

REALIZACION DE LA INVESTIGACION CIENTIFICA
EN MEXICO PARA LA SALUD PUBLICA

II

TRATAMIENTO DE LOS ESTADOS REACCIONALES
EN LA LEPRO Y EN LA ONCOCERCOSIS*

DR. M. SALAZAR MALLÉN

DESDE LAS observaciones de Mazzotti¹ se sabe que la mayor parte de los oncocercosos presentan consecutivamente a la administración de dietilcarbamina, fenómenos cutáneo-edematosos que por ser característicos de la infección de la que hablamos merecen valor diagnóstico (reacción de Mazzotti positiva).

Ahora bien, para la mayoría de los autores^{2, 3, 4} la patogénesis de la reacción mencionada pertenece al dominio de las respuestas alérgicas, o sea que su presencia correspondería al choque desencadenado por la puesta en libertad de productos del parásito originada por efecto del medicamento, mismos que actuarían como antígenos en el sujeto patológicamente sensibilizado. En favor de la hipótesis alérgica abonarían la apariencia clínica del fenómeno (eritema, picor, edema) y la insensibilidad para el medicamento que se observa posteriormente a la reacción.

Para nosotros, sin embargo, los síntomas de la reacción de Mazzotti positiva son semejantes, pero no iguales, a los que se ven en las alergias, resaltando la falta de urticaria, el carácter regional, evolutivo y fijo del edema, la ausencia de colapso circulatorio y el carácter esencialmente benigno de las molestias (no conocemos casos de choque mortal).

Por otra parte, es conocido el pobre poder antigénico de los extractos de oncocerca, la ausencia de anticuerpos para el parásito en los individuos infectados y la falta de resistencia de éstos para la reinfección.

* Trabajo leído por su autor en la sesión ordinaria del 12 de agosto de 1964.

En vista de la anterior contradicción procedimos a la realización de estudios químicos e inmunológicos en sujetos parasitados, antes y durante la sintomatología del choque terapéutico, fracasando en el intento de hallar un aumento de la histamina en la sangre, pero encontrando en cambio y sobre todo dentro de las primeras 24 horas de la reacción, un aumento de la serotonina en la sangre de la vena yugular externa tributaria de la zona más rica en nódulos así como la aparición de la misma sustancia en el tejido subcutáneo, cuando éste era asiento del picor y del eritema.

La hipótesis serotoninica de los fenómenos inmediatos del choque resulta indirectamente favorecida a partir del conocimiento de la abundancia de células cebadas en los tejidos (ganglios linfáticos) en casos de filariasis⁵ y en el hecho de que estas células se han relacionado con las descargas de histamina⁶ y de serotonina^{7, 8} y, sobre todo, por los estudios llevados al cabo entre nosotros por Chévez⁹ mediante los cuales se demuestra:

- a) La fluorescencia del parásito intranodular y la abundancia de células cebadas con granulaciones también fluorescentes y en la banda de 340 m. en las estructuras cercanas.
- b) Obsérvese la integridad del tejido conjuntivo y las células cebadas con granulaciones intactas.
- c) La "desgranulación" de las células cebadas durante el desarrollo de los fenómenos de choque terapéutico y la desorganización del tejido conjuntivo, con aparición de edema.
- d) La difusión de la sustancia fluorescente, y coincidiendo con la misma la pérdida de estructuras granulares.

En consonancia con todo lo dicho, en fin, hemos ensayado el "Metisergid"* sustancia que desprovista de poder antihistamínico y antialérgico¹⁰ posee un poderoso efecto antiserotoninico,^{11, 12, 13} observando que la inyección hipodérmica de 0.25 a 0.50 mg de esta sustancia, practicada en los momentos de intenso eritema y picor, reduce prontamente ambos y puede anular por un período más o menos largo o en definitiva, el segundo.

La serotonina, pues, sola o sinérgicamente con alguna otra base aminada¹⁴ y liberada en los tejidos del oncocercoso, es la responsable de las manifestaciones cutáneas inmediatas del choque terapéutico, pero es sabido que a partir de las 12 horas de administrada la dietilcarbamazina y sobre todo 24 y 48 horas más tarde el sujeto chocado presenta fenómenos inflamatorios localizados de tipo erisipelatoide, con adenopatía y fiebre.

