

## TRATAMIENTO DE LA LEPROA\*

DR. OSCAR REYES FLORES

### INTRODUCCION

El hecho de no existir en la literatura médica nacional una publicación dedicada a la divulgación de las drogas usadas en el tratamiento de la lepra, fue el principal estímulo para verificar este trabajo, el cual contiene una revisión bibliográfica de los diversos artículos aparecidos en los últimos años, en las revistas, comunicaciones, memorias y libros dedicados al estudio de esta enfermedad.

Las contribuciones para el conocimiento de los diversos tópicos de la enfermedad de Hansen han sido diversas, relativamente numerosas y de una relevante importancia tanto en el aspecto epidemiológico como clínico y experimental. Entre nosotros-s los trabajos sobre terapéutica han sido orientados hacia el ensayo de una determinada droga.

En esta comunicación se trata de exponer algunos tópicos básicos para el tratamiento de la lepra apoyados en una revisión de la bibliografía nacional y extranjera.

Indudablemente que no se pretende exponer nada original, pero sí informar y suministrar al lector datos históricos, epidemiológicos, clínicos, farmacológicos y especialmente terapéuticos que puedan servir de base para el manejo de los pacientes, tanto en la etapa crónica de la afección como en los episodios agudos o reaccionales.

### HISTORIA:

La lepra es una enfermedad infecto-contagiosa, endémica, no hereditaria, de largo período de incubación y prolongada latencia, de evolución eminentemente crónica, frecuentemente interrumpida por episodios agudos ("reacción"); que compromete básicamente a la piel y a los nervios periféricos del hombre, así como a otros órganos, excepto el pulmón, ocasionada por el *Micobacterium leprae* o bacilo de Hansen.

---

\* El presente trabajo ha sido realizado en el Instituto Nacional de Dermatología, división de Dermatología Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (Hospital Vargas, Caracas, Venezuela. Junio de 1979).

Algunos animales como la rata, el búfalo de agua y el sapo, pueden sufrir infecciones por micobacterias, produciendo lesiones comparables con la lepra humana, pero es el Armadillo (*Dasypos novemcintus*), el animal que además de ser receptivo al *Micobacterium leprae* puede sufrir la infección en una forma natural.

La lepra es una enfermedad tan antigua como la humanidad misma, posiblemente conocida 400 ó 600 años antes de la era cristiana.

De acuerdo a datos históricos ella ha podido ser señalada inicialmente en la India o en Africa central (<sup>1</sup>).

Expandida en casi toda la superficie de la tierra, esta enfermedad, sin duda alguna, ha sido motivo de experimentación de diversos medicamentos del más variado origen.

Muy probablemente cada época tuvo en turno sus medicamentos de elección para el tratamiento de la lepra, con resultados buenos o malos, tabulados con los recursos de investigación para entonces conocidos.

La enfermedad de Hansen ataca fundamentalmente a la piel y a los nervios periféricos y en estos órganos el médico encontrará los síntomas para establecer el diagnóstico, pero evidentemente otras estructuras pueden estar inicialmente dañadas o se dañan en el curso de la enfermedad, apareciendo diversos síntomas y signos en otros órganos, ganglios linfáticos, ojos, hígado, bazo, riñón, suprarrenales, desgaste muscular por parálisis consecuencias del daño a los nervios periféricos, etc., presentándose una constelación de síntomas y complicaciones que requieren no solamente el reconocimiento diagnóstico de otras especialidades médicas, sino también la orientación e intervención terapéutica de ellas, así, el tratamiento de la lepra, además de la intervención del dermatólogo requiere la colaboración del oftalmólogo, del fisiatra, del psiquiatra, del neurólogo, del cirujano, del internista, etc.

Son muchos los medicamentos que se han empleado en el tratamiento de esta enfermedad, entre ellos figuran compuestos a base de yoduro de potasio, antimonio, arsénico, cobre, vacunas y anilinas.

También fueron ensayadas las sulfonamidas y la penicilina, así como en una época se empleó el toxoide y la anti-toxina diftérica (1939-1942). Como es conocido, el aceite de chalmoogra y sus derivados constituyeron por siglos el tratamiento de elección o la única alternativa en la terapéutica de la lepra antes del advenimiento de las sulfonas. La historia (<sup>1</sup>) indica que el uso del chalmoogra en el tratamiento de la lepra está basado en una antigua leyenda birmanesa, según la cual un príncipe birmano descubrió que tenía lepra. Orientado por los dioses a apartarse del mundo e internarse en lo profundo de un bosque, fue dirigido hacia un árbol con frutos grandes, los cuales comió, curándose de la lepra. Vegas (<sup>2</sup>) refiere que el aceite de chalmoogra es un me-

dicamento indígena conocido originalmente en la India, extraído de plantas de los géneros *Asteriastigmas*, *Hydnocarpus* y *Taraktógeno*, de la familia *Hydnocarpaceas*, además de otras plantas pertenecientes a los géneros *Cartoproche* y *Oncoba* del orden de las *Flacurtáceas*.

No se conoce el mecanismo de acción de los ácidos grasos del *chalmoogra*, posiblemente sea a través del organismo humano, favoreciendo la actividad celular contra la bacteria. Existen evidencias experimentales de que el aceite de *chalmoogra* estimula la actividad lisosomal.

El medicamento se inyectaba por vía intramuscular profunda, 5-10 cc. semanal o bisemanal, tratando de alcanzar una dosis anual de 1 litro.

Numerosas preparaciones y combinaciones se verificaron con el aceite de *chalmoogra* tratando de obtener una mejor tolerancia, mayor actividad, fluidez y mejor manejo, así se señalan preparaciones o combinaciones con creosota, alcanfor, resorcina y alcohol etílico.

Convit y Jorgensen (<sup>91</sup>), en el Sanatorio de Cabo Blanco, Venezuela, hicieron el único estudio adecuado en relación a la calidad del aceite de *chalmoogra*, obteniendo su refinación, lo cual permitió usar el medicamento durante muchos años. De la literatura consultada (<sup>1,2,3,4</sup>) podemos observar que los numerosos investigadores que manejaron el tratamiento *chalmoo-grico* señalan alternativamente resultados favorables y desfavorables, estabilización evolutiva de los pacientes tratados, agravación, recaídas, lo cual obliga a concluir con reserva o pesimismo sobre la utilidad de esta medicación.

Apareciendo otros medicamentos para el tratamiento de la lepra como las sulfonas y las thiosemicarbonas, se comenzó a abandonar al aceite de *chalmoogra*, abandono ratificado por las recomendaciones de la Comisión de tratamiento del VI Congreso Internacional de Lepra, en Madrid, el año de 1953.

### **Quimioterapia de la lepra**

Paúl Ehrlich está reconocido como el padre de la quimioterapia y él describió una droga quimioterapéutica como "la que tiene una acción directa sobre un agente infectante" (<sup>3</sup>).

Por lo general, el desarrollo de las drogas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas dependen casi siempre de la sensibilidad a la droga de una determinada bacteria *in vitro*.

Las drogas antilepróticas, sin embargo, son excepciones, debido a que no se dispone de un medio artificial de cultivo y de comprobada inoculación a los animales que puedan hacer posible probar en ellos, determinadas drogas, sin embargo, más

adelante se expondrá lo hasta ahora conseguido, actualmente en el campo experimental, en este aspecto. Hasta ahora las drogas antibacterianas con intenciones de curar a la lepra, probadas en el humano han sido especialmente las drogas antituberculosas, debido a las relaciones ya conocidas entre estos dos agentes infecciosos.

Las sulfonas fueron las primeras drogas conocidas antilepróticas, con actividad antibacteriana.

Otros agentes quimioterapéuticos han sido usados en el tratamiento de la lepra como sulfonamidas, thiambutosine, amithiozone, ditophal, compuestos de oxdiazolone, derivados del ethyl mercaptan y compuestos de colorantes phenasínicos.

### **Sulfonoterapia en Lepra**

La sulfona fue sintetizada en 1908 por Fromm y Whittmann y su actividad antibacteriana fue confirmada en 1937 <sup>(4)</sup> <sup>(59)</sup>.

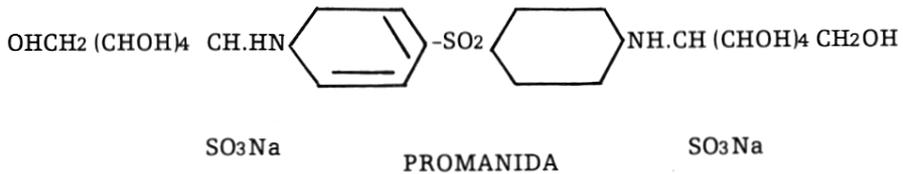
En 1940 Rist, Bloch y Hamon demostraron que la sulfona protegía al conejo contra la infección por el *Mycobacterium avium*.

Posteriormente se verificaron ensayos para su uso contra el streptococo sintetizándose los derivados sulfónicos abase de sustituciones, en los grupos aminos.

El producto 4 : 4 - diaminodiphenylsulphona - N, N - didextrosa sulfonato sódico (Promín, Promanida), fue el primero de esos derivados usados en el hombre, debido a que demostró una acción protectora para los cobayos infectados con bacilo tuberculoso humano. Este medicamento comenzó a usarse en el **tratamiento de la lepra en 1941**, en el Leprosario Nacional de Carville, USA, publicándose los primeros resultados en 1943, por Faget, Pogge, Johansen, Dian Prejean y Eccles, investigadores que ya habían comprobado la ineficacia de la sulfanilamida en el tratamiento de la lepra <sup>(4)</sup>.

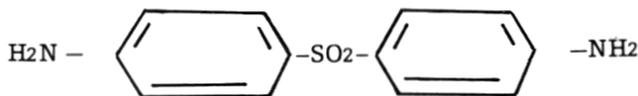
Se piensa que el **mecanismo de acción de la sulfona** es similar al de la sulfanilamida, la sulfona actuaría por mecanismo de competencia metabólica con el PABA de la bacteria, sustituye al PABA con lo cual impide la formación del ácido fólico interfiriendo de esta manera en la síntesis de los ácidos nucleicos provocando una inhibición del crecimiento y multiplicación de la célula o bacteria y actuando por consiguiente como un bacteriostático.

La sulfona parece metabolizarse en el organismo como tal, y los derivados disustituídos, posiblemente en el tracto digestivo liberan sulfonas. Al parecer la Promanida es la que menos se desdobla o produce sulfona, aunque algunos autores señalan que han encontrado en la orina 50% de la droga inyectada, bajo la forma de sulfona <sup>(4)</sup>.



La Promanida (Parke Davis) se presenta en ampollas de 12,5 c.c. cada una, conteniendo 5 grs. de la droga y se ha preparado también en frascos ampollas de 100 c.c. con la misma equivalencia de gr. de la droga por cc. de la solución, para uso estrictamente endovenoso, diariamente o varios días a la semana comenzando por dosis bajas, 2-3 cc. ir ascendiendo progresivamente cada semana o cada dos semanas hasta inyectar una ampolla diaria o varios días por semana.

**La sulfona base o madre (diamino-di-phenil-sulfona) DDS**, puede administrarse por vía oral o por vía intramuscular.



4 : 4 - diamino diphenil-sulfona (DDS).

Oralmente se administra bajo la forma de tabletas o comprimidos que contienen 50 mgrs. cada una, debiéndose indicar como dosis diaria promedio, 1 a 2 mgr. x Kg. de peso.

Por vía intramuscular se inyectó "Dimasul" (Bristol) que se presentaba en frascos ampollas de 10 cc. conteniendo 250 mgrs, de DDS x cc. Se usaba a dosis de 15 mgrs. por Kg. de peso mensual, o de 1 cc. por cada 18 Kg. de peso mensualmente. En la práctica usamos 2 cc. cada dos semanas (4 cc. por mes) (= 1 gr.).

El Dimasul IM (DDS inyectable) a dosis de 2 cc. se toleraba bien; en 4 a 5 cc. por vez ocasionaba importante dolor en la zona de inyección, impotencia funcional relativa y ocasionalmente hipertemia. La producción de esta preparación ha sido suspendida.

