalizadas en una piel eritematosa y descamativa.

Debe iniciarse el tratamiento con dosis masivas de Meticort3n en dosis de 200 - 300 mgrs. diariamente hasta controlar el brote; usualmente, 3 a 6 semanas conjuntamente el paciente tiene que estar aislado y recibir ba1os de inmersi3n en permanganato de potasio los primeros d3as, usando crema de Bacitracina en toda la superficie corporal y luego ba1os en soluciones de bicarbonato y glicerina cuando han desaparecido las p3stulas, para mantener la flexibilidad de la piel. Siempre deben recibir calcio, Vitamina C e Hidroxicobalamina con una dieta rica en prote3nas.

Las dosis deben ser rebajadas a partir de la mejor3a, tercera a sexta semana, pero deben ser mantenidas elevadas dosis - 100 mgrs. al d3a hasta estabilizaci3n completa de la erupci3n que generalmente se logra entre la 12a y 16a semana, cuando se llega a la dosis de mantenimiento de 50 a 100 mgrs. interdiario o tres veces a la semana que deben ser prolongadas durante 3 a 5 a1os.

Es muy importante se1alar que una vez iniciado el tratamiento a un paciente con Psoriasis con esteroides no debe detenerse. As3 como tambi3n que los efectos desfavorables y farmacol3gicos de los corticoides son previstos y evitados con el uso de Calcio, Vitamina C e Hidroxicobalamina mientras dure la administraci3n del esteroide.

### **PREGUNTAS Y RESPUESTAS:**

#### **DISCUSION:**

En vista de lo interesante y lo variado de la exposici3n del Dr. Luis G3mez Carrasquero se va a abrir un breve per3odo de discusi3n para aquellas personas que quieran hacer algunas preguntas. Agradecemos a los participantes ser breves, e identificarse con su nombre y apellido.

#### **DR. JOSE MANUEL SOTO:**

Quiero felicitar al Dr. G3mez Carrasquero por la magn3fica intervenci3n sobre aspectos de urgencia en dermatolog3a, pero quiero hacerle algunas observaciones porque me parece que en algunos casos sus aseveraciones se apartan de la experiencia cl3nica y bibliogr3fica a que estamos acostumbrados.

En el caso de la "crema triple" yo comparto la opini3n de que no se de-

ben usar antibióticos tópicos que son usados al mismo tiempo en forma sistémica.

En cuanto a la urticaria aguda considero que es muy importante el hecho de tener claro que la misma debe ser tratada fundamentalmente en forma inmediata con la epinefrina.

El uso de los antihistamínicos es para bloquear los receptores, el accidente de necrosis que presentó, es un accidente relativamente infrecuente, pero desde el punto de vista docente la emergencia de alergia aguda de tipo anafiláctico es necesario administrar epinefrina, esteroides y antihistamínicos, pero comenzar con la epinefrina.

En cuanto a la Psoriasis pustulosa que es un cuadro relativamente infrecuente en Venezuela, no puedo compartir la idea del Dr. Gómez de que la Psoriasis pustulosa hay que mantenerla con 200 mgrs. de esteroides por 5 años. Nosotros tenemos casos que los hemos sacado con esteroides en un mes y medio. En caso de que haya un brote psoriático hay que suministrarle Metotrexate, ésta es nuestra experiencia en la consulta de Psoriasis en el Instituto Nacional de Dermatología.

Otro punto es el uso de los esteroides a altas dosis y por tiempo prolongado. Indudablemente, que algunas veces uno se ve obligado a hacerlo, pero hay la posibilidad también y nosotros lo hemos experimentado el uso de otras drogas que disminuyan la necesidad de estas dosis. En este sentido, hay que considerar la alternativa del uso del DDS, de los inmunosupresores y de las sales de oro, en el tratamiento de las enfermedades ampollares para permitir una dosis más cómoda y menos peligrosa de esteroides.

Un punto que quiero enfatizar en el cual estoy de acuerdo con el Dr. Gómez Carrasquero es el uso de los esteroides parenterales en las emergencias dermatológicas, lo he usado en algunos casos y he encontrado que la mayoría de mis compañeros ve con rareza el uso de los esteroides parenterales en las fases iniciales del tratamiento, ya todos tienen la tendencia a usar la vía bucal. Comparto en ese sentido la opinión del Dr. Gómez.

En la Necrosis Tóxica la dosis de 400 mgrs., yo creo que no es compartida por todos. Creo que una dosis de 1 ó 2 mgrs. por Kg. de peso es una dosis más adecuada.

DR. MAURICIO GOIHMANN Y AHR

Yo había hablado con el Dr. Tálamo previamente, le había dicho que quería intervenir en un tono un poquito similar al Dr. Soto. Creo que cuando uno quiere hacer un buen brandy, primero toma un buen vino y lo destila y saca buen brandy. La exposición de una casuística extraordinaria, de una variedad exquisita que el Dr. Gómez ha presentado, es sin duda alguna, un buen vino; lo que sugiero a los individuos sobre todo en entrenamiento es que destilen ese buen vino para obtener buen brandy.

Uno no puede hacer por ejemplo una biopsia de una urticaria para buscar complemento e inmunoglobulinas, porque la mayoría de las urticarias

se deben a liberación de histamina de receptores de mastocitos producidos por la unión de inmunoglobulina E con el receptor y salida de un líquido: edema. No se debe a un mecanismo generalmente de daño por complejo inmunocirculante o por inmunoglobulina G o M. Uno puede tener opiniones distintas respecto a las dosis de esteroides.

La medicina científica se basa, primero, en el acopio de datos por observación, cosa que el Dr. Gómez hace extraordinariamente bien, pero luego, en análisis de la evidencia circunstancial y obtención de un cuerpo de conocimientos sólidos y esto es lo que viene después de la observación. Cuando uno tiene delante a un paciente, uno no puede hacer investigación en un paciente, uno tiene que tratar a ese paciente, pero tiene que tener en su cabeza el criterio de que la evidencia puede ser circunstancial; podría discutirse el uso de vitaminoterapia en el Herpes o el uso sistemático de vitaminoterapia y calcio con el uso de los esteroides o la dosificación de esteroides.

Un punto importante es que hay principios generales de terapéutica, hay casos importantes que el doctor Gómez ha presentado que deben ser tomados en ese contexto, en el contexto de casuística variada de terapia que muchas veces en este tipo tiene que ser agresiva y rápida, como él la ha presentado pero que el principio que debe guiar al médico de hoy debe ser en primer lugar, usar el menor número posible de medicaciones, en segundo lugar, usar fundamentalmente, de ser posible, aquellas dosificaciones o medicaciones que en estudios científicos han probado su bondad; y sin embargo, debe tenerse la suficiente cantidad de arte dermatológico que el Dr. Gómez tiene sin duda, para a veces en presencia de un caso que no entra dentro de los canones clásicos, poder usar su propio criterio, pero es importante también conocer que cuando uno usa su propio criterio, ese propio criterio en ausencia de evidencia científica es discutible y debe ser analizado y no debe quedar como punto invulnerable y permanente sino como punto temporal. Yo excito a los residentes en entrenamiento que tomen de la variada y rica exposición del Dr. Gómez lo importante, lo fundamental, los puntos sólidos y que lo otro lo empiecen a destilar a la luz de su propia experiencia y a la luz de la evidencia publicada.