Esta reacción, que llamaremos "tardía", se acompaña de importante destrucción tisular, que atestiguamos con la presencia de Proteína-C-Reactiva y se asocia

* Dimaleato de butanolamida del ácido 1-metil-lisérgico gentilmente ofrecido por Sandoz de México, S. A.

a una gran invasividad del parásito, cuyos microelementos se verifican en este momento en los ganglios linfáticos, en la sangre, en el líquido céfalo-raquídeo y en la orina.¹⁵

Para explicar este componente del choque y a partir del conocimiento del comportamiento de otros parásitos como *Ancylostoma caninum*,¹⁶ *Schistosoma mansoni*¹⁷ y de ciertos estrígidos,¹⁸ de la licuefacción del tejido conjuntivo subcutáneo observada en casos de reacción de Mazzotti positiva¹⁹ y del poder proteolítico de los extractos de filarias²⁰ y del hidrolítico sobre la L-leucilbeta-naftilamida que hemos verificado para el caso de las microfilarias vivas y el cual se intensifica bajo la influencia de la dietilcarbamazina, sostenemos la hipótesis de que los fenómenos inflamatorios no harían sino expresar el resultado de un exagerado proceso de digestión extracorpórea en el que la proteólisis tendría el papel predominante.

A partir de lo dicho y en 1961 propusimos la profilaxis del choque terapéutico mediante el empleo de la asociación de ciproheptadina-dexametasona y después, y por razones prácticas, el uso en el campo de la asociación metildlazina-triamcinolona, obteniendo en uno y en otro caso magníficos resultados.

Por razones que saltan a la vista convenía, sin embargo, el ensayo de medicamentos sin efecto antialérgico ni antihistamínico, que para buena fortuna nuestra encontramos representados por el metisérgido (del que ya hablamos antes) y por la Indometacina*, medicamento anti-inflamatorio obtenido por síntesis, sin composición corticoide, ni efectos al través del sistema hipofisiario-suprarrenal.²¹

Hemos sometido a prueba la asociación de la que hablamos administrando dos horas antes de iniciar la quimioterapia con dietilcarbamazina y tratándose de adultos con un peso ideal de 60 kg, 3 mg. de metisérgido para absorción lenta por la vía oral* y después y acompañando a la quimioterapia en dosis de 10 mg. por kilogramo de peso en tres dosis repartidas en las 24 horas, la misma cantidad de metisérgido con 5 mg. de indometacina por kg. de peso, prolongando el uso del primero hasta 48 horas en caso de amenaza de picor y utilizando de todos modos la segunda durante los dos primeros días (a partir de este momento se continúa sin riesgo de reacción y por un total de 10 días el uso de la dietilcarbamazina). Los resultados según puede verse en la última tabla han sido ampliamente favorables, y más aún según creemos, que cuando asociábamos otros medicamentos con poder antiserotoninico y corticoides.

En vista de todo lo dicho, y aunque estamos lejos de haber dado por terminado el estudio de la actividad enzimática de la oncocerca en la biología de la oncocercosis, concluimos: En primer lugar, que el choque terapéutico que los enfermos oncocercosos presentan consecutivamente a la quimioterapia con dietil-

* Gentilmente ofrecido por la casa Merck Sharp & Dohme.

carbamazina, corresponde a fenómenos de toxicidad, resultado del efecto del medicamento sobre el metabolismo del parásito, y en segundo término, que la hipótesis del efecto enzimático y liberador de serotonina como fundamento de la reacción antedicha, permite la profilaxis y el tratamiento eficaz de la sintomatología de la reacción de Mazzotti positiva con sustancias sin propiedades antialérgicas, como son el metisérgido y la indometacina.