Las dosis bajas de sulfona han sido recomendadas por varios autores debido a que en sus trabajos comprueban la misma efectividad que con dosis standard

consiguiendo una evidente mejoría tanto clínica como bacteriológica y además un menor porcentaje de fenómenos reaccionales así como menor intensidad de ellos.

Sen <sup>(5)</sup> hace una estimación sobre 9.000 casos de lepra, tratados con DDS a una dosis inicial de 5 a 10 mgr. por día con ascenso progresivo hasta alcanzar una dosis hasta de 25 mgr. diariamente, concluyendo en que la droga es bien tolerada, pocos efectos secundarios, episodios raros de Eritema nudoso leproso y prácticamente no observó signos de resistencia. Meyers <sup>(6)</sup> trató 60 pacientes con sulfona durante 34 meses, unos recibieron 50 mgr. al día y otros 10 mgr. Los que recibieron 10 mgr. diariamente, mostraron controles clínicos, bacteriológicos e histopatológicos demostrativos de la efectividad de la DDS a esa dosis.

Leiker <sup>(7)</sup> refiere que 100 mgr. solamente de DDS, semanalmente es altamente efectiva contra el *M. Leprae*, tomando en cuenta de que con esa dosis el porcentaje de bacilos granulares asciende del 46% al 97% después de 6 a 7 meses de tratamiento.

Opromolla <sup>(8)</sup> logró también buenos resultados con dosis de 600 mgr. y de 210 mgr. por semana, tomados uno de los días de la semana, con importante regresión clínica y bacteriológica de los casos tratados.

Alonso y Matos <sup>(9)</sup> determinan que el nivel sanguíneo útil de la DDS es de 0,5 mgr.% o más y esta dosis se alcanza tomando 100 mgr. dos veces por semana. Pearson y Pettit trataron 18 pacientes L.L. <sup>(10)</sup> con 50 mgr. de DDS dos veces por semana y concluyeron en que la droga fue ampliamente efectiva a esa dosis y la incidencia y severidad del ENL no fue mayor que con dosis más altas; piensan pues que las dosis bajas de sulfona son efectivas, pero no influye en la aparición o no del ENL y en su grado de severidad.

La sulfona oral es por lo general bien tolerada y sus **efectos secundarios** son relativamente escasos, los pacientes se quejan con cierta frecuencia de molestias digestivas especialmente gástricas y la anemia habitualmente discreta no es rara. Otras complicaciones son muy poco frecuentes: urticaria, eritema polimorfo, necrosis tóxica epidérmica, agranulocitosis; pignientación de las áreas expuestas, fotosensibilidad, psicosis, neurotoxicidad <sup>(26)</sup>, ictericia colestática.

**La intoxicación aguda** por sulfonas es muy rara y las pocas veces observadas ha tenido como causa fines suicidas, la cianosis, disnea, intranquili-

dad son sus primeros síntomas. Debe indicarse: tranquilizantes, hidratación, lavado gástrico si es posible, administración de 2, 3 gr. de vitamina C IV, solución de azul de metileno IV, 1 a 1,5 mgr. x Kg. de peso, luego puede administrarse 200 - 300 por vía oral. Es aconsejable el uso de ácido para-aminobenzoico el cual inactiva la acción tóxica y medicamentosa de la DDS; y, ácido nicotínico, el cual inactiva la acción tóxica pero no la medicamentosa de la DDS. Algunos autores sostienen que para el M. Leprae el PABA neutraliza muy poco los efectos de la DDS sobre el bacilo.

### **Efectos tóxicos de la DDS** (26)

La anemia hemolítica y la metahemoglobinemia son los puntos sobresalientes en la toxicidad por la sulfona.

Normalmente el hierro de la hemoglobina está reducido, en estado ferroso y es así cuando puede cumplir con su función biológica de transportar oxígeno y dióxido de carbono. Normalmente pequeñas cantidades de hemoglobina oxidan su contenido de hierro y pasa al estado férrico, haciéndose entonces esa hemoglobina incapaz para cumplir su función. Esta sustancia producto de la oxidación del hierro de la hemoglobina se denomina meta-hemoglobina, en ella el complejo porfirínico ferroso se convierte en la forma férrica. Este derivado no interviene en la respiración porque no se combina con el oxígeno, pero se reduce a hemoglobina por acción de agentes reductores como los que existen de modo normal en la sangre: ácido ascórbico, glutatión diaforasas, o por la administración de azul de metileno.

Alrededor del 1 % del contenido total de hemoglobina de los glóbulos rojos humanos normales se haya en la forma oxidada (metahemoglobina). Existen varios mecanismos que contrarrestan la oxidación de la hemoglobina, dos de estos dependen de la presencia de piridinucleotido dehidrogenasas reducidos y en otro mecanismo más intervendría la vía del glutatión.

La hexosa monofosfato (HPM) promueve la transformación de la adenina-nucleótido-difosfato (NADP) a adenina nucleótico difosfato reducido (NADPH).

Una alta concentración de glutatión sirve para disminuir los niveles de toxicidad del agua oxigenada, la cual se formaría espontáneamente o después de la ingestión de algunas drogas como la DDS; además contribuye a mantener la integridad del eritrocito, al reducir los grupos sulfidrílicos de la hemoglobina, las proteínas de las membranas y enzimas oxidativas.

Para evitar la oxidación del hierro la célula roja normal tiene un sistema de reducción eficaz, del GSSG a GSH (de glutatión oxidado a glutatión con disulfitos mixtos de hemoglobina) por intermedio del NADPH como dador de H.

Las células rojas deficientes en este mecanismo son incapaces de reducir NADP a NADPH a un ritmo normal, por lo tanto este mecanismo protector puede agotarse cuando se administran drogas oxidativas como la DDS o primaquina. Una vez que esta oxidación se ha realizado la hemoglobina se desnaturaliza de una manera irreversible y se precipita como los cuerpos de Heinz; por último, estos glóbulos rojos se hemolizan.

A dosis suficientes estas drogas oxidativas, las cuales producen hemólisis en individuos con deficiencia del sistema glucosa-6-fosfato, también puede producir hemólisis en individuos normales.

La metahemoglobinemia puede pues producir síntomas de anemia o aún colapso vascular o muerte, pues es un compuesto incapaz de transportar oxígeno.

El NADPH reductor de la metahemoglobina de los glóbulos rojos sólo funciona en presencia de un portador de electrones artificial como el azul de metileno. La causa de hemólisis en muchos desórdenes hematológicos es desconocida, pero la destrucción de los glóbulos rojos es principalmente debida a anomalías de la membrana y a anomalías de la hemoglobina (Hemoglobinas anormales o "inestables").<sup>(87)</sup>.

La DDS interfiere en el shunt del metabolismo glucídico y provoca la oxidación de la hemoglobina a pesar del aumento de la actividad del sistema shunt (HMP). Un sistema HMP normal protege a las células de la oxidación intracelular en las células rojas normales pero la DDS impide ésto, por lo tanto, habrá hemólisis de glóbulos rojos normales. También se ha demostrado cambios de la membrana como disminución de la actividad del grupo sulfhidrilo y la peroxidación lipídica, fenómenos que son muy importantes en la hemólisis<sup>(26)</sup>.

En personas muy sensibles a la DDS, los investigadores han hecho énfasis en otros hechos de la toxicidad de la célula roja.

Varios estudios han sugerido que dosis diarias de 100 mgr. en sujetos normales saludables y 50 mgr. en sujetos sanos deficientes en G-6-PD, no producen hemólisis fácilmente. Sin embargo, hay una información sobre hombres deficientes en G-6-PD, los cuales desarrollaron anemia profunda en 2 ó 3 meses tomando 25 mgr. de DDS, añadidos a su régimen de primaquina de 45 mgr. por semana, que tomaban como profilaxis de la malaria y la cual habían tolerado bien. Si la primaquina potenció el efecto de la DDS en estos casos, se desconoce. Cloroquina, primaquina y DDS tienen la habilidad de provocar metahemoglobina en personas con deficiencia de NADPH.

El azul de metileno intra-venoso es la terapia preferida para combatir la metahemoglobinemia tóxica, con la excepción de pacientes deficientes en G6-PD. En estos pacientes el azul de metileno va a producir un episodio hemolítico agudo.

El efecto tóxico de la DDS sobre la serie blanca no es bien conocido, al contrario de la relación leucocito-sulfonamida, la cual sí está esclarecida.

Eventualmente la DDS ocasiona una discreta leucopenia y sólo pocos casos de agranulocitosis, no fatales, han sido reportados.

Ha sido reportado síndrome parecido a la leucemia, en una mujer de 40 años, recibiendo Dapsona, y síndrome simulando a una Mononucleosis infecciosa.

Otra reacción tóxica atribuible a la hipersensibilidad a la Dapsona es el llamado "síndrome sulfona" manifestado principalmente por fiebre, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis hepática, linfadenomegalia, metahemoglobinemia y anemia. La mayoría de los pacientes se recuperan al dejar de tomar la sulfona.

En 1969 se reportaron los primeros casos de neuropatía provocados por DDS, aunque anteriormente ya se hablaba de neuritis por la droga. Se han observado en pacientes de lepra en tratamiento con DDS y también en personas que ingirieron la droga por acné o por Dermatitis herpetiforme. Principalmente es una neuropatía motora periférica.

El papel que juega la sulfona en el mecanismo de la reacción leprosa es complejo y controversial.

La droga raramente está implicada en los casos de síndrome nefrótico.

### **Efectos tóxicos de la DDS:**

Efectos hematológicos:

Toxicidad sobre los glóbulos rojos:

Cuerpo de Heinz, anemia hemolítica (Personas con deficiencia de G-6-PD son más severamente afectadas).

Formación de meta-hemoglobina.

Toxicidad sobre glóbulos blancos:

Leucopenia

Agranulocitosis

Imagen de pseudo-leucemia

Síndrome parecido a Mononucleosis infecciosa.

Manifestaciones cutáneas:

Dermatitis por DDS  
Eritema fijo medicamentoso  
Manchas hiperpigmentadas  
Erupción morbiliforme  
Urticaria  
Necrolisis tóxica epidérmica  
Foto-toxicidad  
Lupus eritematoso inducido.

Manifestaciones gastro-intestinales:

Anorexia, cólicos, náuseas, vómitos  
Hepatitis  
Ictericia colestática.

Manifestaciones neurológicas:

Psicosis  
Neuropatía periférica  
Cefalea, sordera, visión borrosa  
Tinitus, insomnio.

Reacción leprosa.

Varios:

Fiebre,  
Síndrome nefrótico.

**Los derivados disustituidos de la sulfona base** los usamos relativamente en pocos casos. La Promanida se empleaba por vía endovenosa. La Disona (R) (Abbott) y el Diamidin (R) (Parke Davis), para vía oral se presentan en comprimidos de 0,33 gramos, empleándose una dosis diaria de 0,66 a 1,20 gr. (2 a 4 comprimidos).

**La DDS sigue siendo la droga de elección** para el tratamiento de la lepra, hasta ahora, pero cualquiera que sea la forma de sulfona seleccionada para el tratamiento, éste debe comenzar por dosis convencionalmente muy bajas, entre 20 y 50 mgr. por semana e ir ascendiéndola progresivamente, mensualmente, hasta alcanzar la dosis de sostenimiento que actualmente está estimada entre nosotros en 1-2 mgr. x Kg. de peso-día. Este ascenso debe lograrse en el curso de 4 a 5 meses. Este procedimiento es recomendable cuando se use cualquier tipo de Sulfona. Las dosis bajas pueden tener buen efecto terapéutico y son menos reactógenas.

**SULFONEMIA UTIL:**

0,5 a 1 mgr. % cuando se usa Sulfona base; 4 mgr.% cuando se usan derivados y 7 a 10 mgr.% cuando se usan sulfas de acción lenta.

Entre nosotros, se ha tratado un grupo de 23 pacientes con dosis convencionales, con dosis bajas de DIMASUL (R), 1,9 c.c. mensual y han observado efectos beneficiosos similares clínicos, bacteriológica e histopatológicamente tanto en el grupo recibiendo dosis convencionales como en el grupo de dosis bajas, siendo la R.L. más escasa y menos intensa en este último grupo.

El estudio comparativo de las biopsias iniciales y las de control han revelado una disminución evidente de la intensidad de la infiltración celular y una marcada disminución del índice bacteriológico y morfológico en pacientes que recibieron dosis bajas.