DRA. EMPERATRIZ DE DIAZ:

Yo quiero saber si en la Necrosis epidérmica tóxica ustedes hacen prueba de la coagulación y si usan anticoagulante en estos casos.

DR. GOMEZ CARRASQUERO:

No usamos anticoagulantes, creemos que la Necrosis Tóxica puede ser la primera manifestación, en algunos pacientes, de un Lupus Eritematoso Sistémico y hay algunos pacientes que pueden llegar a la coagulación intravascular diseminada, pero no hacemos ni utilizamos prueba de coagulación ni de tratamiento heparínico.

DRA. ANTONIETA DE QUEVEDO:

Yo quisiera saber qué hay del uso de la Citosina arabinosa en el tratamiento del Herpes Zoster.

**DR. GOMEZ CARRASQUERO:**

No la hemos utilizado, sirve probablemente en manos muy experimentadas, pero probablemente los efectos desfavorables son peores que el mismo Herpes Zoster. Es interesante que nuestros pacientes, los que nos consultan a nosotros, tienen mucho dolor, el dolor es lo que nosotros eliminamos con la Hidroxicobalamina para hacer desaparecer un dolor neurálgico post herpético.

**DR. CESAR BARROSO TOBILA:**

Quería hacerle unas observaciones al doctor Gómez: Una Dermatitis por paederus, si disponemos de un microscopio podemos hacer rápidamente el test de Tzanck, o sea, rompiendo la ampolla la llevamos, a una lámina porta objeto la secamos al calor, le ponemos una gotita de colorante Giemsa puro, lo paseamos por la llama como si estuviéramos haciendo un Ziel Nielsen, de inmediato decantamos, lavamos con agua y lo llevamos al microscopio. Con 1n que tenemos entonces seguridad de si se trata de una lesión de tipo viral o simplemente es una ampolla de tipo inflamatoria por el irritante primario que es la "pederina" ; y con respecto a la citosina arabinosa nosotros en el Hospital Central de Maracaibo en el Servicio de Dermatología, junto con el de Hematología, estamos utilizando de rutina la citosina arabinosa con resultados espectaculares. Al paciente se le indica una inyección intravenosa tan pronto se haga el diagnóstico (por el método de Tzanck) y a las 24 horas máximo, la erupción desaparece como por encanto, no tenemos complicaciones hasta ahora.

**DR. MIGUEL TALAMO:**

Damos por concluido el período de discusión y asimismo damos las gracias al Dr. Luis Gómez Carrasquero por su interesante Conferencia y a los que han participado haciendo preguntas y comentarios.

## NUEVOS ASPECTOS DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS CORTICOSTEROIDES DE USO DERMICO

C. CHEMTOB; M. ZUBER

Una de las mayores preocupaciones de los farmaceutas galenistas, es decir, de los farmaceutas encargados de la estructuración de los medicamentós, es la biodisponibilidad de los productos obtenidos. En el Laboratorio de Farmacia galénica de la Facultad de ciencias farmacéuticas y biológicas de la Universidad René Descartes de Paris, nos hemos dedicado a determinar los parámetros de la biodisponibilidad de preparaciones de uso dérmico. Un Laboratorio Francés nos ha pedido realizar dentro del cuadro de nuestra línea de investigación, estudios sobre preparaciones a base de una molécula original: la desoximetasona.

La eficacia terapéutica ha sido reconocida en numerosas oportunidades en el curso de ensayos clínicos para dermatitis de contacto, eczemas diversos o psoriasis (6, 13, 20). Parece interesante poder precisar mejor los factores susceptibles de influenciar la biodisponibilidad cutánea de los productos. Estos trabajos están en curso y sólo reportaremos en este trabajo, algunos resultados.

Para estas jornadas de dermatología, abordaremos de manera general los nuevos aspectos de la biodisponibilidad de los corticosteroides de uso dérmico y más particularmente el papel de la formulación sobre la liberación y la absorción cutánea de los corticosteroides de uso dérmico.

El plan adoptado para esta exposición es el siguiente:

- I. Definición de la biodisponibilidad y métodos de evaluación.
- II. Factores que influncian la liberación de los principios activos.
  1. Casos de un principio activo en solución en el excipiente.
    - 1.1. Influencia de la concentración inicial.
    - 1.2. Influencia del coeficiente de repartición.
  2. Casos de un principio activo en suspensión en el excipiente.
    - 2.1. Influencia de la solubilidad.
- III. Factores que influncian la penetración de los principios activos.
  1. Propiedades fisico-químicas de los principios activos.
    - 1.1. Influencia de la estructura.
    - 1.2. Influencia de la polaridad.
    - 1.3. Influencia de la solubilidad.
  2. Acción del vehículo en el sitio de la aplicación.
    - 2.1. Influencia sobre la hidratación cutánea.'
    - 2.2. Influencia sobre la integridad de la barrera cutánea.
    - 2.3. Influencia sobre el efecto reservorio.

\* Laboratorio de Farmacia Galénica.  
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Biológicas.

## CONCLUSION:

### I. DEFINICION DE LA BIODISPONIBILIDAD Y METODOS DE EVALUACION

La noción de biodisponibilidad de las preparaciones de uso dérmico, es reciente. La definición general del término dado por la "Food and Drug Administration" en el Federal Register 33, de enero 1973, puede ser utilizada:

"Se trata del grado en el cual una sustancia es absorbida a partir del medicamento en el lugar de acción".

La biodisponibilidad es por lo tanto una medida relativa en la que intervienen, por una parte la cantidad de sustancia que afecta el lugar de acción en relación a la cantidad administrada y, por otra parte, la velocidad a la cual esta sustancia llega a este lugar de acción.

**-Para un producto administrado por vía general**, la biodisponibilidad es un concepto que tiene por base la presunción de que la medida de ciertos parámetros específicos (casi siempre las concentraciones obtenidas en la sangre o en la orina) después de administración del medicamento puede ser correlacionada con la eficacia clínica.

**-En el caso de la vía cutánea**, la tasa sanguínea no es necesariamente la imagen de la actividad de la sustancia, pues el punto de acción está generalmente situado entre la epidermis y la circulación sanguínea. Sin embargo, algunos autores (9, 10, 11, 23, 29, 31) han medido mediante dosajes biológicos en la sangre o en la orina, la absorción de esteroides administrados por vía tópica, pero esos valores no reflejan la absorción percutánea sino cuando el metabolismo de la sustancia es conocido así como la cinética de almacenamiento y de excreción. Además, todas esas determinaciones son delicadas de practicar.