En comparación con el tratamiento médico de la oncocercosis una de cuyas dificultades nos acaban de ocupar, la quimioterapia de la lepra tal y como la conocemos en nuestro medio, tropieza con obstáculos aún más graves, o sea lo prolongado e incierto de sus resultados²² y la posibilidad de que el tratamiento con diaminodifenilsulfona (DDS) despierte estados reaccionales muchas veces serios y que pueden obligar a interrumpir la administración del medicamento.^{23, 24}

En el año de 1963 y en junta del Consejo Científico de la Secretaría de Salubridad y Asistencia se planteó con carácter de urgente la necesidad de revisar el problema de la reacción leprosa en general y el del "choque terapéutico" en particular en el enfermo leproso, tocándome por encargo del C. Secretario hacer los estudios correspondientes e intentar nuevas formas de tratamiento de estas etapas agudas o subagudas de la infección hanseniana.

Hasta el momento y contando con la constante y eficaz colaboración del Sr. Dr. Enrique Escobedo Valdés, Director del Programa para el Control de las Enfermedades de la Piel y de los doctores José Barba Rubio y Ernesto Escalona y de mis ayudantes doctores Sergio Estrada Parra, Mario Venegas y del pasante de Medicina Walterio García Fernández de Lara, hemos sometido a nuestras investigaciones a 14 enfermos leproso, con las siguientes características que importa describir:

- a) En todos los casos se hizo el diagnóstico clínico de lepra lepromatosa, verificado mediante el examen histopatológico.*
- b) Todos los enfermos tenían antecedentes de reacciones caracterizadas por la aparición de brotes eritematosos, dolores y fiebre.
- c) En todos menos dos, existía el antecedente de tratamiento con DDS, aunque en ninguno se observó la desaparición de la reacción al suspender el tratamiento quimioterápico y aún prolongando la observación 4 semanas.
- d) En tres pacientes los síntomas generales (fiebre elevada, anorexia, astenia, adinamia, dolorimiento general del cuerpo) se presentaban con magnitud tal, que hacían obligatorio el reposo en cama por periodos de 3 a 6 semanas.

* Damos las gracias al Reg. Nal. de Anatomía Patológica por la realización de estos estudios.

- e) En 6 enfermos existían los síntomas de la "forma manchada de Lucio",²⁵ con tendencia de sus lesiones a evolucionar hacia la necrosis.
- f) La búsqueda de anticuerpos para el polisacárido "Nb I" descrito por Zamora, Bojalil y Bastarrachea²⁶ fue positiva en los enfermos lepromatosos sin reacción aguda.
- g) La reacción de Mitsuda fue negativa en 6 pacientes. No habiendo podido practicarse en los demás.
- h) Dos leprosos con la forma manchada y con tendencia a la necrosis estaban bajo tratamiento prolongado y con dosis elevadas de corticoides, cuando quedaron bajo nuestro cuidado.

Tomando en cuenta que en la lepra lepromatosa no se producen las estructuras tuberculoideas que atestiguan la defensa contra los gérmenes, ni tampoco se observa el estado de alergia (reacción de Mitsuda positiva) que pertenece a las formas con resistencia (lepra tuberculoide), establecimos como hipótesis de trabajo la naturaleza no alérgica de la reacción, formulando en lugar de la misma la de su carácter tóxico, fundándola en los siguientes elementos:

- a) La existencia en los enfermos lepromatosos y sobre todo en los que se encuentran en estado de reacción, de importante bacteremia²⁷ que sin mucha dificultad verificamos mediante la observación de la capa leucocitaria teñida con el procedimiento de Ziehl Nielsen.
- b) La presencia, durante la reacción, de polisacárido circulante y la ausencia de anticuerpos para el derivado de nocardia (NbI).
- c) La observación de fenómenos compatibles con un efecto tóxico como el observado mediante la aplicación de polisacáridos de origen bacteriano^{29, 30} o sea leucocitosis, fiebre y fenómenos de destrucción celular, atestiguados por la aparición de proteína C reactiva.³¹

Existen, en verdad, otras alternativas que habremos de explorar, o sea la de la posibilidad de que sea la circulación de complejos antígeno anticuerpo la responsable de la sintomatología o que exista un verdadero proceso de autosensibilización con autoagresión, pero a falta de pruebas a favor de una u otra de estas dos posibilidades y a reserva de conocer o realizar otros estudios, descartamos por ahora el sustrato inmunológico de la "reacción leprosa".