**Desde el punto de vista experimental** <sup>(19)</sup> se ha demostrado en el ratón la gran sensibilidad del *M. leprae* a la DDS; la droga provoca inhibición del crecimiento del germen a una concentración en la dieta que produce un nivel sanguíneo de 0,01-0,02 microgramos/DDS x cc. Se estima que estos niveles corresponderían en el hombre a una dosis diaria de 1 mgr. de DDS. En 7 pacientes L.L. a los cuales se administró 1 mgr. de DDS por día se logró comprobar significantes alteraciones morfológicas de los bacilos después de 4 a 5 meses de tratamiento. Numerosas publicaciones demuestran la sensibilidad del BH a la DDS comprobadas por el evidente descenso del porcentaje de formas sólidas de los bacilos, después de pocos meses de tratamiento.

Sin embargo, algunos autores creen extremadamente riesgoso extender los resultados del ratón al hombre y sugieren dosis de 300 a 600 mgr. de DDS por semana. Pero si existen trabajos que apoyan el uso de dosis bajas de DDS para el tratamiento de la lepra, hay otros que parecen demostrar lo contrario.

Browne <sup>(11)</sup> publica un caso L.L. tratado con 50 mgr. de DDS dos veces por semana; a los 6 meses de tratamiento el índice morfológico era de 0% y a los 36 meses de tratamiento la bacteriología fue negativa. A los 52 meses el paciente presenta lesiones clínicas de recaída con bacteriología positiva y 80% de bacilos sólidos.

El crecimiento y reproducción de los bacilos en la pata del ratón no fue alterado a pesar de que el animal recibió en su alimentación 0,006-0,010,025% de DDS en relación al peso de la dieta.

Quagliato, Bechelli y Márquez <sup>(12)</sup>, reportan el estudio retrospectivo sobre 807 pacientes lepromatosos tratados con sulfona: DDS 100 a 200 mgr. o Diaminoxil (producto similar al Diamidin y Diasona) 1-3 tabletas, diariamente, tomadas por 20 días con 10 días de reposo, o sulfona parenteralmente.

De este estudio vale la pena destacar que los pacientes L.L. recibiendo tratamiento en forma regular, presentaban recaídas de 7,7% al final de los 5 años de tratamiento: y 14,4% de recaídas a los 10 años o más de tratamiento.

En los pacientes con tratamiento regular se observó en los L.L. 3, recaída de 19,6% al final de los 5 años de tratamiento y de los pacientes L.L. 3, la recaída alcanzaba 27,8% a los 10 años o más de tratamiento.

En pacientes con tratamiento irregular se observó lo siguiente: L.L. 1:10,9% de recaída a los 5 años de tratamiento. Paciente L.L. 1 : recaídas de 45% a los 10 años o más de tratamiento.

Entre nosotros, Convit y colaboradores <sup>(13)</sup> han estudiado el problema de las recaídas sobre 473 enfermos leptomatosos tratados con sulfonas, no especifican dosis, se comprobó recaída en 97 pacientes, alcanzando el 20,5% después de tratamiento por 7 a 11 años. Además, de 27 L.L. tratados, inactivados y negativizados, con reacción de Mitsuda histológicamente positiva, 9 recayeron (33,33%) <sup>(43)</sup>

Maclean y asociados reportaron por primera vez la **resistencia a las sulfonas** en 1939, en pacientes tratados con sulfapiridina y de los cuales habían aislado neumococos. Es importante recalcar que la bacteria, y no el paciente, se transforma resistente a la droga.

El origen de la **resistencia de la bacteria a la sulfa** es discutida, pero hay evidencias de que obedece a un **fenómeno de mutación** presente en la mayoría de la población bacteriana y esta resistencia adquirida in vivo es **irreversible y persistente** para la sulfa, pero se admite que la bacteria puede continuar siendo sensible a otro agente antimicrobiano.

Una variedad de cambios metabólicos acompaña a la bacteria en el desarrollo de su resistencia, la más importante es el aumento de la producción de sustancia inhibitoria a la acción antibacteriana de la sulfa.

Existen diferencias morfológicas entre las bacterias sensibles y las bacterias resistentes. La adquisición de la resistencia in vivo tiene poco o ningún efecto ni en la virulencia ni en los cambios antigénicos o inmunobiológicos de la bacteria.

### **Mecanismo de resistencia:**

La resistencia a la sulfonamida es probablemente la consecuencia de una alteración de la constitución enzimática de la bacteria. La alteración puede estar caracterizada por:

1. Un aumento de la capacidad para destruir o inactivar la droga.
2. Una alteración metabólica para la síntesis o degradación de algún metabolito esencial o
3. **Un aumento en la producción de un metabolito esencial** o antagonista de la droga.

Woods (1940), fue el primero en sugerir que **la resistencia** de cualquier

bacteria a la sulfonamida puede estar basada en su habilidad de sintetizar suficiente PABA para **antagonizar** la droga.

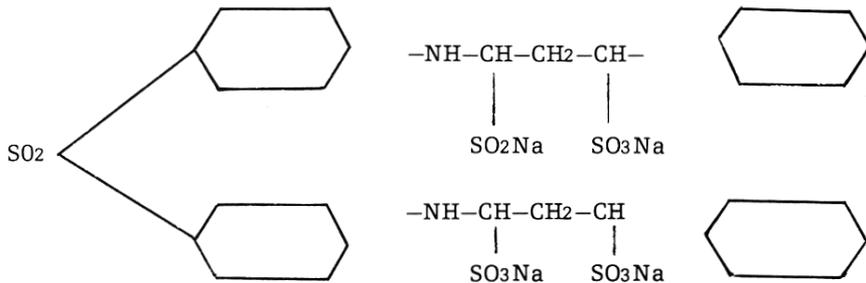
### Derivados de la diamino-difenil-sulfona.

Los derivados de la sulfona base pueden eventualmente usarse en el tratamiento de la lepra; son de dos tipos: derivados monosustituídos y derivados disustituídos (sustituciones en el grupo amino).

Los derivados monosustituídos no encontraron campo en la terapéutica antileprosa, primero por no haber demostrado mayor efectividad, terapéutica, que la sulfona base y los derivados disustituídos y segundo por el costo elevado.

Los derivados disustituídos más frecuentemente usados están preparados a base de sulfoxona sódica.

Se presenta con los nombres de Diasona (Abbott) y Diamidín (Parke Davis) en forma de tabletas o grageas conteniendo cada una 330 mgr. (0,33 gr) de la droga cada una, vienen en envases de 100 tabletas, para administrar oralmente 3 a 4 tabletas o grageas por día (0,99-1,32 gr.).



El Hansolar (Acedapsona-DADDS) es un derivado di-acetilado de la diaminodifenilsulfona. Es un preparado de depósito capaz de mantener niveles de sulfona constante en el plasma del orden de 3-5 mcgr./ml. durante 75 días después de la aplicación intramuscular de una dosis única.

El Hansolar (Parke Davis) debe agitarse vigorosamente antes de ser inyectado por vía estrictamente intramuscular. Se presenta en frascos de 4.5 cc. conteniendo 150 mgr. cada cc. Se recomienda inyectar 1,5 cc. (= 225 mgr.) cada 77 días aproximadamente. En niños de 6 meses a 7 años, puede usarse 1 cc. (= 150 mgr.).

Tolentino, Shepard y Mc Rae <sup>(14)</sup> informan los buenos resultados del **DADDS**, a razón de 225 mgr. IM. cada 77 días en los pacientes lepromatosos con mejoría clínica y bacteriológica comparable a la acción de la DDS sobre 10 pacientes L.L. escogidos para comparación y los cuales fueron tratados con 100 mgr. diarios de DDS.

Convit, Rassi y Castellazzi <sup>(15)</sup> informan sobre los resultados del tratamiento con el **DADDS, CI 556**, sulfona de absorción lenta de la firma Parke Davis; inyecciones de 350 mgr. IM cada 3 meses, en 24 pacientes lepromatosos de variable intensidad, señalan que la tolerancia a la droga fue buena, las reacciones fueron relativamente discretas, el tratamiento fue administrado durante 21 y 29 meses, la mejoría clínica fue de 70,8% contra 35,38% del grupo comparativo tratado con Dimasul.

El índice morfológico fue de 0 al llegar al primer año de tratamiento, en los dos grupos el índice bacteriológico fue de 4,3% favorable al Dimasul, lo cual estadísticamente es insignificante.

**Las sulfonas de acción retardada** han sido usadas en el tratamiento de la lepra. Mendoza <sup>(16)</sup> trató 9 pacientes L.L. con Madribón, (R 0-4393) 1,5 gr. por día durante 12 meses obteniendo mejoría clínica y bacteriológica inferior a la obtenida en el grupo control tratado con DDS. Otros investigadores han empleado este tipo de tratamiento.

Wilkinson, Barclay, Gago y Santabaya <sup>(17)</sup> trataron pacientes con sulfadimetoxina, sulformetoxina, sulfametoxidiazina y sulfametoxi piridazina; los mejores resultados fueron obtenidos con la sulformetoxina. Señalan los autores que las sulfonamidas de acción prolongada ocupan un lugar de elección en las drogas antileproticas por su eficacia, buena tolerancia y administración.

Languillon <sup>(18)</sup> trató diversas formas de lepra con sulfonas de acción prolongada y refiere que son efectivas y bien toleradas provocando escasos casos de reacción leprosa. Refiere que con Fanasil se obtuvo beneficiosos resultados en 10 pacientes L.L. resistente al Disulone y al Thiambutosine.

Otros autores señalan al Fanasil como una medicación muy útil en el tratamiento de la lepra.

Languillon <sup>(20)</sup> hizo un estudio comparativo del efecto terapéutico del Fanasil con la DDS, usando Disulone (DDS) a dosis de 200 a 600 mgr. una vez por semana durante 30 meses y Fanasil a dosis de 50 a 1.500 mgr. una vez por semana durante 4 meses, en pacientes de lepra lepromatosa. Concluye el autor en que, en este estudio "doble-ciego", el Fanasil es más efectivo y produce menos reacciones lepromatosas, siendo mejor tolerado que la DDS, lo cual es una ventaja en el tratamiento de la lepra. El uso de la droga una vez por semana lo señala como importante en el tratamiento de número crecido de pacientes.

Merklen <sup>(21)</sup> y colaboradores ensayaron en el tratamiento de la lepra la sulfametoxipiridazina y refieren que la droga probó inducir la negatividad bacteriana y la curación clínica de las lesiones en el mismo tiempo que las sul-

fonas, mostrándose ser especialmente útil en el tratamiento de paciente con daño nervioso.

Señalan que después de 4 a 5 años el nivel sanguíneo de la dosis decrece, en algunos por deficiente absorción, pero en otros pacientes donde el nivel sanguíneo continuó normal, hubo recaída.

Otros autores refieren resultados similares cuando usan sulfas de acción prolongada y algunos han comprobado la menor efectividad de la droga comparada con el efecto de la DDS (<sup>23</sup>).

Debemos recordar también el **efecto profiláctico de la DDS**, su indicación está aparentemente justificada en casos de convivientes Mitsuda negativo que conviven con casos infectantes y algunos autores como Tabarini Castellani, reportan el buen efecto profiláctico para conservar la salud de los niños viviendo con sus parientes enfermos en un sanatorio (<sup>22</sup>).

Drogas similares a las señaladas, sulfonamidas de acción prolongada son:

**Kelfizina** (Farmitalia) = Sulfanilamida - 3 - metoxipirazina. Comprimidos de 200 mgr. Dosis: 800 mgr. como dosis inicial descender a 200 mgr. por día.

**Longum** (Farmitalia) - Sulfanilamida - 3 - metoxipirazina. Comprimidos de 2 grs. Dosis: 2 grs. (1 comprimido), por semana.

**Bactrín** (Roche) = Composición: Trimetoprim 80 mgr. Sulfametoxazole 400 mgr.

Dosis: 2 a 4 comprimidos por día.