También, la biodisponibilidad de los esteroides aplicados por vía tópica es generalmente estimada mediante métodos farmacológicos. La intensidad de la respuesta farmacológica puede reflejar la tasa alcanzada en el lugar de acción. La actividad de los corticosteroides por vía cutánea puede ser apreciada por la medida de la inhibición de un proceso inflamatorio provocado experimentalmente en el hombre.

Una primera técnica consiste en desencadenar una reacción eritematosa mediante exposición a un rayo ultravioleta, correspondiente a una dosis mínima eficaz. El producto es inmediatamente aplicado sobre la zona irradiada. El examen del eritema a nivel de las zonas tratadas y testigos es realizado después de 8 h, 24 h, y hasta 72 horas mediante observación visual y se atribuye un valor arbitrario.

La segunda técnica consiste en aplicar un agente irritante tal como el aceite de crotón o la oleorresina de *Rhus* y luego tratar de eliminar el eritema provocado con la utilización de las preparaciones esteroideas, a los resultados obtenidos se asignan cifras arbitrarias.

La tercera técnica se desprende la siguiente observación:

Los corticosteroides aplicados en curas oclusivas provocan una vasoconstricción cutánea local que se traduce por un color blanquecino de la piel. El primer test basado sobre esta observación ha sido descrito por Mac Kenzie y Stoughton (22), consiste en medir el grado de blancura visible causado por la aplicación de preparaciones esteroideas sobre la piel del antebrazo. Este test no tiene relación directa con la actividad anti-inflamatoria, sin embargo, los resultados en la mayoría de los casos parecen ser paralelos con la eficacia clínica. Este test ha sido casi siempre utilizado y modificado: el grado de penetración de un esteroide, a partir de formulaciones diversas (1, 2, 3, 5, 12) ha sido evaluado en función de la intensidad, de la duración y de la desaparición de la palidez. Este test es muy sensible, para sustancias activas, la vasoconstricción es observada con concentraciones cercanas al microgramo.

Pero estos métodos farmacológicos miden globalmente la actividad por vía cutánea de los esteroides, así, es posible considerar la biodisponibilidad de las preparaciones dérmicas como la resultante de varios fenómenos que pueden ser resumidos según el esquema que proponemos (figura 1).

-Un fenómeno de liberación del principio activo por su vehículo, el cual depende de las relaciones PA- vehículo.

-Un fenómeno de pasaje del principio activo del medio exterior al seno de la piel, es la penetración propiamente dicha. Ella depende de las propiedades físico-químicas del principio activo y de la acción del vehículo en el lugar de la aplicación.

-Un fenómeno de difusión en la circulación sanguínea o linfática, es la resorción o absorción.

La distinción de tres tiempos es teórica, es en realidad difícil de separar cada etapa, pues, esos procesos de difusión son consecutivos y están íntimamente ligados.

Sin embargo, vamos a considerar sucesivamente, por una parte, los factores que influyen la liberación de un principio activo y por otra parte, los factores que influyen la penetración, ya que el conjunto de esos factores intervienen sobre la biodisponibilidad total.

## **II. FACTORES QUE INFLUENCIAN LA LIBERACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS**

Estos dependen de las relaciones principio activo- vehículo (4). Estos pueden ser estudiados mediante numerosos métodos, pero el principio es casi siempre el mismo: la preparación estudiada es colocada en un compartimiento donador y libera el principio activo en un compartimiento receptor en donde es dosificado en función del tiempo. Estos métodos difieren los unos de los otros por el hecho de que:

-Los dos compartimientos pueden ser separados o no mediante una

membrana de difusión de origen sintético tal como el celofán, nylon, silicón, o de origen natural tales como la piel de rata sin pelo, cobayo, piel humana.

-La fase receptora está constituida por agua, miristato de isopropilo o cualquier otro solvente del principio activo. Esta es agitada y puede ser renovada de manera continua.

Los resultados de estos ensayos de liberación "in vitro" son numerosos y aunque la influencia real de los vehículos sobre la biodisponibilidad de los esteroides sea confusa, trataremos de averiguar su importancia.

La liberación de un principio activo a partir de una pomada puede atribuirse a dos casos: el de un principio activo disuelto en el excipiente y el de un principio activo disperso. Esta ha sido definida mediante las ecuaciones siguientes: (15, 16, 18).

-CASO DE UN PRINCIPIO ACTIVO EN SOLUCION EN EL EXCIPIENTE:

$$Q = 2 C_0 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}}$$

$Q$  = cantidad de medicamento liberado en el tiempo  $t$ .  
 $C_0$  = concentración inicial de la sustancia en el vehículo.  
 $D$  = constante de difusión de la sustancia en el vehículo.  
 $t$  = tiempo.  
 $\pi$  = dimensión molecular.

-CASO DE UN PRINCIPIO ACTIVO EN SUSPENSION EN EL EXCIPIENTE:

$$Q = \sqrt{D \cdot t [2 (C_0 - C_s)] C_s}$$

$C_s$  = solubilidad de la sustancia en el vehículo.

Estas dos ecuaciones ponen en evidencia los diferentes factores que influyen en la liberación de un principio activo y los cuales son esquematizados en la figura 2.

### 1. Caso de un principio activo en solución en el excipiente.

Las partículas disueltas en el vehículo son directamente disponibles para la fase receptora. La tasa y la velocidad de liberación dependen:

- Primeramente de la concentración inicial  $C_0$ .
- Segundo, del coeficiente de repartición  $C_p$ .

#### 1.1 Influencia de la concentración inicial:

Numerosos ensayos de liberación "in vitro" han permitido mostrar

que las tasas de liberación más elevadas corresponden a las concentraciones más importantes. Igualmente el papel de la concentración inicial sobre la biodisponibilidad de algunos esteroides, ha podido ponerse en evidencia. Es así que Christie y Moore Robinson (5) han comparado el poder vasoconstrictor de formulaciones con concentraciones crecientes de esteroide y una preparación aplicada en cura oclusiva; ellos han constatado que un leve aumento de la concentración inicial era tan eficaz como la aplicación con cura oclusiva. Sin embargo, un fuerte aumento del esteroide no ocasiona necesariamente un crecimiento tan importante de la cantidad penetrante. El efecto obtenido por una modificación de la concentración inicial depende por lo tanto, del esteroide y a la vez del vehículo.

Generalmente, un aumento de la concentración inicial en esteroide se traduce por un aumento en la penetración cuando el vehículo lo solubiliza totalmente.