En cuanto a la aseveración generalmente aceptada de que la precitada reacción no sería en muchos de los casos sino una forma de "choque terapéutico" producido por el efecto germicida de la DDS, preferimos para el caso presente y para el de enfermos como los descritos, dejarla a un lado, ya que en dos casos con reacción severísima no existía el antecedente de tratamiento quimioterápico, que en ninguno de los reactores con tendencia a la cronicidad se había presentado mejoría al reducir las dosis del medicamento o al suspenderlo, y en

fin, en virtud de que la suministración de DDS en dosis de 200 mg. diarios y en dos pacientes no resultó, dentro de tres y seis meses de observación, en reacción alguna y eso a pesar de que se trataba de sujetos con antecedentes de reacciones previas, que habían obligado en un caso a reducir la dosis de medicamentos a 25 mg. diarios y en otro a suspenderlo.

Fundados en lo dicho, pues, y aún en caso de observar reacciones, no suspendimos el medicamento ni disminuimos la dosis del mismo, administrándolo de inmediato y sin reservas en quienes no lo habían recibido o lo habían interrumpido.

Para tratar las reacciones, en fin, fijamos los siguientes criterios clínico e inmunoquímico:

- a) Aparición de fiebre, no explicada por la presencia de otro padecimiento.
- b) Aparición de artralgias, a menudo acompañadas de flogosis y casi siempre obligando al reposo en cama.
- c) Aparición de brotes eritematosos y en particular de eritema de tipo nodoso o de placas eritematosas con tendencia a evolucionar a la cianosis o a la formación de bulas.
- d) Con frecuencia variable registramos en el curso de las reacciones:

Diarrea (en un enfermo era el síntoma inicial), ictericia, adenopatías, inflamación de los cordones nerviosos (nervio cubital, nervio ciático popliteo externo) y lesiones en las mucosas (en un caso).

En el aspecto inmunoquímico registramos como síntoma constante el aumento de cifra de los leucocitos y la aparición de proteína C reactiva, a veces en concentraciones inauditas (en un caso hasta el equivalente de 10 cruces de intensidad) y con variable frecuencia la presencia en la sangre de anomalías electroforéticas, la presencia de bacilos de Hansen típicos y la de restos microbianos no ácido-resistentes.

Al principio de nuestros ensayos y visto lo agudo de los fenómenos inflamatorios ensayamos medicamentos recomendados por su efecto antiflogósico (Tanderil)* o depresores de la médula ósea (5-(bis(cloroetil)amino)uracilo)** pero los resultados de estos experimentos fueron nulos.

En esta etapa, y preocupados por la evolución desfavorable de dos de nuestros enfermos administramos corticoides con un efecto inmediato favorable sobre los síntomas, pero lamentablemente tuvimos que prolongar este tratamiento hasta producir fenómenos tóxicos (facies cushingoide) y al suspenderlo gradualmente no pudimos evitar el fenómeno de rebote, todavía más serio que la reacción que se pretendía anular, complicación ciertamente no imprevista conociendo el

* Monchidrato de 1-fenil-2-(p-hidroxifenil)-3, 5-dioxo-4 n-butil-pirazolidina.

** Uracil, galantemente proporcionado por Upjohn de México.

poder antifagocitósico de los corticoides³² y su efecto adverso sobre la diapedesis³³ y mencionado ya por otros autores.³⁴

A partir de noviembre de 1963, sin embargo, cuando conocimos el poder antiinflamatorio de la indometacina, procedimos a usarla como en el caso del choque terapéutico de la oncocercosis, del modo que sigue:

- a) En primer lugar en los dos pacientes que sometidos al tratamiento con corticoides, daban señales de estar en estado de "dependencia" y cuya tendencia al "rebote" era de temerse en vista de la evolución anterior de sus molestias.
- b) En todos aquellos enfermos con síntomas de reacción como se definieron antes y en particular en quienes tendían a la fiebre, a las artralgias y a sufrir dolores musculares o de los trayectos nerviosos.