El campo terapéutico de la diaminodifenil-sulfona (DDS) y ahora de las sulfonamidas de acción prolongada no se reduce a la lepra. La DDS se ha mostrado efectiva en el tratamiento de la Enfermedad de Duhring, en la Dermatitis Pustulosa Sub-Corneal de Sneddon-Wilkinson, en algunos casos de Acné, en la Pitiriasis aguda varioliforme de Mucha Habermann (Vasculitis), enlin caso de Enfermedad de Behcet, en algunos cánceres orgánicos y en profilaxis de la malaria (p. falciparum) (<sup>25</sup>). También en casos de Policondritis recidivante (<sup>42</sup>).

## Comentarios

La Diamino-difenil-sulfona (DDS) y ocasionalmente sus derivados siguen siendo la droga de elección para el tratamiento de la lepra en cualquiera de sus formas.

El tratamiento debe ser comenzado con dosis muy bajas hasta alcanzar la dosis de sostenimiento que actualmente consideramos debe ser de 1 mgr. x Kg. de peso-día.

De la literatura consultada creemos que el problema de las recaídas puede

ser imprevisible. Casos de recaída se han presentado con dosis bajas y con dosis standard o consideradas como altas. Lo que sí parece ser cierto es que los tratamientos regulares sostenidos, con dosis bajas, son mejor tolerados, son menos reactógenos y provocan una importante regresión clínica y bacteriológica.

La sulfono-resistencia no es fácil de comprobar, creemos que es mayor de lo que se piensa y debe tenerse presente el inconveniente de que la sulfonoresistencia, por parte del bacilo, es sostenida, permanente e irreversible, de manera que reclama un cambio de droga. De los 22 pacientes tratados inicialmente por Faget (4,24) viven 13 y 10 de ellos tienen aún lepra activa.

Las sulfas de acción prolongada parecen representar una alternativa en el tratamiento de la lepra. A pesar de que la literatura es algo contradictoria en sus conclusiones, parece que tiene más resultados favorables que desfavorables, y de las drogas usadas parece que el Fanasil (Roche), sulfotomidine, es la que mejores resultados da.

La Diacetil-amino-difenil-sulfona (DADDS) se ha señalado como una droga útil en el tratamiento de la lepra, tan beneficiosa como la DDS, teniendo la ventaja, aparentemente de ser menos reactógena y la de su inyección cada 75 días.

Las sulfonas tienen acción beneficiosa como tratamiento profiláctico de la lepra y han sido usadas en varias otras enfermedades.

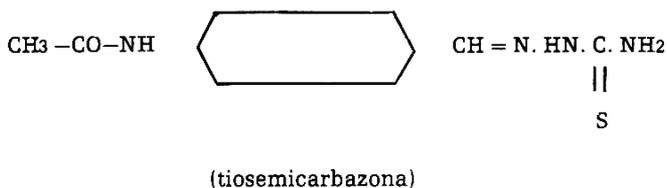
La sensibilidad del BH a la sulfona ha sido demostrada en las inoculaciones a la pata del ratón en animales recibiendo DDS en su dieta en dosis muy bajas; igualmente que en algunos pacientes lepromatosos, las observaciones están basadas en la modificación del índice, morfológico, pero las recaídas observadas en el humano, a pesar de haber recibido tratamiento por mucho tiempo y haber presentado índice morfológico de bajo porcentaje, y aún índice bacteriológico de 0 (cero), nos hablan de un importante problema sobre los efectos terapéuticos de la sulfona y debilitan como elemento de juicio para valorar su acción, las interpretaciones sobre los índices morfológicos y bacteriológicos por los métodos hasta ahora conocidos.

## **OTRAS DROGAS**

### **Tiosemicarbazona:**

De interés histórico solamente es la Tiosemicarbazona (TB 1), droga usada algún tiempo como alternativa de la sulfona.

Ryrie (1950) introdujo este medicamento en el tratamiento de la lepra y señaló que era tan efectivo como la DDS y menos tóxico.



Se usó en dosis de 200 mgr. diariamente, por vía oral, dos tabletas de 100 mgr. cada una. Fueron reportadas anemia y agranulocitosis como efectos colaterales. La droga nunca demostró ser de un efecto terapéutico que pudiese compararse al de las sulfonas.

### **Methimazole** ("Tapasol")

Es un compuesto relacionado a las tioureas.

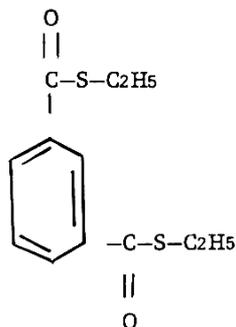
Tiene acción anti-tiroidea; se usó a dosis de 30-40 mgr. diariamente con rápida regresión clínica y bacteriológica en casos seleccionados para su uso. Algunos autores no pudieron confirmar su efecto beneficioso; señalan severos efectos secundarios y que sólo en minoría de pacientes hubo regresión clínica y bacteriológica. Actualmente no se usa en el tratamiento de la lepra.

### **Dietilditiolisofthalate** (Ditophal o "Etisul")

Es un derivado del etil-mercaptano, los derivados de este producto fueron usados en el tratamiento de la tuberculosis y luego en el de la lepra. Se cree que son activos debido a un metabolito del etil mercaptano.

Estas sustancias tienen un olor muy desagradable y desde el comienzo su uso tuvo dificultades.

El compuesto fue sintetizado en los laboratorios I.C.I. Pharmaceuticals División, es un líquido oleoso, suave, de color amarillo pálido y olor aliáceo.



El "Etisul" (percutáneo) contiene 96% de dietilosoftalato de dietilo está especialmente perfumado para usarlo externamente.

Se presenta en envases de 250 cc. La tapa del envase con capacidad para 5 cc. sirve de medida para el tratamiento percutáneo, dos o tres veces por semana.

La droga tiene un efecto bactericida durante los primeros meses de tratamiento, pero luego aparece resistencia, este problema, unido a la incomodidad, de su aplicación y su mal olor, la descartaron pronto del tratamiento de la lepra.

La sustancia no es activa directamente contra la bacteria, no interfiere en el crecimiento del bacilo tuberculoso in vitro, pero in vivo parece poseer un efecto estimulante del macrófago sobre la bacteria, probablemente interfiriendo en el proceso biológico de la metilación.

### **Macroclón:** <sup>(59)</sup>

Esta droga fue desarrollada cuando Cornforth, Hart, Rees y Stock observaron que un detergente comercial no fónico, Tritón W R 1339, suprimió una tuberculosis murina aguda, aún cuando no fue efectiva in vitro contra el bacilo tuberculoso.

El Macroclón ester de polietileno-glicol del octifenol-formaldehido, se usó contra la tuberculosis humana a dosis de 50 mgr. por Kg. de peso intravenoso semanalmente aumentando luego la frecuencia de las inyecciones.

Varios autores señalaron que la droga era terapéuticamente activa en la lepra humana. Se piensa que no tiene acción directa contra la bacteria; existen experiencias que demuestran su acción estimuladora del macrófago.

Lovelock y Rees sugirieron que la droga se concentra en los macrófagos donde remueve o desplaza a la mayoría de los lípidos hidrofílicos del bacilo, haciéndolo más susceptible a la digestión celular.

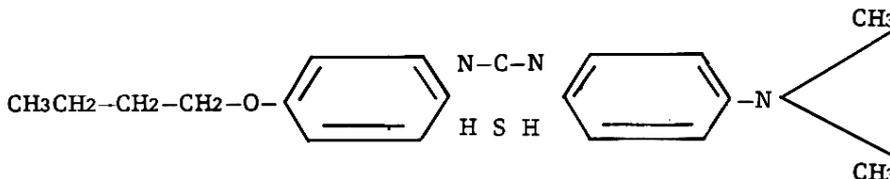
### **CIBA 1906:**

Mayer y colaboradores reportaron en 1953 la actividad antituberculosa de ciertos compuestos de la tiourea tanto in vitro como in vivo. Otros autores confirmaron el mismo efecto terapéutico.

En 1956 Davey y colaboradores, en Nigeria, emplearon la droga contra la lepra con buenos resultados.

Mendoza y colaboradores emplearon la droga en Venezuela <sup>(86)</sup> concluyendo que tiene menos efectos beneficiosos que las sulfonas sobre las lesiones cutáneas y mucosas, gran poder reactógeno y posibilidad de agravación de lesiones nerviosas.

La sustancia es un polvo blanco, casi insípido que funde a 91-94°C; difícilmente soluble en agua y fácilmente soluble en acetona.



Es un producto no sulfónico utilizado en el tratamiento de la lepra, la Dipheniltiurea (CIBA, 1906) cuya composición química es: 1 - (p-N, N-dimetilaminofenil) - 3 - (p-n-butoxifenil) - 2 tioureas.

Se presenta en comprimidos de 0,5 gr. y en ampollas de 5 c.c. conteniendo 1 gr. de la droga (cada c.c. = 200 mgr.).

Los comprimidos se administran por vía oral, 4 a 6 comprimidos diariamente (1,5 a 3 gr.) comenzando por dosis convencionalmente bajas e ir ascendiendo hasta alcanzar la dosis de mantenimiento señalada.

Las ampollas se administran por vía intramuscular profunda, a razón de 1 ampolla semanal (= 1 gr.). El sitio de la inyección debe ser cambiado cada vez y debe evitarse el reflujo de la solución hacia el tejido celular subcutáneo, lo cual puede provocar necrosis y la disección de la grasa sub-cutánea. Dosis por Kg. de peso corporal: 40 mgr. La solución debe calentarse al baño de María cuando se la observa muy espesa en la ampolla.

Los envases contienen 100 y 1.000 comprimidos y 20 y 300 ampollas.

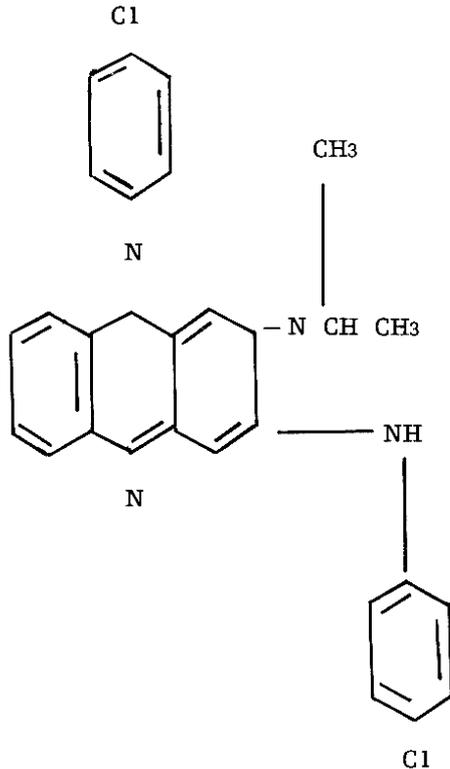
### Mecanismo de acción:

La forma como actúa esta droga no está bien conocida, se cree que su acción antibacteriana sea debida a un derivado metabolito glicina combinado con un derivado del ácido propoxílico.

El Ciba 1.906, es actualmente una droga de baja elección, poco o nada usada en el tratamiento contra la lepra.

### CLOFAZIMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEPRA

Lamprén es el nombre comercial con que los laboratorios Geigy denominan a un compuesto químico conocido como Clofazimina o Riminofenazina, colorante químico parecido al azul de metileno, del grupo de los compuestos fenacínicos (3 - (p-Cloranilino) 10 - (p-Clorafenil) - 2-10 - dihidro - 2 - (Isopropilimino) - fenacina.



Esta sustancia está constituida por un polvo de color rojo y se presenta en forma de cápsulas de gelatina como suspensión oleosa cética que contienen 100 mgr. de la droga activa. Se administra por vía oral = 2 a 4 cápsulas diarias. Es poco hidrosoluble y se admite que su absorción alcanza al 70%.

Absorbida por el tracto digestivo circula por la sangre y posteriormente, a nivel de los tejidos es captada y almacenada por las células del sistema retículo-endotelial, (macrofágico-monocitario) por los histiocitos o macrófagos donde se deposita en su citoplasma en forma de cristales. Su exacto mecanismo de acción permanece oscuro, pero se piensa que tenga alguna actividad o interacción enzimática a nivel celular.

Este medicamento se elimina lentamente por la orina, por la secreción sebácea, y por el sudor y por la secreción láctea.