Es posible subrayar aquí, que la concentración en desoximetasona en la crema Topicort es elevada (0,25%). Para los corticosteroides de la misma serie química, la concentración de utilización es de 0,1%. Los ensayos comparativos de liberación "in vitro" de desoximetasona y de valerato de betametasona han sido efectuados en nuestro laboratorio a partir de las cremas Topicort y Betnovate. El medio receptor es el alcohol metílico, buen solvente de los dos principios activos o el miristato de isopropilo. Las cantidades encontradas en función del tiempo son sensiblemente idénticas para los dos productos.

### **1.2. Influencia del coeficiente de repartición:**

El segundo factor que interviene en la liberación de un principio activo en solución en el excipiente, es su coeficiente de repartición entre el vehículo y la piel, o varios solventes. Este coeficiente de repartición puede dar una indicación de la disponibilidad.

La determinación del coeficiente de repartición del esteroide entre el vehículo y los diversos solventes es casi siempre difícil de efectuar debido a la miscibilidad de ciertos constituyentes del vehículo con los solventes utilizados como modelo cutáneo: es decir, el agua saturada de éter o el miristato de isopropilo.

La determinación del coeficiente de repartición entre el vehículo y el estrato córneo es delicado de realizar, pero ésta refleja más fielmente la disponibilidad de los esteroides. La estimación del coeficiente de repartición es una aproximación razonable de la actividad termodinámica del esteroide en su vehículo.

Un coeficiente de repartición elevado prueba que los constituyentes del vehículo tienen poca afinidad por el principio activo y que la liberación será facilitada, mientras que un coeficiente de repartición débil refleja la tendencia del principio activo a permanecer en el vehículo (14, 19, 24, 25, 30).

## **2. CASO DE UN PRINCIPIO ACTIVO EN SUSPENSION EN EL EXCIPIENTE:**

Una parte del principio activo está en solución y una parte en estado

disperso. Sólo las partículas que se encuentran en la interfase vehículo-fase receptora pueden disolverse directamente; casi la totalidad del principio activo debe solubilizarse en el excipiente antes de migrar en la fase receptora. El factor limitante para la tasa y la velocidad de liberación es entonces esencialmente la solubilidad Cs del principio activo en su vehículo.

Algunos autores (30) han mostrado en el curso de ensayos de liberación "in vitro" en el miristato de isopropilo que la liberación de acetónida de fluocinolona y de acetato de acetónida de fluocinolona a partir de mezclas de propilén-glicol y de agua gelificada con un polímero carboxivinílico, era máxima con los vehículos conteniendo aproximadamente la cantidad mínima de propilén-glicol necesaria para disolver completamente los esteroides. Un exceso de propilén-glicol aumenta la afinidad del vehículo por los esteroides estudiados y ocasiona una disminución de las tasas de liberación. Cuando la cantidad de propilén-glicol utilizada es insuficiente para disolver la totalidad del esteroide, la difusión en la fase receptora es limitada por la velocidad de disolución en el vehículo. Cierta número de propiedades físicas del principio activo, pueden modificar la solubilidad Cs:

-La talla de las partículas (mientras éstas disminuyen, más aumenta la superficie de contacto con el vehículo), su forma, su polimorfismo.

Igualmente cierto número de características del vehículo pueden aumentar la solubilidad Cs.

-La adición de agentes solubilizantes (propilén-glicol), la modificación de las propiedades reológicas a fin de disminuir la viscosidad y de aumentar la velocidad de difusión del principio activo en el vehículo.

El examen de los factores que influyen sobre la liberación de principios activos a partir de su vehículo, ha permitido demostrar que cada esteroide necesita una formulación individual basada sobre caracteres de solubilidad y de concentración: esta formulación es un compromiso para obtener la mejor solubilidad del esteroide en su vehículo y un coeficiente de repartición elevado, asegurando así una buena difusión.

### **III. FACTORES QUE INFLUENCIAN LA PENETRACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS:**

La capa lipídica cutánea de débil espesor, parece ofrecer poca resistencia al pasaje del agua y de otras moléculas químicas. Su eliminación con el alcohol o el éter no modifica la penetración. La barrera es determinada esencialmente por las células muertas de la capa queratinizada o estrato córneo. La penetración cutánea es por lo tanto el pasaje de las moléculas del medio en contacto con una cara del estrato córneo hacia el medio de la otra cara. Pero en el caso de los corticosteroides que se desplazan muy lentamente a través de la capa córnea, el pasaje por la vía de los apéndices y sobre todo la vía transfolicular, puede ser importante en un primer tiempo antes del establecimiento de un gradiente de difusión a través de las células queratinizadas.

La velocidad de penetración a través de la piel no es inmediatamente constante, se observa siempre un tiempo de latencia

Este tiempo de latencia traduce el período necesario para la penetración de los esteroides al interior de las estructuras córneas. Luego, la migración de las moléculas químicas a través de la piel obedece a un mecanismo de difusión pasiva y la ley de Fick puede ser aplicada:

$$\text{Ley de Fick} \quad \frac{D \frac{dQ}{dt}}{h} = \frac{D \cdot C_v \cdot C_p \cdot A}{h}$$

$\frac{dQ}{dt}$  = cantidad penetrante en función del tiempo.

$dt$

D = Coeficiente de difusión del principio activo.

Cv. = Concentración del principio activo en el vehículo.

Cp = Coeficiente de repartición del principio activo.

A = Superficie de aplicación.

h = Espesor de la barrera cutánea.

La difusión de los principios activos en la piel depende por lo tanto de varios factores concernientes a las relaciones principios activos-vehículo, que acabamos de ver. Durante la selección de los constituyentes del vehículo, algunos parámetros de esta ecuación pueden ser modificados con la finalidad de aumentar la penetración.

1. La concentración de la sustancia difundible Cv puede ser optimizada asegurándose de que toda la sustancia está en solución y que su actividad termodinámica es elevada.

2. El coeficiente de repartición Cp del principio activo entre la capa córnea y el vehículo puede estar en favor de la capa disminuyendo la solubilidad del principio activo en su vehículo.

El coeficiente de difusión D de la sustancia en la barrera cutánea depende de numerosos factores concernientes por una parte a las propiedades físico-químicas del principio activo y por otra parte a la acción del vehículo en el lugar de la aplicación.

### 1. Propiedades físico-químicas de los principios activos

La difusión cutánea de los esteroides va a depender de tres propiedades físico-químicas: se trata de su estructura, su polaridad y su solubilidad.

#### 1.1. Influencia de la estructura:

Un corticosteroide debe su actividad anti-inflamatoria a la estructura particular de su molécula. Las características estructurales de base necesarias para la actividad tópica anti-inflamatoria son las presentadas por la hidrocortisona. (Figura 3).