La administración del medicamento* se hizo lo más precozmente posible y por vía oral, en dosis de 5 miligramos por kilo de peso como promedio, prolongándose su empleo mientras existió leucocitosis. En los enfermos cortisona-dependientes se disminuyó gradualmente el corticoide, sustituyéndolo por dosis progresivas de indometacina.

Los resultados han sido hasta la fecha uniformemente buenos. La indometacina tiene una influencia inmediata sobre las molestias apuntadas y permite prescindir en este respecto de la cortisona; de acuerdo con lo que es sabido, observamos en dos de los 14 casos que en un momento o en otro recibieron el medicamento y como única reacción desfavorable, síntomas digestivos (dolor, ardor epigástrico y anorexia) que cedieron con tratamiento neutralizante. Lo mismo importante es, sin embargo, que en ninguno de nuestros casos observamos rebote, lo cual nos ha permitido según los síntomas usar y suspender el medicamento, sin temor a ver empeorar al paciente.

El medicamento del que hablamos no tiene, sin embargo, influencia sobre los síntomas cutáneos, y como en dos pacientes que llegaban a la necrosis cutánea observaremos el avance implacable del eritema a la mancha púrpura y la destrucción del tejido, procedimos al empleo local de triamcinolona en dosis mínimas con el objeto de eliminar hasta donde fuera posible un efecto farmacológico general. Mediante la infiltración de dosis "por lesión con tendencia purpúrica" de cantidades aproximadas de 2 mg., hemos tenido la satisfacción de detener la evolución desfavorable, aunque sin poder evitar cierto grado de atrofia de la piel.

Creemos, pues, haber adelantado en relación con el manejo de las reacciones leprosas, lo que nos permite ofrecer el resultado de nuestra experiencia a quienes dedican su interés al arduo problema de tratar enfermos leprosos, y reafirmando que en este caso, tanto como en el de la oncocercosis, consideramos que sólo

mediante el descubrimiento de mejores recursos quimioterápicos y de nuevos y más ventajosos elementos que permitan la destrucción de los parásitos y su eliminación sin causar daño al organismo infectado, será posible pensar en el control definitivo de tan temibles plagas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazzotti, L.: *Observaciones sobre la oncocercosis en México*. Medicina 28, 217, 1948.
2. Mazzotti, L., y Hewitt, R. I.: *Posibilidad de utilizar como medio de diagnóstico auxiliar en la oncocercosis las reacciones alérgicas consecutivas a la administración de Hetrazan*. Rev. Inst. Enf. Trop. IX, 235, 1948.
3. Manson Bahr, P.: *Manson's tropical diseases*. Lond.: Cassel and Company Ltd. p. 782, 1954.
4. Rodhain, J.: *Considerations sur le role des microfilaries dans la pathogenie des filarioses*. Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 29, 177, 1949.
5. Karl Lennert y Eika Illert: *Die haufigkeit der gewebeamastzellen im lymphknoten bei verschiedenen erkrankungen*. Frankfurter Zeitschrift fur Pathologie. 70, 191, 1959.
6. Riley, J. F.: citado en *The physiology and pathology of leukocytes*, Grune & Stratton. N. Y. p. 61, 1962.
7. Benditt, E. P. y Holcenberg, D. L.: *The role of serotonin (5hydroxytryptamine) in mast cells*. Ann. of the New York Academy of Sciences, Vol. 103. Art. 1, p. 179, 1963.
8. Salazar Mallén, M. y Ortiz, L.: *Nuevas pruebas en favor de la intervención de la serotonina en la sintomatología inmediata al choque terapéutico*. Salud Pública de México. Vol. VI, No. 4, p. 565, 1964.
9. Chévez, A., Peralta, L., Fresan, M.: *Contribución al estudio histoquímico del nódulo oncocercoso*. Salud Pública de México. Vol. VI, No. 4, p. 583, 1964.
10. Pinker, W. y Thayer, K.: *Treatment of allergic conditions with methyseridge. A new anti-serotonin drug*. Ann. of Allergy 21: 200, 1963.
11. Cerletti, A., Berde, B., Doepiner, W., Emmonogger, H., Konzett, H., Schalch, W. R., Taeschler, M., Weidman, H.: *A specific serotonin antagonist*. (Información de la casa Sandoz, 1960).
12. Sicuteri, F.: *Prophylactic and therapeutic properties of I-methyl-lysergic acid butanolamide in migraine*. Int. Arch. Allergy 15: 300, 1959.
13. Peart, W. S. y Robertson, J. I. S.: *The effect of a serotonin antagonist (U.M.L. 491) in carcinoid disease*. Lancet II, 7213, 1170, 1961.
14. Mengel, Ch.: *Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome*. Ann. Int. Med. 58: 989, 1963.
15. Mazzotti, L.: *Observation on the use of hetrazan in onchocerciasis in Mexico*. Am. J. Trop. Med. 31: 628, 1951.
16. Thorson, R. E.: *Proteolytic activity in extracts of the esophagus of adults of ancylostoma caninum and the effect of immune serum on this activity*. J. Parasit. 42, 21, 1958.
17. Noble, E. R. y Noble, G. A.: *Parasitology*. Philadelphia, Pa. Lea & Febiger. 1961.
18. Erasmus, D. A. y Ohman, Ch.: *The structure and function of the adhesive organ in strigeid trematodes*. Ann. of the New York Academy of Sciences. Vol. 113, Art. 1. p. 7, 1963.
19. Chévez, A. y Peralta, L.: *Contribución a la histopatología de la oncocercosis*. Salud Pública de México. Vol. IV, No. 6, p. 985, 1962.
20. Salazar Mallén, M., Chévez, A., Calderón, S., Ortiz, L., Arias, T., González, D.: *Mecanismo del choque terapéutico*. Salud Pública de México. Vol. IV, No. 6, p. 1055, 1962.
21. Dudley, F. H. y Boardman, P. L.: *Indomethacin: A new non-steroid anti-inflammatory Agent*. Brit. Med. J. No. 5363, p. 965, 1963.
22. Doull, J. A.: *The pathogenesis of leprosy*. p. 90. Ciba Foundation Study. Group N° 15. 1963.
23. Cochrane, R. G.: *Leprosy in theory and practice. Prognosis and criteria of discharge*. Bristol John Wright & Sons Ltd. p. 569, 1964.