En animales de experimentación en estado grávido se demostró su paso a través de la placenta en escasa cantidad y no se observó efecto teratogénico. Carece de efectos anti-piréticos y antiálgicos, pero puede indirectamente aliviar el dolor por su efecto antiflogístico o anti-inflamatorio de mode-

rada intensidad lo cual se cree es debido a la inhibición o impedimento de la liberación de algunas enzimas lisosomiales.

La Clofazimina inhibe el crecimiento de diversos micro-organismos incluyendo a las microbacterias, provocando también un efecto bactericida.

La acción antibacteriana de este grupo de drogas fue primeramente reportada por Barry y colaboradores (<sup>92</sup>) en 1948 en un trabajo titulado "Antitubercular activity of oxidation products of substituted o phenilenediamines".

En 1958 se comprobó su acción en la tuberculosis animal y posteriormente su actividad contra varias microbacterias.

En 1960 se usó en la lepra murina, experimentalmente y poco después en ratones con lesiones provocadas por la inoculación del *Micobacterium leprae*, bacilos de la lepra humana, en la almohadilla de sus patas.

Existen numerosos ensayos clínicos con esta droga en pacientes de lepra, especialmente en pacientes de lepra lepromatosa.

Parece interesante señalar algunos comentarios sobre el uso del Lamprén en el tratamiento de la lepra.

1. Los ensayos clínicos coinciden en sugerir que el B 663 tiene efectos terapéuticos que producen resultados similares a la sulfona.
2. Hay elasticidad de la dosis a emplear, la cual puede oscilar desde 3 cápsulas por semana, hasta 4 cápsulas diariamente.
3. Es una droga de elección en casos de sulfono-resistencia.
4. Por su acción anti-flogística tiene efectos beneficiosos en la Reacción leprosa, controlada ésta, el paciente puede hacerse más tolerante a la sulfona.
5. Es un recurso terapéutico en caso de intolerancia o toxicidad de la sulfona.
6. Puede usarse conjuntamente con las sulfonas y la Talidomida, si así lo requieren las condiciones de algún paciente.

Sin embargo, la droga no está exenta de efectos secundarios indeseables o efectos colaterales. Los más frecuentes son los siguientes:

1. Produce una coloración rojiza en casi toda la piel, más intensa en las zonas de infiltración, igualmente colorea las mucosas observándose una conjuntiva roja. Esta coloración disminuye lentamente al descender la dosis y desaparece muy lentamente al suspender la medicación.

2. Puede provocar trastornos digestivos, desde malestar gástrico hasta los cólicos y la diarrea.
3. Mancha las ropas, con intensidad variable, al eliminarse por el sudor, provocando molestias estéticas al paciente.
4. La medicación provoca sequedad de la piel, tomando ésta un aspecto ictiósico, especialmente en los miembros.
5. La droga, al acumularse en una determinada región de la piel parece provocar hiperhemia, pues el sangramiento es habitualmente mayor del usual, cuando se toma una biopsia, por ejemplo; no se han demostrado alteraciones de la coagulabilidad.

### **Mecanismo de acción de la Clofazimina (Lamprén)**

Estabiliza la membrana lisosomal evitando la liberación de enzimas, y el daño tisular, además inhibe la fagocitosis; por estas razones se ha usado en las enfermedades auto-inmunes (<sup>27</sup>).

Existen evidencias de que la Clofazimina se une a la base guanina del DNA bacteriano, ocasionando una modificación molecular que provoca una inhibición en el crecimiento de la bacteria (<sup>93</sup>).

Diversos autores han reportado en la literatura los resultados del uso de esta droga en el tratamiento de la lepra.

Gatti, Cardama, Santabaya y Farina, (<sup>28</sup>) reportan resultados clínicos, histológicos y bacteriológicos que califican de excelentes en paciente con diversas formas de lepra tratados con Lamprén, 100 mgr. al día durante 4 a 13 meses; reacciones ausentes y buena tolerancia a la droga.

Morgan (<sup>29</sup>) refiere que con el Lamprén es posible controlar pacientes con reacción leprosa que se han hecho esteroides-dependientes; se logra suprimir el esteroide, controlar la reacción y reiniciar DDS.

Leiker, Blenska, Carling, Fitzherbert y Larssen (<sup>30</sup>) trataron 44 pacientes lepromatosos con 100 mgr. de Lamprén diariamente por un año, observando un rápido descenso del índice bacteriológico a los 3 meses y concluyen que la Clofazimina es una droga de efectiva y rápida acción en lepra lepromatosa y que el efecto bacteriológico es comparable con el de la sulfona.

Helmy, Pearson y Waters (<sup>31</sup>), encuentran una gran efectividad de la droga en el tratamiento de la reacción leprosa en 10 pacientes lepromatosos, haciendo un estudio doble-ciego, usando 300 mgr. de Lamprén por día.

Hasting y Trautman (<sup>32</sup>) señalan que el B 663 es un derivado Riminophenazine y que la actividad antibacteriana de esta clase de droga había sido reportada en 1948. (Barrey, Vicent, Belton, Conalty y Twomsy, "Antitubercu-

lar activity of oxidation products of substituted o - phenylenediamines". Nature, 162, 622 - 623 oct. 16, 1948). Trataron 6 pacientes L.L. con reacción (E.N.L.) con 300 mgr. de Riminofenazina por día y los resultados antiinflamatorios fueron definitivamente superiores a un grupo control tratado con sulfona.

En una reunión de trabajo verificada en Londres, en Septiembre de 1968, Browne (<sup>33</sup>) refiere que el índice morfológico desciende al 10% después de 30 a 32 semanas de tratamiento.

El descenso del índice bacteriológico es igual o mayor que con Lamprén + Sulfona (Dapsona) (Dr. Schulz).

Warren señala que las lesiones oculares mejoran considerablemente. Ymkamp señala que pacientes controlados oftalmológicamente no mostraron con el tratamiento actividad de lesiones oculares ni pigmentación anormal.

Hasting refiere que puede haber pigmentación circuncorneal que simula un iritis en un examen superficial.

### **Cambios histológicos:**

Gatti refiere que después de 6 meses de tratamiento hay disminución del material ácido-alcohol resistente y menos células de Virchow, aumento de fibrosis y discreta pigmentación en la capa basal. En un caso indeterminado, el infiltrado neurítico prácticamente desapareció en 6 meses.

Da Silva señala que en el estudio diferencial para lípidos con colorante amarillo preparado de polen de dalia, después del tratamiento con B 663 no había una tinción específica para lípidos. Azulay señala que con Dapsona el bacilo desaparece primero y que las células de Virchow parece ser lo último en desaparecer.

Karat señala la evidente regresión de las adenopatías. Gatti refiere regresión de lesiones mucosas incluso úlceras de laringe.

Las pruebas de lesión hepática tienden a regresar a la normalidad.

Karat y Gatti refieren beneficios por regresión de síntomas neurales y desaparición del dolor neurítico, especialmente en RL.

### **Efectos tóxicos:**

Vómitos, diarreas, xerosis, dermatitis exfoliativa.

Simón reportó que fueron observados cristales en túbulos del riñón en un caso de autopsia.

Prurito y pigmentación de la piel.

Imkamp refiere que embarazadas con 1 año de tratamiento dieron hijos totalmente normales con pigmentación normal de piel.

Browne señala que niños nacieron aparentemente más pigmentados de lo que debiera ser.

Petit reporta un caso donde la leche materna se veía algo rosada y el lactante se hiperpigmentó, piensa que si el Lamprén podría causar daño al riñón del adulto, podría dañar el riñón del lactante. No se reportan efectos teratogénicos.

Vischer <sup>(34)</sup> demostró que en animales de laboratorio la droga se acumula en sistema retículo endotelial (macrófago), hígado, ganglios linfáticos e intestinales, bazo y tejido celular sub-cutáneo; grandes depósitos son encontrados después de prolongados períodos de tratamiento. Se deposita como cristales.

La excreción renal es lenta, se elimina por la secreción sebácea y el sudor.

Ridley, <sup>(35)</sup> señala que está reconocido desde hace muchos años el importante ataque al sistema retículo endotelial en lepra.

Ferrand (1954) y Benhamou y colaboradores (1956) encontraron bacilos y lesiones en el hígado y médula ósea, no alterados o modificados después de 8 - 10 meses de tratamiento. Furnis (1953) encontró bacilos en ganglios linfáticos cuando la piel ya se había negativizado con bastante anterioridad.

Powell y Swan (1955) encontraron bacilos en otros tejidos cuando ellos ya habían desaparecido en la piel. Surge la interrogante de si el Retículo endotelio puede actuar como un reservorio de bacilos y posiblemente como una fuente de reinfección después del tratamiento.

Ridley <sup>(35)</sup>, estudiando una serie de necropsias, mostró que en el paciente L.L. los bacilos del retículo-endotelio visceral desaparecieron o su número declina rápidamente después de 12 meses de tratamiento, y desaparecen antes que en la piel y otros tejidos superficiales. Los bacilos en el S.R.E. son más granulares que en la piel y los nervios.

Los bacilos encontrados en ganglios, hígado y bazo son el resultado de una filtración de la linfa y del torrente sanguíneo y en L.L. el SRE no sería u reservorio de gérmenes sino más bien el principal sitio de destrucción de bacilos.

Browne, Hogenzeil, Leyden <sup>(36)</sup> opinan que el B 663 tiene una definitiva acción en lepra lepromatosa, induciendo una regresión clínica y bacteriológica. Refieren que usando la droga sola por 12 meses, parece causar resistencia en el M. leprae.

Browne, (<sup>37</sup>) refiere que ha administrado hasta 600 mgr. al día de Lamprén.

Browne y Hogerzeil (1962) observaron fenómenos reaccionales sólo en 2 de 26 pacientes tratados con Lamprén, recibiendo 300 mgr. al día por 12 meses. Atribuyen a la droga un efecto anti-inflamatorio, de naturaleza indeterminada. Señalan que en cuatro casos de lepra lepromatosa las formas sólidas desaparecieron entre los 6 y los 12 meses de tratamiento y el índice morfológico descendió a cero. En tres pacientes todo el material ácido-alcoholresistente desapareció a los 17 meses de tratamiento.

Jopling (<sup>38</sup>) refiere que son varios los pacientes que en tratamiento con Clofazimina, sufren de Anorexia, pérdida de peso, náuseas, a veces vómitos y diarrea.

Hace referencia a varios casos, entre ellos uno de Harman (1975); el paciente presentó diarrea que no cedió con la suspensión del tratamiento y el paciente murió posiblemente por desbalance electrolítico.

Cristales de Clofazimine han sido encontrados en el intestino, epiplón, ganglios mesentéricos, hígado, bazo y pulmón.

### **Antibióticos en el tratamiento de la lepra**

#### **ESTREPTOMICINA**

La Estreptomycin fue usada en el tratamiento de la lepra con pobres resultados, se usó sola y combinada con hidracida del ácido isonicotínico, aunque algunos leprólogos como Desibach y Cochrane (1959) señalaron que la combinación mejoró lesiones cutáneas y mucosas y que podría ser una alternativa de tratamiento en casos de resistencia a las sulfonas.

La hidracida del ácido isonicotínico no tiene ningún papel en el tratamiento de la lepra.

#### **CICLOSERINA**

Varios leprólogos reportaron que este antibiótico (*Streptomyces orchidaceus*, D-4 amino-3-isoxazolidone) tiene acción contra el *M. Leprae*. La dosis de 1 gr. al día se mostró eficaz y con pocos efectos secundarios, pero no fue superior a la DDS.

Su uso en la lepra se basó en su efecto beneficioso en el tratamiento de la tuberculosis humana, señalado inicialmente por Epstein, Ravino y Griffith (<sup>3</sup>).

## **RIFAMPICINA**

En 1957 fue aislado el *Streptomyces mediterranei*, hongo del cual se aislaron varias sustancias con propiedades antibióticas que fueron llamadas Rifamicinas.

El primer antibiótico de esta serie fue la Rifamicina SV ("Rifocina") eficaz en las infecciones debidas a bacterias Gram positivas y a infecciones tuberculosas. Posteriormente se aisló la Rifamida.

Mediante la oxidación de la Rifamicina se obtuvieron numerosos antibióticos de gran eficacia, y de éstos se eligió la Rifampicina por satisfacer las siguientes exigencias:

1. elevados niveles hemáticos;
2. prolongada permanencia en el organismo;
3. mayor actividad en las infecciones por Gran negativos y por bacilos tuberculosos.