Sin embargo, la modificación de esta estructura de base por la adición de grupos químicos poseedores de un poder intrínseco puede aumentar fuertemente

la actividad y compensar la pérdida de un agrupamiento funcional de base. La adición de un grupo metyl en 16 y de un grupo fluor en 9 o- aumenta la actividad anti-inflamatoria por vía tópica. Es así que la 9oC fluor-16-or metyl- 17 desoxiprednisolona o desoximetasona es dos a tres veces y media más activa que el acetato de prednisolona sobre los granulomas experimentales (34) provocados en el animal.

Además, la simple esterificación con ácidos monobásicos en C 21 O C 17 tiende a aumentar la actividad tópica anti-inflamatoria.

Algunos autores (21) han mostrado que la actividad anti-inflamatoria del 17 valerato de betametasona es aproximadamente 350 veces superior a la de la betametasona. La esterificación conduce a cambios de las propiedades fisico-químicas de las moléculas: polaridad y solubilidad acuosa son disminuidas, pero el coeficiente de repartición solvente orgánico/agua se ve aumentado.

### **1.2. Influencia de la polaridad:**

Las actividades orales y tópicas de un mismo esteroide son casi siempre diferentes. Esas diferencias son probablemente debidas a modificaciones de polaridad y de solubilidad de las moléculas. Los esteroides más antiguos son polares y de solubilidad acuosa, son menos anti-inflamatorios por vía tópica que los esteroides recientes fuertemente sustituidos metylados y fluorados los cuales son menos polares y menos hidrosolubles (33). Los grupos polares favorecerían la formación de uniones entre la molécula y los constituyentes de la membrana y harían así más lenta la penetración a través de la epidermis. Hemos comparado la polaridad de la desoximetasona y del valerato de betametasona, otro esteroide fluorado, utilizando la cromatografía en capa fina de gel de sílice y como solvente de migración una mezcla cloroformo-acetona. La desoximetasona es más polar que el valerato de betametasona. Esta mayor polaridad puede ser favorable en el curso del tratamiento de algunas dermatosis en donde la integridad de la capa córnea está fuertemente alterada y específicamente en el caso de la psoriasis en donde la ausencia de la capa córnea permitiría una mejor penetración de las moléculas ligeramente polares.

### **1.3. Influencia de la solubilidad:**

La solubilidad de los esteroides es un factor determinante para su penetración. De hecho, la solubilidad es sobre todo importante en la medida en que ella controla el coeficiente de repartición vehículo-piel, luego la penetración y la difusión en los asientos cutáneos. Según la ya antigua teoría de Meyer-Overton (16), durante la penetración por la vía transepidérmica, las sustancias liposolubles pasan a través de las membranas de las células, gracias a su contenido lipídico, mientras que las sustancias hidrosolubles pasan gracias al estado de hidratación de las proteínas constituyentes de las paredes celulares y el cemento celular.

Diversos autores (14, 33) han encontrado que mientras más elevada es la solubilidad del esteroide en agua, más débil es la penetración cutánea. Pero aunque los cuerpos más absorbibles por la piel sean liposolubles ha sido de-

mostrado (21) sobre una serie de ésteres de betametasona que el éster que posee el mayor poder tóxico es el que tiene un coeficiente de solubilidad lípidoagua bien equilibrado. Cuando comparamos las solubilidades de la desoximetasona y del valerato de betametasona, es posible notar que aunque muy poco soluble en agua (0,2 mg/ ml de agua a 20°C), la desoximetasona tiene una solubilidad acuosa aproximadamente 10 veces más elevada que la del valerato de betametasona. Pero la solubilidad en un medio lipófilo, el miristato de isopropilo es sensiblemente idéntica para los dos productos. La mayor polaridad y la más fuerte hidrosolubilidad de la desoximetasona podría explicar un mejor poder de difusión del topicort en los asientos dérmicos.

## 2. **Acción del vehículo en el lugar de aplicación**

Esta acción puede ser triple:

1. Acción sobre la hidratación cutánea.
2. Acción sobre la integridad de la barrera cutánea.
3. Acción sobre el efecto reservorio cutáneo.

### 2.1. **Influencia sobre la hidratación cutánea:**

La hidratación de la capa córnea es un factor de la penetración cutánea muy importante. La hidratación resulta del agua difundida a través de las capas epidérmicas sub-yacentes o de la transpiración que se acumula después de la aplicación de un vehículo oclusivo o de una cura oclusiva. La concentración inicial de 10 a 15% puede aumentar hasta 50%. Esta modificación aumenta fuertemente la penetración de numerosos esteroides casi siempre hasta 10 veces. (16).

Durante la variación del grado de hidratación de la capa córnea, pueden ser modificados dos factores: el espesor del stratum corneum y la constante de difusión del principio activo.

Estos dos parámetros, los cuales aumentan con el crecimiento del estado de hidratación juegan papeles contrarios sobre la penetración cutánea; pero en el caso de los esteroides el aumento de la constante de difusión es predominante como consecuencia de la disminución de la densidad de la capa córnea. (32, 35). Además, la tasa de hidratación cutánea puede afectar también la solubilidad del principio activo en la membrana cutánea y así aumentar o disminuir el coeficiente de repartición capa córnea-vehículo.

-Los excipientes dermatológicos tienen un poder oclusivo y una acción hidratante variables según su constitución química. Es así que los glicéridos (aceites vegetales), las ceras (lanolina, cera de abeja) son vehículos muy oclusivos, ellos favorecen la acumulación de humedad en la interfase pielvehículo y permiten una fuerte hidratación de la capa córnea.

Las emulsiones agua en aceite son vehículos un poco menos oclusivos por lo tanto menos hidratantes. Las emulsiones aceite en agua y geles no tienen acción hidratante. Sin embargo, estos dos tipos de preparaciones son interesantes, pues el esteroide puede ser incorporado en forma solubilizada en alcohol o propilén-glicol.

-Algunos constituyentes de los vehículos pueden jugar un papel desfavorable sobre el estado de hidratación cutánea: es así que el empleo en gran cantidad de glicerina, de propilén-glicol, ocasiona una deshidratación de la capa córnea y disminuye la penetración de los esteroides.

-Las curas oclusivas formadas de materiales plásticos aumentan fuertemente la absorción percutánea combinando un efecto de hidratación y de aumento térmico. La absorción a través de la piel intacta es casi siempre inferior a 1 %, mientras que la absorción a través de la piel bajo cura oclusiva puede ser decuplicada. (10, 23).

## **2.2. Influencia sobre la integridad de la barrera cutánea:**

Los constituyentes del vehículo pueden modificar la barrera cutánea y alterar algunos componentes permitiendo por lo tanto una mayor penetración.

-Es así que los surfactantes juegan un papel importante en la penetración por la vía de los apéndices, ellos favorecen la emulsificación y la miscibilidad del principio activo con el sebo. Además, los surfactivos aniónicos provocarían cambios de conformación en la estructura de la queratina favoreciendo la penetración de las sustancias en solución acuosa.