24. Latapí, F.: *Comunicación personal*, 1964.
25. Martínez Báez, M.: *Nota preliminar sobre la histopatología de las manifestaciones cutáneas de la "Forma de Lucio" de la Lepra*. Rev. Inst. Salubr. Enf. Trop. Vol. II, No. 2, p. 245, 1941.
26. Zamora, A., Bojalil, L. F. y Bastarrachea, F.: *Immunologically active polysaccharides from nocardia asteroides and nocardia brasiliensis*. J. Bact. Vol. 85, No. 3, p. 549, 1963.
27. Barrera, F. de P. y Peña Chavarría, A.: *The acute exanthema of leprosy*. John Hopkins Hospital. Bulletin No. 339, p. 147, 1924.
28. Silva, C. y Tuma, M. citado en: *Work Conference on the Leprosy*. Reporte de la Reunión de la Organización Panamericana de la Salud, 1963.
29. Moses, J. M. y Atkins, E.: *Studies on tuberculin fever. II. Observations on the role of endogenous pyrogen in tolerance*. J. Expe. Med. 114: 939, 1961.
30. Seibert, Florence: *Pyrogens from an historical viewpoint*. Transfusion. Vol. 3. p. 245, 1963.
31. Kushner, I. y Kaplan, M. H.: *Studies of Acute phase protein I. An Immunohistochemical method for the localization of Cx-Reactive Protein in Rabbits. Association with Necrosis in local inflammatory lesions*. J. Exp. Med. Vol. 114, p. 961, 1961.
32. Bilbey, D. L. J. y Nicol, T.: *The Molecular Basis of Drug Effect on R.E.S. Activity. Role du Systeme Reticulo Endothelial dans l'Imunité Antibacterienne et Antitumorale*. Edition du Centre de la Recherche Scientifique, p. 109, 1963.
33. Derbes, V. J., Dent, J. H., Weaber, N. K., Vaughan, D. D.: *Response of Tuberculin Skin test to ACTH and Cortisone in tuberculous guinea pigs*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 75: 423, 1950.