La Rifampicina es químicamente un 3-(4-metil-piperazinil-iminometil) derivado de la Rifamicina SV.

Se presenta como un polvo cristalino de color rojizo ladrillo, sin sabor, estable a la temperatura ambiente, soluble en metanol, cloroformo, y algunos otros solventes orgánicos, poco soluble en agua.

Peso molecular: 822,97.

### **Presentación:**

"RIFADIN" (Lepetit):

Cápsulas de 150 y 300 mgr. (frascos de 8 y 4 cap. respectivamente). Jarabe, conteniendo 100 mgr. x 5 cc. (frascos de 60 c.c.).  
Gotas, conteniendo 5 mgr. por gota (frascos de 7 c.c.).

"RIMACTAN" (Ciba):

Cápsulas de 150 y 300 mgr.

### **Posología:**

Adultos: 600 mgr. x día, variable según la gravedad del caso.

Niños: 20 mgr. x Kg. de peso día.

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la Rifampicina; embarazo, especialmente en los primeros tres meses. Hepatopatías de cualquier etiología.

La administración de Rifampicina tiñe de una coloración rojiza a J: orina, al líquido lagrimal y al esputo.

La Rifampicina se absorbe en el intestino delgado, siendo mayor la absorción cuando no hay digestión de alimentos, por eso debe ingerirse con el estómago vacío, es decir, alejado de las comidas. Del torrente sanguíneo pasa a todos los tejidos y líquidos orgánicos normales y/o patológicos. Se elimina mayormente por la bilis y por la orina. La rifampicina reduce la acción de los anti-coagulantes.

No se han comprobado efectos teratogénicos en animales de experimentación.

La Rifampicina ha sido usada en el tratamiento de la lepra, especialmente la forma lepromatosa, mostrándose muy eficaz, posiblemente más que la DDS, tiene habitualmente buena tolerancia, provoca una regresión clínica y bacteriológica a corto plazo, es menos reactógena, de fácil administración, lamentablemente su uso está limitado por el costo.

Languillón (<sup>39</sup>) trató un grupo de 22 pacientes con Rifampicina, dosis oscilantes entre 300 y 900 mgr. señaló las siguientes conclusiones:

La Rifampicina, a dosis de 900 mgr. por día ofrece resultados superiores a los obtenidos con sulfonas.

La administración de la droga descende el índice morfológico a 0% en 5 meses de tratamiento, en comparación del tiempo requerido por las sulfonas, de 6 meses o más.

La Rifampicina (<sup>40</sup>) fue ensayada en el tratamiento de la lepra con éxito por Leiker (1969-1970) y por Rees y colaboradores (1970), demostraron que la droga tenía un efecto muy rápido sobre la morfología de la bacteria. Actúa sobre la síntesis del ácido ribonucleico de la microbacteria. El rápido efecto sobre la morfología de la bacteria va en favor de su efecto bactericida. La droga es bien tolerada, no se observan efectos secundarios severos.

En el décimo Congreso Internacional de Lepra (<sup>41</sup>) el Comité de Terapia estableció que la Rifampicina es un potente antibiótico en el tratamiento de la lepra.

Su eficacia contra el *M. Leprae* fue demostrada en la infección de la almohadilla de la pata del ratón. La droga ha demostrado ser activa en casos de lepra lepromatosa resistentes a la sulfona.

Bajo el tratamiento con Rifampicina se piensa que la rápida muerte del bacilo podría prevenir la salida de antígenos intracelulares del *M. Leprae* y así eliminar o reducir la incidencia de complicaciones debidas a depósitos de complejos inmunes como el Eritema nudoso leproso.

Como efectos secundarios se han reportado hepato-toxicidad y trombocitopenia.

Rees <sup>(44)</sup> refiere que de acuerdo a los resultados obtenidos en unos 100 pacientes, casi todos lepromatosos, tratados con Rifampicina durante 6 años, se puede establecer:

1. El índice morfológico (I.M.) desciende más rápidamente que en pacientes tratados con DDS.

2. La regresión clínica es, en 6 meses de tratamiento, más rápida que usando DDS.

3. En un período de más de 4 años, la caída del índice bacteriológico (IB) no es más rápida que las vistas en pacientes tratados con DDS o con Clofacimina.

4. Contrario a lo que se esperaba, el Eritema nudoso leproso (E.N.L.) no es más frecuente o severo que bajo tratamiento con DDS.

La droga posee un gran poder bactericida ya que el I.M. desciende a cifras basales en 4 semanas de tratamiento.

Los bacilos viables desaparecen entre 3 y 24 días de tratamiento con Rifampicina y a los 69 días, cuando se usa DDS.

De los resultados obtenidos por Pattyn, Rollier y Rollier y Saerens y Docky <sup>(45)</sup> se comprueba que la Rifampicina hace descender el I.M. cerca de cero, en 1 mes de tratamiento, necesitándose 6 meses cuando se usa DDS o Clofazimina.

Opromolla y Tonello <sup>(46)</sup> refieren que los antibióticos tienen buena acción contra la infección leprosa; han usado: Cycloserina, Oxitetraciclina, Doxyciclina, Kanamicina y Rifampicina.

Los resultados clínicos son uniformemente buenos en un período de 12 meses de tratamiento.

El efecto terapéutico máximo fue observado en los primeros 4 meses de tratamiento, después, la respuesta es más lenta.

La oxitetraciclina ha dado algunos buenos resultados aún cuando en la pata del ratón no inhibe el crecimiento del bacilo.

Establecen los autores que los hallazgos clínicos y bacteriológicos permiten hacer las siguientes observaciones:

1. La existencia de resistencia a la Rifampicina ha sido ya descrita en tuberculosis, y la persistencia de bacilos de Hansen morfológicamente normales después de 1 año de tratamiento, sugiere que la resistencia también puede ocurrir en lepra.
2. Este antibiótico no debería usarse solo.

3. En caso de resistencia a otras drogas, la Rifampicina podría ser usada conjuntamente con la droga previamente usada.
4. En pacientes que no han tenido tratamiento previo, la Rifampicina podría ser usada conjuntamente con sulfona en los 4 primeros meses y después sulfona sola.
5. La Rifampicina es bien tolerada, pero su alto costo limita su uso.

### Terapia combinada

En el Coloquio Internacional sobre quimioterapia de la lepra (<sup>47</sup>), Borstel, (1974), fueron expuestos los datos relativos a la influencia del tratamiento con Rifampicina en la reacción leprosa.

El número exacto de reacciones con Rifampicina sola o combinada se tabula en el siguiente cuadro:

	Nº de pacientes	Nº de Reacción	Reacción %	Tiempo tto.
Rifampicina sola	62	22	35	6 meses
Rifampicina + Isoprodian	124	51	41	8,5 meses
Rifampicina + otras drogas	80	33	41	9 meses
Total	266	106	40	8 meses

Gatti (<sup>48</sup>) señala que la combinación de drogas para el tratamiento de la lepra es útil no únicamente porque produce regresión clínica y bacteriológica en pacientes con lepra lepromatosa, sino porque provoca reacciones menos severas y menor tendencia a desarrollar resistencia.

Ha usado las siguientes combinaciones:

25 mgr. de Dapsona + 300 mgr. de Rifampicina diariamente.

50 ó 100 mgr. de Dapsona + 300 mgr. de Rifampicina diariamente.

25 mgr. de Dapsona diariamente + 200 mgr. de Clofazimina semanalmente.

Freerksen (<sup>49</sup>) refiere que hoy día el tratamiento más efectivo contra la lepra es la combinación de Rifampicina + Isoprodian (L 73 A) (= 50 mgr. de Dapsona + 250 mgr. de Isoniacida + 250 mgr. de Protionamida).

Terencio de Las Aguas (<sup>50</sup>) trató un total de 27 pacientes con lepra lepromatosa, 13 con Rifampicina, 600 mgr. al día y 14 con 600 mgr. de Rifampicina más dos tabletas de Isoprodian diariamente.

La mejoría clínica fue excelente en los dos grupos. La regresión bacteriológica no fue tan buena. En general la tolerancia fue excelente.

La reacción leprosa ocurrió en ambos grupos pero fue más frecuente en el segundo. El tiempo promedio de tratamiento fue aproximadamente de 20 meses.

Seiji y colaboradores <sup>(51)</sup>, Aschhoff <sup>(52)</sup>, Depasquale <sup>(53)</sup>, Hamzah y Kosasih <sup>(54)</sup>, Krenzién <sup>(55)</sup>, Rohde <sup>(56)</sup> y otros, reportan excelentes resultados clínicos y bacteriológicos usando como tratamiento la combinación Rifampicina + Isoprodian.

Las publicaciones de J. Terencio de Las Aguas, M. Hamzah y A. Rosasih, y de Rohde, están documentadas con un excelente y demostrativo material fotográfico de pacientes mostrando las diferencias antes y después del tratamiento.

### **Nuevas perspectivas experimentales**

Un panorama promisor se vislumbra para el ensayo de drogas en el tratamiento de la lepra, ahora que se ha descubierto que el **Armadillo o Cachicamo, (Dasypus novemcinctus)** es susceptible a la infección leprosa.

Waldemar F. Kirchheimer y Eleanor E. Storrs <sup>(88)</sup> eligieron al Armadillo como animal modelo para la experimentación en Lepra debido a las siguientes razones:

- Duración de vida de 12 a 14 años.
- Temperatura baja, de 30 a 36°C.
- Produce monocigotes cuádruples, lo cual hace posible repetir experiencias en animales genéticamente idénticos.

El Armadillo inoculado con bacilos de Hansen, obtenidos de un paciente de lepra lepromatosa no tratada, desarrolla lesiones nodulares en el sitio de inoculación y a distancia, en una cantidad 1.000 veces mayor a la cantidad inoculada, aproximadamente 14 meses después de iniciado el experimento, desarrollando una infección progresiva en todos los aspectos muy similar a la lepra lepromatosa humana.

Este hecho conlleva a pensar que este animal representará un excelente modelo para el ensayo de drogas contra la lepra.

El Armadillo tiene importantes defectos inmunológicos y puede ser receptivo a varios parásitos, bacterias, vermes y protozoarios. Es un animal que no es ofensivo, fácil de manejar, es omnívoro y de hábitos

nocturnos. En nuestro país se trabaja con el *Dasyus sabanicola*, más pequeño que el *Dasyus novemcinctus*. Lamentablemente este animal no se reproduce en cautiverio (<sup>89,90</sup>).

### **TRATAMIENTO DE LA REACCION LEPROSA:**

La constelación de síntomas de la reacción leprosa requieren una atención muy especial en cuanto al tratamiento que, habitualmente, además de la participación del leprólogo, exige la del oftalmólogo, la del fisiatra, la del médico internista, etc., necesitándose la hospitalización del paciente en un buen porcentaje de casos. Pero surge el gran inconveniente de tratarse de una enfermedad crónica donde el tratamiento específico presta su beneficio en una forma lenta en el curso de los años; el paciente pasará años expuesto a la posibilidad de presentar reacción, y no conociendo el mecanismo exacto de la patogenia de la reacción leprosa, estamos lejos de poder prescribir un tratamiento racionalmente aceptable.

Aunque se discute la capacidad reactógena del tratamiento específico, entre nosotros hemos comprobado, en numerosas oportunidades, que aparentemente la droga induce la reacción. No es infrecuente observar pacientes que por uno u otro tratamiento mejoran de su estado reaccional para rápidamente recaer al iniciar el tratamiento específico, aún usando dosis muy bajas. Esto conlleva a enfocar el inconveniente de la suspensión temporal del tratamiento específico dejando con ello al paciente sin ningún medicamento que controle su infección, con el consiguiente riesgo de agravación del mismo.

De cualquier manera, está estadísticamente demostrado que las dosis bajas resultan menos reactógenas que las dosis altas.

El tratamiento de la reacción lepromatosa exige, pues, examinar el enfermo en una forma integral tanto desde el punto de vista dermatológico y neurológico como desde el punto de vista orgánico-visceral, solamente en esta forma se podrán estimar las lesiones que presenta el paciente, indicar los exámenes complementarios necesarios, pedir la colaboración de otros especialistas para ayudar a la curación o prevenir desagradables consecuencias.