-Los productos llamados "acelerantes" o "promotores de absorción" han sido ensayados a fin de aumentar la penetración de los esteroides: se trata de propilén-glicol, del alcohol tetrahidrofurfurálico, de dimetilsulfóxido, de dimetilacetamida y de dimetilformamida. Estos productos tienen una acción sobre la permeabilidad cutánea aún muy mal explicada; según ciertos autores sólo modifican la solubilidad y en consecuencia la actividad termodinámica del esteroide; según otros autores, estos modifican la película lipídica cutánea y sobre todo el estado de hidratación de la queratina sustituyéndose por el agua celular.

Todos esos productos, aparte del propilén-glicol, no son aconsejables en terapéutica a causa de su olor y de su acción irritante.

## **2.3. Influencia sobre el efecto reservorio:**

La existencia de un efecto reservorio ha sido constatado en numerosas oportunidades: han sido realizadas observaciones de excreción urinaria más de 12 días después de la aplicación tópica de esteroides y ha sido encontrada una vasoconstricción inducida por una cura oclusiva, durante tres semanas sin nueva aplicación del producto.

La inyección intradérmica de esteroide no ocasiona efecto reservorio y la presencia del depósito o reservorio ha sido localizada a nivel del estrato córneo (35).

Este reservorio sólo existe si el estrato córneo está intacto, cuando éste es eliminado por deslaminación sucesiva de las diferentes capas celulares con ayuda de una banda adhesiva, el efecto reservorio desaparece. La cantidad de sustancia esteroidea retenida es débil, pero este fenómeno juega cierto papel en el caso de moléculas muy activas que pueden por lo tanto ser encontradas

después de más de tres semanas de una sola aplicación. Este efecto reservorio puede crear problemas en cuanto a la frecuencia de las aplicaciones y a la cantidad a depositarse en el curso de la utilización.

Las explicaciones concernientes al efecto reservorio son variables: según algunos autores, los esteroides inducirían una lentitud en la actividad mitótica de las células epidérmicas basales. Las sustancias capaces de aumentar la actividad mitótica de esas células podrían acarrear una disminución del tiempo de retención de los esteroides. Por ejemplo, el laurylsulfato de sodio. Por el contrario, ciertos solventes tales como los aceleradores de absorción de los cuales acabamos de hablar, favorecen el efecto reservorio. Según otros autores, los corticosteroides, estando dotados de actividad vasoconstrictora, reducirían el flujo sanguíneo y disminuirían así su eliminación. Entonces, puede ser obtenido un aumento del efecto reservorio por introducción en el vehículo de un agente vasoconstrictor suplementario.

### **EN CONCLUSION:**

Podemos recordar que muy a menudo, la selección de los excipientes para preparaciones dérmicas ha sido situada en el plano de la inercia química, de la estabilidad, de la compatibilidad o bien de la aceptabilidad del paciente. Actualmente debe hacerse tomando en cuenta la biodisponibilidad obtenida.

El vehículo debe permitir al esteroide alcanzar rápidamente su lugar de acción y mantenerse a una concentración conveniente durante un tiempo adecuado.

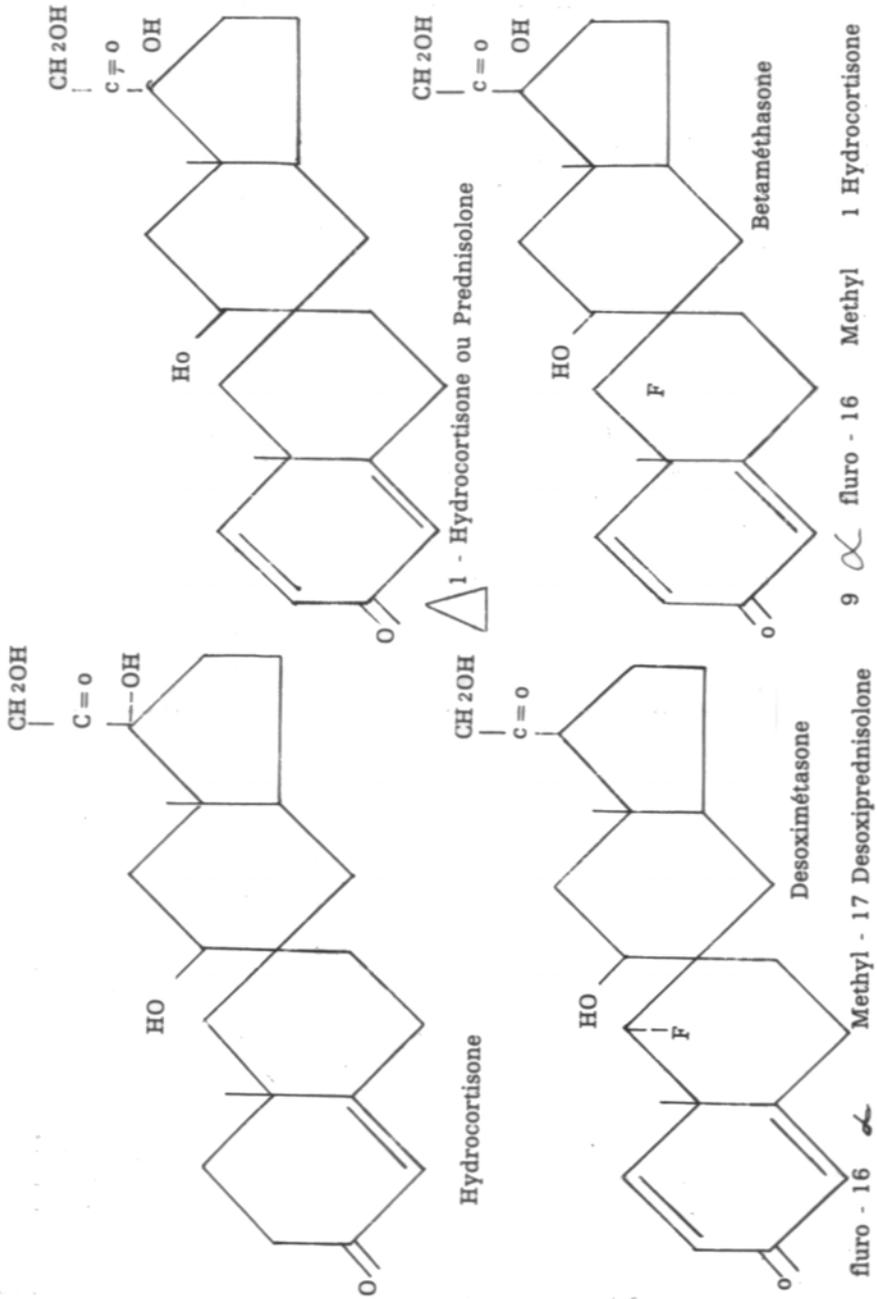
El excipiente tiene un doble papel en la penetración percutánea:

-Por una parte, debe liberar el principio activo al contacto con la piel y dejarlo disponible para ser absorbido. Los factores que influyen esta liberación son, en el caso de las sustancias disueltas en el vehículo, la concentración inicial y el coeficiente de repartición; y en el caso de las sustancias en suspensión en el vehículo, la solubilidad y la viscosidad.