### **Medicamentos usados contra la reacción leprosa**

Desde un punto de vista general, no es exagerado decir que si con la tendencia de hacer un tratamiento específico de la lepra en sí, se han ensayado muchos medicamentos, para el tratamiento de la lepra-reacción se han ensayado muchos más.

De los numerosos medicamentos usados en el tratamiento de la lepra-reacción pueden enumerarse los más comúnmente empleados en la práctica diaria y otros que con alguna idea sobre mecanismo de acción o simplemente en forma totalmente empírica se usaron en alguna oportunidad:

Antitérmicos  
Analgésicos  
Hipnóticos  
Sedantes  
Transfusiones de sangre o plasma  
Antibióticos  
Calcio  
Vitaminas: A, B, C, D<sup>2</sup>, etc.  
Atarácicos  
Antihistamínicos y antiserotonínicos  
Antimoniales (Glucantime, Repodral)  
Antimaláricos  
Hipoglicemiantes  
Extracto de lesión de L.L. reaccional  
Duréticos  
Anticonceptivos  
Estrógenos sintéticos  
Hidracida  
Combinación de drogas antileprosas  
Antirreumáticos  
Corticoides  
Tranquilizantes  
Griseofulvina  
Gammaglobulina  
Inhibidores de la monoaminoxidasa.

Muir ha recomendado el uso de la vitamina B<sub>12</sub>; Orbaneja usó ácido succínico, en solución de 2,5 por ciento, con dosis diarias de 0,20 a 1 gr. Contreras ha usado la gammaglobulina y Souza Lima y Souza (<sup>57</sup>) Campos han empleado la desensibilización oral por BCG, 150 a 200 mgr. de BCG cada semana durante 5 meses.

Wade ha usado el calcio; Green la adrenalina; Ferreira La Rosa el hiposulfito; Correia el suero glucosado; Silva Guimaraes y Campos Sampaio, el estroncio; Carbonell usó la autohemoterapia; Bachelli y Gatti Gaona la vitamina C; Lara, el bicarbonato de sodio intravenoso. También se han usado abscesos de fijación, tártaro emético, las anilinas y diversos colorantes por vía intravenosa. Mom empleó los antihistamínicos. Pogge y Ross proponen el uso de la insulina, por haber encontrado cifras elevadas de glicemia. Moraes propone el uso de las sulfamidias. Se ha usado plasma de ternera desanafilactizado (<sup>58</sup>).

Cochrane y Davey (<sup>59</sup>) recomienda el uso de Largactil en las reacciones de suave intensidad. Señalan el uso de los compuestos de antimonio. Stibop-

hen (Fuadina, Repodral, Fantorin, Neoantimosan), Anthiomalina. En la reacción severa recomiendan el uso del ACTH. El Glucantime (antimonial) se emplea corrientemente a dosis de 1,5 a 3 gr. (una a dos ampollas) al día por vía IM o IV por períodos de dos a tres semanas.

Quevedo Segnini <sup>(60)</sup> usó Fenilbutazona (1:2 diphenil3--5-dioxo 4-nButilpirasolidina) en dosis de 0,4 a 0,6 gr. 2 a 3 cc. IM con resultados discretos en uno solo de los seis casos dados; los otros se mostraron indiferentes y aún empeoraron durante el tratamiento.

Arvelo, Lapenta y Mendoza, <sup>(61)</sup> señalan en el tratamiento el uso de: antihistamínicos, calcio, hiposulfito de sodio, vitamina C, vitaminas B 1 y B 12, antimaláricos (Aralen, Atebrina), antimonio (Emético, Fuadina, Repodral, Glucantime), penicilina, estreptomycin, cloromicetina, antiálgicos y antitérmicos, barbitúricos, opiáceos, clorpromazina, fenilbutazona, hidratación, plasma, transfusiones, ACTH y esteroides.

Correia de Carvalho ha usado <sup>(62)</sup> desensibilización específica por el método de la "Venolepromina", un extracto de leproma aplicado por vía endovenosa de tres en tres días, en dosis progresivas de 0,1 a 1 cc.

Browne <sup>(63,64)</sup>, ha usado la droga conocida como B-663 (riminophenazine), por vía oral y refiere que de 26 pacientes tratados sólo dos desarrollaron lesiones reaccionales de Eritema Nudoso y estas reacciones fueron suaves. El autor supone que la droga tiene algún efecto supresor sobre la exacerbación de los episodios agudos de la lepra lepromatosa; la droga debe tener, pues, un efecto anti-inflamatorio. También usaron la droga con buenos resultados en el Eritema Nudoso leproso, Pettit <sup>(72)</sup>, Hastings y Trautman <sup>(73)</sup>.

Barba Rubio y Pérez Suárez <sup>(65)</sup> usan la Nialamida o el compuesto P1133 (1-2 benzilcarbamil etil-2isonicotín-oylhydracina), un nuevo inhibidor de la monoaminaoxidasa con la idea de provocar un bloqueo del hipotálamo anterior y liberación del hipotálamo posterior, para reducir la estimulación hipotalámica de la corteza, aumentando el umbral de las respuestas corticales envuelto en los procesos de interrelación entre el cuerpo y su ambiente. La dosis diaria promedio usada fue de 75 mgr. Duración del tratamiento: 36 a 105 días.

Los autores señalan que los resultados terapéuticos fueron muy buenos en cuatro pacientes, regular en cinco y negativo en uno.

Bile <sup>(66)</sup> usó griseofulvina en el tratamiento de siete pacientes, casi todos en fase reaccional, dos tomando corticoides sin sulfonas, dos sulfonas sin corticoides y el último ninguno de estos medicamentos. La dosis fue de 750

mg. tres tabletas, al día. Señala el autor que los pacientes mejoraron rápidamente y en todos hubo una recuperación rápida, tanto desde el punto de vista subjetivo como objetivo.

En el Servicio Central de Dermatología Sanitaria hemos tenido la oportunidad de ensayar algunos medicamentos cuyos resultados resumimos: Ayerogen (sustancia estrogénica hidrosoluble), se empleó con óptimos resultados en una paciente con estado reaccional subintrante con curación de su estado reaccional. La dosis usada fue de 0,625 mg. diariamente los quince primeros días que siguen al último de la menstruación.

Diclotride K (hidroclorotiazida con potasio) usado en dos pacientes reaccionales a dosis de 50 mg. dos o tres veces al día no se obtuvo ningún resultado beneficioso después de 4-5 días de tratamiento. Igualmente los resultados fueron nulos cuando se empleó en paciente de sexo femenino con exacerbación pre y/o intramenstrual de la reacción.

Dos pacientes tomaron Indocid (Indomethacina), 300 mg. diarios, sin conseguirse efectos beneficiosos.

Tanderil (monohidrato de 1-fenil-2/p-hidroxifenil/ 3,5-dioxo 4-nbutil pirasolidina). Lo hemos usado en tres pacientes, buscando una acción beneficiosa debido a las propiedades anti-inflamatorias del medicamento, pero los resultados han sido nulos o muy pocos favorables. La dosis empleada fue de 300 mg. al día.

Con intenciones desensibilizantes usamos un antígeno preparado a base de un macerado de lesiones lepromatosas en reacción. Este procedimiento se verificó en una paciente con reacción sub-intrante, aparentemente no hubo modificación de su cuadro.

Quaalude (metacualona) es la 2-metil-3-ortotolilo-4 (3H) quinozolinoma. Se usó en dosis de 300 mg. al día, en dos tomas o en una sola toma por la noche, ya que el medicamento es principalmente sedante-hipnótico. En una paciente se obtuvo una mejoría discreta desde el punto de vista objetivo, pero desde el punto de vista subjetivo la paciente refirió sentirse bastante mejor y afebril. Otro paciente no presentó ninguna mejoría evidente, solamente refirió haber recuperado el sueño; y en otro paciente no obtuvimos ninguna modificación de su cuadro reaccional.

Glifanán (glicerolaminofenaquina), es una droga antiálgica. La hemos empleado en un corto número de pacientes. Un paciente mejoró, en forma evidente, del dolor de una neuritis cubital. Dos pacientes han mejorado en una forma discreta a moderada a los 3-4 días de haber iniciado el tratamiento

para luego recaer con la misma intensidad. En otros dos pacientes la reacción no presentó ninguna modificación. La dosis empleada osciló entre 600 y 800 mg. al día.

La droga muestra en general eficacia contra el dolor durante la reacción. El uso del Serax (7-cloro-1, 3-dihidro-5-fenil-2H 1,4 benzodiazepina-2ona) no reportó beneficios, usando dosis de 45 mg. al día (3 tabletas).

El uso del Periactín (Ciproheptadina) en dosis de 12-16 mg. al día no nos proporcionó ningún resultado favorable en pocos pacientes tratados con esta droga.

Proenca <sup>(74)</sup> señala los resultados en el uso del sulfato de hidroxiclороquina (antimalárico) en pacientes sufriendo de reacción lepromatosa; en un estudio "doble-ciego" con 20 pacientes tratados con la droga señalada y 20 pacientes recibiendo un placebo, encontró que al comparar los resultados no hubo diferencias significativas en ambos grupos. Señala el autor que otros habían conseguido buenos resultados con los antimaláricos: Prendes y col. con atebrina; Merklen y Riou con Nivaquina; Casal, Job, Pfaltzgraff, Ramu, Rubio, Thangaraj, señalaron también efectos beneficiosos. Ahumada Padilla, Ramírez Rivera y Hernández Gelabert <sup>(83)</sup> reportan buenos resultados en el tratamiento de la reacción lepromatosa usando la 6-mercaptopurina, 2,5 mg/Kg. peso.

Pfaltzgraff <sup>(75)</sup> usó el ácido aminocaproico en ocho pacientes con eritema nudoso leproso, más de 8 mg. al día, y concluye en que la droga no es de valor en los estados reactivos de la lepra.

Las drogas citostáticas han sido usadas por Schulz y Falkson <sup>(76)</sup>, quienes emplearon Ancyte (A-20968 o N, N1-bis-3 methane sulfonyloxy propanoil - piperazine) y Vercyte (A-8103 o N, N-bis 3 bromo propionyl piperazine), ambas son aminas neutras; dieron 1 mg. por Kg. de peso al día de Vercyte por 5 semanas y luego 2,5 mg. por Kg. de peso de Ancyte, tres veces por semana por trece (13) semanas; trataron 5 pacientes y refieren que no hubo efectos secundarios pero no hubo beneficios terapéuticos para los pacientes.

En el Servicio Central de Dermatología Sanitaria hemos ensayado también:

Doridén (hipnótico), imida del ácido alfa-fenil-alfa-etil glutárico (el radical glutárico es común a la talidomida), fue administrado a dos pacientes con reacción lepromatosa, a razón de 1 gr. al día (cada comprimido = 250 mg.) sin obtener ningún resultado beneficioso en el curso de cuatro días de tratamiento.

Arlef (ácido flufenámico) anti-inflamatorio y antirreumático, le fue indicado a dos pacientes de lepra lepromatosa reaccionales, dosis de 600 mg. al día (3 comprimidos. de 200 mg. c/u.) sin obtener ninguna mejoría en el curso de tres a cinco días de tratamiento. Goodwin reporta mejoría en 22 casos usando ácido flufenámico<sup>(84)</sup>.

La ACTH y esteroides en general han sido recomendados por numerosos autores para el tratamiento de la reacción leprosa. Gómez<sup>(58)</sup> y García Pérez señalan que han sido empleados con resultados brillantes, pero hacen ver los indeseables efectos secundarios de la droga, refiriendo que por tal motivo Lowe<sup>(62)</sup> piensa que deben estar totalmente contraindicados en todo caso. Otros autores señalan el uso de la cortisona, a dosis de 100 a 300 mg. durante tres días consecutivos, para luego comenzar a disminuir la dosis, y en los casos felices encuentran que tiene una acción rápida sobre el estado general y la fiebre cede en pocas horas.