-Por otra parte, el excipiente debe favorecer esta penetración estableciendo las condiciones ideales requeridas por el principio activo. Los constituyentes del vehículo pueden intervenir en el lugar de aplicación sobre el estado de hidratación cutánea, sobre la integridad de la barrera cutánea o sobre el efecto reservorio.

La biodisponibilidad de los corticosteroides de uso dérmico, es cada vez más estudiada. Si los resultados de estas investigaciones son a veces confusos o contradictorios y si es difícil establecer reglas generales aplicables en todos los casos, hay que notar que la biodisponibilidad de los corticosteroides depende ante todo de las propiedades físico-químicas de las moléculas utilizadas. Su particular estructura y la presencia de grupos químicos dotados de actividad específica, condicionan su eficacia terapéutica. Su polaridad y su solubilidad favorecen, según el estado del revestimiento cutáneo, su penetración.

Agradecemos sobre manera a la Sociedad Venezolana de Dermatología, la cual nos ha permitido la ocasión de exponer algunos puntos sobre la biodisponibilidad de preparaciones dérmicas esteroideas.



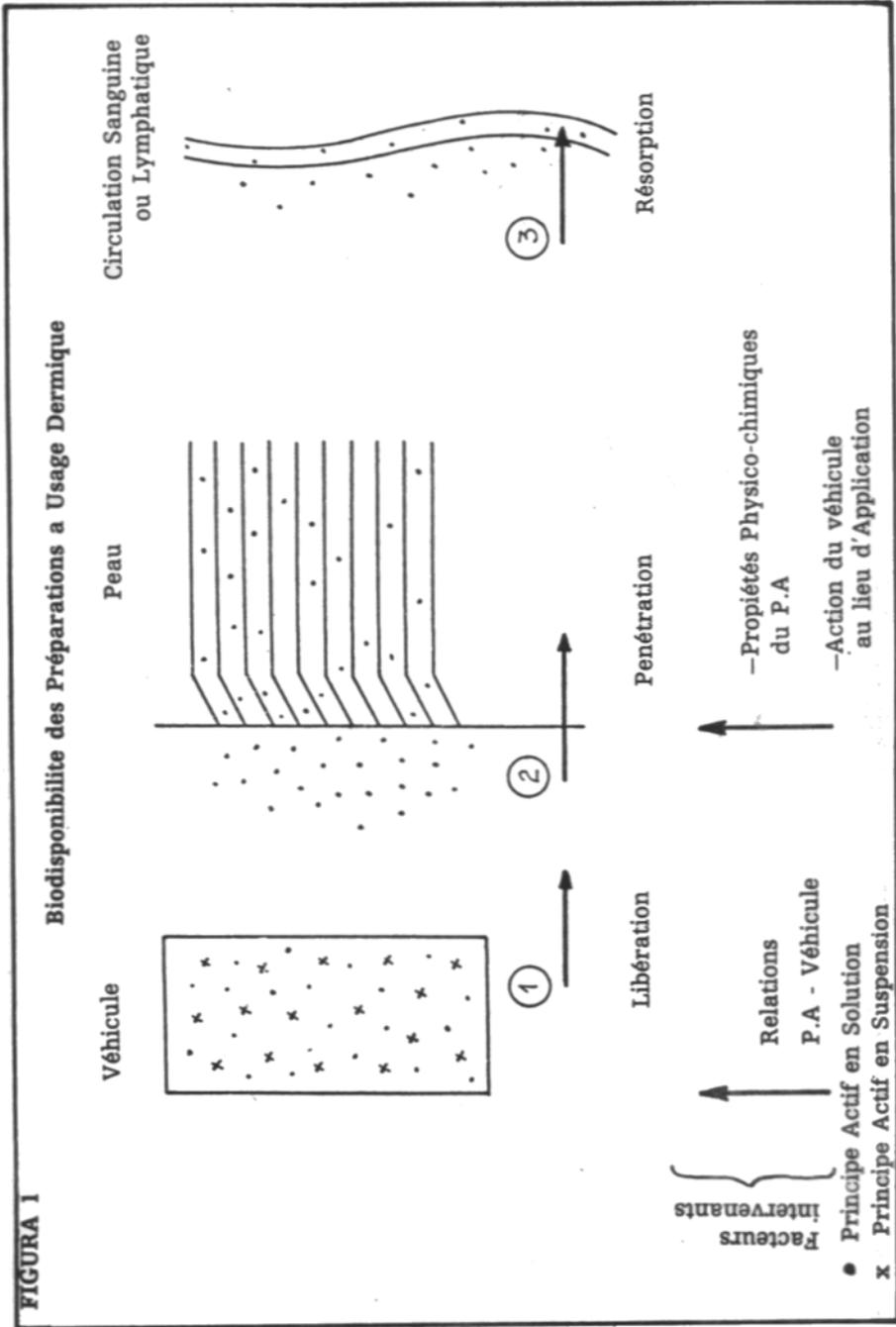
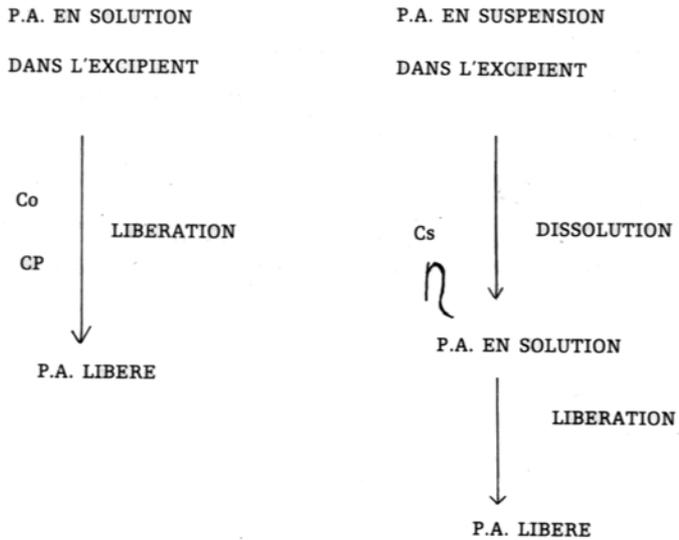


FIGURE 2

SCHEMA DE LA LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS  
A PARTIR DES POMMADES

$C_0$  CONCENTRATION INITIALE  
 $CP$  COEFFICIENT DE PARTAGE  
 $C_s$  CONCENTRATION A SATURATION  
 $\eta$  VISCOSITE

**BILIOGRAPHIE**

1. BARRY B.W. Bioavailability of topical steroids. *Dermatologica*, 1976, 152, suppl. 1, p. 47.
2. BURDICK K. H., HALEBLIAN J. K., POULSEN B. J. et COLNER S.E. Corticosteroid ointments: comparison by two human bioassays *Current Therapeutic research*, 1973, 15 N° 5, p. 233.
3. BUSSE M. J., HUNT P., LEES K. A., MAGGS P.N.D. et Mc CARTHY T. M. Release of Betamethasone derivative from ointments. In vivo et in vitro studies. *Br. J. Derm.* 1969, 81 suppl. 4, p. 103.
4. CHEMTOB C. et ZUBER M. Facteurs de formulation influencant la libération "in vitro". *Sci. Techn. Pharm.* 1978, 7 N° 1, p. 17.
5. CHRISTIE G. A. et MOORE-ROBINSON M. Vehicule assesment. Methodology and results. *Br. J. Derm.* 1970, 82, suppl. 6, p. 93.
6. DELZANT O. Observation sur 114 malades de pratique dermatologique quotidienne d'un corticostéroïde topique original. *La Clinique*, 1969, 84 N° 526, p. 175.
7. DEMPSKI R. E., PORTNOFF J. B. et WASE A. W. In vitro release and in vivo penetration studies of a topical steroid from nonaqueous vehicules. *J. Pharm. Sci.* 1969, 58, p. 579.
8. FALCONI G. et ROSSI G. L. Paper-Patch test for evaluating vasoconstrictive activity of corticosteroids. *Arch. Derm.* 1972, 105, p. 856.
9. FELDMAN R. J. et MAIBACH H. I. Percutaneous penetration of 14C hydrocortisone in man. Effect of certain bases and pretreatment. *Arch. Derm.* 1966, 94, p. 649.
10. FELDMAN R. J. et MAIBACH H. I. Penetration of 14C hydrocortisone through normal skin. The effect of stripping and occlusion. *Arch. Derm.* 1965, 91, p. 661.
11. FELDMAN R. J. et MAIBACH H. I. Percutaneous penetration of steroids in man. *J. Invest. Dermat.* 1969, 52, p. 89.
12. GIRARD J., SAGON J., BARRIER A., TARDIEU J. C., LAFILLE C. Influence de l'excipient et de la sensibilité des sujets sur l'activité vasoconstrictrice d'un nouveau stéroïde, le difluprednate. *J. Pharm. Belg.* 1978, 33, p. 341-350.
13. GRUPER Ch. Un progres en corticothérapie topique: essais cliniques d'une molécule originale. *Gazette Médicale de France*, 1968, 75 N° 27, p. 5341.
14. HENSCHEL U. et JAMINET F. Etude comparative de l'activité vasoconstrictrice de préparations renfermant des corticosteroides topiques. *J. Pharm. Belg.* 1974, 29, 1, p. 3.
15. HIGUCHI T. Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosm. Chem.* 1960, 11, p. 85.
16. IDSON B. Percutaneous absorption in absorption phenomena. *Topics in medicinal chemistry Wiley Interscience*, vol. 4, 1971.
17. IDSON B. Percutaneous absorption. *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, p. 901.
18. KATZ et POULSEN - Corticoid, vehicule and skin interaction in percutaneous absorption. *J. Soc. Cosm. Chem.* 1972, 23, p. 565.
19. KATZ M. et SHAIKH L. Percutaneous corticosteroid absorption correlated to partition coefficient. *J. Pharm. Sci.* 1965, 54, p. 591.
20. LEPINE J. Le R 2113: un nouveau corticostéroïde cutané de grand intérêt en thérapeutique dermatologique locale. *Méd. Int.* 1968, 3, N° 10, p. 709.
21. Mc KENZIE A. W. et ATKINSON R.M. Topical activities of Betamethasone esters in man. *Arch. Derm.* 1964, 89, p. 741.
22. Mc KENZIE A. W. et STOUGHTON R. BO Method for comparing percutaneous absorption of steroid. *Arch. Derm.* 1962, 86, p. 608.
23. MAIBACH H. I. In vivo percutaneous penetration of corticoids in man and un resolved problems in their efficacy. *Dermatologica*, 1976, 152, suppl. 1, p. 11

24. MOES HENSCHÉL V. et JAMINET F. Influence de la composition du véhicule sur la libération et la pénétration percutanée de corticostéroïdes. *J. Pharm. Belg.* 1975, 30; 4, p. 390.
25. MOES HENSCHÉL V. et JAMINET F. Pénétration percutanée de corticostéroïdes à partir de préparations d'activité thermodynamique identique. *J. Pharm. Belg.* 1976, 31, 4, p. 367.
26. MOORE-ROBINSON M. et CHRISTIE G. A. Vasoconstrictor activity of topical corticosteroids. *Methodology and results. Br. J. Derm.* 1970, 22 suppl. 6, p. 86.
27. OSTRENGA J., HALEBIAN J., POULSEN B. J., FERRELL B., MUELLER M. et SHASTRI S. Vehicle design for a new topical steroid, fluocinonide. *J. Invest. Derm.* 1971, 56, p. 392.
28. PONEC M. Penetration of corticosteroids through the skin in relation to the vehicle. *Dermatologica*, 1976, 152, suppl. 1, p. 37.
29. PONEC M., FROLICH M., de LIJSTER A., MOOLENAAR A. J. Plasma levels of triamcinolone acetonide as determined by radioimmunoassay after topical application. *Arch. Derm. Res.* 1977, 259, p. 63.
30. POULSEN B. J., YOUNG E., COQUILLA V. et KATZ M. Effect of topical vehicle composition on the in vitro release of fluocinolone acetonide and its acetate ester. *J. Pharm. Sci.* 1968, 57, N° 6, P. 928.
31. SCHAEFER H., ZESCH A. et STUTTGEN G. Penetration, permeation and absorption of triamcinolone acetonide in normal and psoriatic skin. *Arch. Derm. Res.* 1977, 258, p. 241.
32. SCHEUPLEIN R. J., BLANK I. H., BRAUNER G. J., et Mac FARLANE D. J. Percutaneous absorption of steroids. *J. Invest. Dermatol.* 1969, 52, p. 63-70.
33. SCHLAGEL C. A. Comparative efficacy of topical anti-inflammatory corticoids. *J. Pharm. Sci.* 1965, 54, 3, p. 335-353.
34. SCHRODER H. G., BABEJ M. et VOGEL H. G. *Arzneim. Forsch (Drug Res.)* 1974, 24 N° 1, p. 3.
35. VICKERS C. F. H. Corticostéroïdes. *Practitioners*, 1969, 202, , 43-51.