Chaussinand refiere que el uso de la cortisona o del ACTH durante cuatro a siete días tiene acción contra la reacción; refiere el autor que en el VI Congreso Internacional de Leprología se declaró que estaba generalmente reconocido que la inyección intramuscular de cortisona o de ACTH tiene una acción neta contra los accidentes agudos y subagudos de la lepra. Hay controversia en cuanto a los resultados tardíos del tratamiento, pues sabido es de todos, que como en otras dermatosis, el descender la dosis o suspender el tratamiento hay frecuentes tendencias a reaparecer los síntomas.

Jopling<sup>(59)</sup> refiere que en la reacción de fuerte intensidad debe usarse el ACTH y la cortisona así como cualquiera de los otros esteroides.

Usualmente se puede emplear: prednisona, 30 a 40 mg. (Cortancyl, Corticor, Hostacortina, Meticorten, Nisona, Pancortex), como dosis inicial durante tres o cuatro días, para luego ir descendiendo la dosis lentamente hasta tratar de suspender totalmente el tratamiento; en esta misma forma podemos también indicar: prednisolona (Delta cortril, Deltastab, Hostacortilon, Meticortelone, Vladicort), 30 a 40 mg. de inicio; triamcinolona (Kenacort, Leder-

cort), 12-18 mg. como dosis inicial; betametasona (Betasona, Celestone); dexametasona (Decadrón, Decafesa, Dectancyl, Deronil, Millicortén, Oradezón), pudiéndose usar dosis iniciales entre 1, 5 y 3 mg.

Esta terapia de esteroides no es fácil de seguir en una forma racional en el paciente no hospitalizado. De cualquier forma, algunas medidas son recomendables: descartar la posibilidad de otros procesos infecciosos crónicos (TBC, micosis profundas, etc.), sub-agudos o agudos, ulcus gastroduodenal,

psicopatías, diabetes, hipertensión arterial, disminuir la ingestión de sodio, comer con poca sal; aumentar la ingestión de potasio (tomar jugos cítricos) aumentar la ingesta de calcio, etc. La hospitalización del paciente hace posible, además de estas medidas, el control del peso, de los electrólitos, etc., lo cual redundará en un mejor y más racional manejo del tratamiento.

Sheskin, <sup>(67,68)</sup> y Convit y colaboradores <sup>(69,70)</sup> han usado la talidomida (N-phtalimide glutarimide) en la reacción leprosa. Sheskin administró talidomida a dos pacientes de lepra lepromatosa en reacción con intención de aprovechar sus propiedades analgésicas e hipnóticas; sorpresivamente observaron que la medicación no sólo actuó en los dolores y el insomnio sino también sobre los demás síntomas de la RL. Este hecho constituyó un aliciente para continuar la investigación y someter posteriormente a un mayor número de pacientes a este tratamiento, con lo cual siempre se consiguieron resultados muy favorables en la gran mayoría de los casos. Señala el autor el problema de la acción teratogena de la droga como su principal efecto secundario.

Sheskin y colaboradores <sup>(67,68)</sup> en un estudio doble-ciego, lograron demostrar la gran eficacia del medicamento.

Convit y colaboradores <sup>(69,70)</sup> trabajando en una investigación doble-ciego demostraron también que la talidomida es altamente efectiva en la supresión de la reacción leprótica. En 24 enfermos lepromatosos en estado reaccional, la administración de 400 mg. diarios a pacientes que no habían sido tratados previamente con corticosteroides, "devolvió la temperatura del cuerpo a nivel normal dentro de las 48 horas y produjo una remisión completa del síndrome reaccional en cuatro a cinco días"

Polineuritis e iritis fueron también rápidamente controladas con la talidomida. Reduciendo la dosis gradualmente se consigue mantener el paciente en buenas condiciones e incluso que tolere bien el tratamiento sulfónico. Señalan los autores que, en vista de la actividad teratogénica de la talidomida, los enfermos deberían ser hospitalizados y permanecer bajo estricto control.

En la literatura leproológica han aparecido otras publicaciones acerca del tratamiento de la lepra-reacción con talidomida con resultados similares, aunque siempre tratando un menor número de pacientes, como los señalados por los siguientes autores: Terencio de Las Aguas y Contreras Dueñas <sup>(77)</sup>, Opromolla, Lima y Márquez, <sup>(78)</sup>, Cazort y Kun Song, <sup>(23)</sup>, y otros. La multitud de medicamentos existentes en la actualidad, la gran cantidad de efectos secundarios que ellos pueden provocar y el afán, especialmente del leprólogo y dermatólogo de encontrar solución al problema del tratamiento de la reacción

leprosa, justifican que se llame la atención sobre el conocimiento cabal de cualquier medicamento que se pretenda ensayar en cuanto a sus propiedades y efectos secundarios indeseables, que incluso puedan ser confundidos por síntomas de la misma reacción.

La acción beneficiosa de la Talidomida en la reacción leprosa es específica y exclusiva en la reacción lepromatosa, en la Lepra Lepromatosa reaccional y no en otras formas de reacción.

### **MECANISMO DE ACCION DE LA TALIDOMIDA <sup>(85)</sup>**

Algunos autores afirman que la droga puede interferir el metabolismo de las vitaminas del complejo B, principalmente la Riboflavina, basándose en lo siguiente:

Algunos de los pacientes presentan glositis, hendiduras de la boca y polineuritis.

Animales embarazados con dietas deficientes en vitamina B pueden observarse malformaciones congénitas similares.

La Talidomida y la Riboflavina tienen la secuencia CO-NH-CO y el grupo NH es un punto en el cual las coenzimas que contiene la Riboflavina se combina con sus apoenzimas.

La inhibición del crecimiento de algunos protozoarios por la Talidomida es contrarrestada por el ácido nicotínico y la nicotinamida.

Otros autores refieren que la Talidomida inhibe la glutamina sintetasa, habiéndose demostrado en animales que la glutamina es capaz de disminuir la incidencia de las malformaciones ocasionadas por la Talidomida.

Deseamos señalar los efectos teratogénicos de la droga, lo cual la hace prohibitiva en mujeres en actividad sexual, mucho menos en embarazadas; ella puede ocasionar inhibición del crecimiento del esqueleto de los miembros, parcial o total; ausencia o atresia del órgano auditivo, microftalmía, malformaciones cardiovasculares; estenosis, agenesia, atresia de estructuras digestivas; hipoplasia o agenesia renal, fistula recto-vaginal.

La droga tiene efectos colaterales muy importantes, deseamos insistir en sus efectos teratógenos ocasionando importantes deformaciones congénitas, especialmente cuando la droga se toma en el primer trimestre del embarazo y particularmente cuando se ingiere entre el veintisieteavo y el cuarentavo día del embarazo. La literatura reporta un niño nacido con ausencia de radios

y pulgares cuando solamente el padre recibió talidomida unos seis meses antes de la concepción. Otros efectos secundarios frecuentes de la talidomida son: edema distal unilateral, constipación, rubor de las palmas de las manos, confusión, temblor, convulsiones y polineuritis.

Resumimos los efectos secundarios <sup>(71)</sup> indeseables de algunas de las drogas y medicamentos empleados, algunos con frecuencia, en la reacción leprosa, lo cual consideramos importante por la toxicidad de la mayoría de los medicamentos empleados y a que varios de los síntomas de intolerancia o toxicidad pueden ser similares o pueden coincidir con síntomas de la reacción leprosa, como edemas, lesiones oculares, lesiones nerviosas, lesiones dermatológicas, etc.

### **Antimonioales**

Tartrato de antimonio y potasio: su extravasación puede ocasionar celulitis severa. Su administración intravenosa, especialmente si es rápida, puede ocasionar: tos, disnea, dolor epigástrico, rigidez muscular y articular, bradicardia, colapso.

Efectos secundarios a los anteriormente descritos han sido observados cuando se emplea el Glucantime, producto que fue frecuentemente usado, al menos entre nosotros, para el tratamiento de la reacción lepromatosa. Esta medicación no debe indicarse cuando existan lesiones cardiovasculares y/o renales.

### **Antimaláricos:**

Entre los antimaláricos usados más frecuentemente para el tratamiento de la reacción leprosa figura el compuesto sintético 7-cloro-4 (4-dietilamino-1-metilbutilamino) quinolina, cloroquina, "Aralen". Esta droga y similares, tiene importantes efectos colaterales: leucopenia, agranulocitosis <sup>(80)</sup> trombocitopenia, pancitopenia. En piel los efectos secundarios no parecen ser muy frecuentes: "rashes", edema, prurito; sensación de hincadas múltiples, especialmente en manos, pies y cuero cabelludo, la cual ha sido reportada como severa en algunos casos. Fenómenos de fotosensibilidad, han sido señalados.

La decoloración del cabello, pestañas, cejas, es un efecto típico del uso de la cloroquina cuando se emplea por largo tiempo. Una pigmentación azul oscura ha sido también reportada en piel y mucosa oral (por depósitos de melanina y hemosiderina).

Anorexia, náuseas, raros vómitos. Los antimaláricos pueden agravar un cuadro de porfiria por daño hepático <sup>(94)</sup>.

Se ha reportado psicosis aguda por el uso de la cloroquina. La neuromiopatía es un efecto no común, pero las lesiones oculares pueden considerarse como graves y frecuentes (<sup>94</sup>).

### **Hipnóticos:**

Los barbitúricos y derivados (Etilfen, Fenobarbital, luminal) pueden ocasionar erupciones con fiebre, anemia; agranulocitosis; estados confusionales, nistagmus; se han reportado efectos teratogénicos y también ataques de porfiria aguda, precipitados o agravados por el uso de los barbitúricos (Adalina).

Los derivados de la úrea pueden provocar púrpura, pigmentación de la piel, adicción, etc.

Los derivados de la piperidinediona (Doriden) pueden producir "rashes" que dejan coloración marrón de la piel, discrasia sanguínea, irritabilidad, apatía, psicosis tóxica, temblor, ataxia, disartria y a veces polineuritis; también se han reportado adicción y efectos teratogénicos.

### **Sedantes y tranquilizantes:**

Efectos colaterales de los bromuros: lesiones cutáneas de tipo acné o lesiones granulomatosas conocidas como bromoderma. Letargo, confusión, delirio; bromismo transplacentario provocando síntomas en el niño.

La Clorprotixena (Taractan), puede provocar granulocitopenia exantemas y enantemas con congestión nasal, anorexia, náuseas, constipación, daño hepático, taquicardia, hipotensión, nerviosismo, somnolencia, trastornos menstruales, cambios de la libido y se ha reportado un síndrome que recuerda al lupus eritematoso sistémico.

Entre los derivados de la fenotiazina, el 2-cloro-10 (3 dimetilaminopropil) fenotiazina, Largactil, puede provocar los siguientes efectos colaterales: edema angioneurótico de la lengua, anemia hemolítica, eosinofilia, agranulocitosis, dermatitis por fotosensibilidad; pigmentación de la piel debido al depósito de melanina; esto puede ocurrir con cualquier derivado de la fenotiazina, pero es más frecuente con la clorpromazina (largactil); anorexia, náuseas, constipación, ictericia, han sido reportadas. Ocasionalmente han sido reportados isquemia del miocardio, síntomas extrapiramidales, melanosís de los ojos, galactorrea y efectos teratogénicos.

Otros tranquilizantes como clordiazepoxide (Librium) han provocado efectos secundarios como: leucopenia, foto alergia, náuseas, constipación, adicción, ocasionalmente síncope; falla de la eyaculación, enuresis e inestabilidad emocional.

Con el uso del diazepam (Valium) se ha señalado: irritabilidad, incoordinación, ofuscación, sequedad de la boca, confusión, vértigos, dilatación de la pupila, constipación, náuseas, etc.

Los meprobamatos y derivados pueden provocar somnolencia o letargo, náuseas, vómitos; adicción; edema angioneurótico, fiebre por la droga; anemia aplásica; shock por falla de la presión arterial y disturbios teratogénicos.

La talidomida, una droga incluida en el capítulo de los medicamentos hipnóticos, constituye hoy en día la medicación de elección para el tratamiento de la reacción leprosa.

### **Antihistamínicos**

Los antihistamínicos pueden ocasionar depresión del sistema nervioso central, sequedad de la boca, faringe, tos seca, náuseas, vómitos y diarrea; más raramente se señala la agranulocitosis y anemia hemolítica, delirio, fiebre y dermatitis. La somnolencia es un síntoma muy frecuente. La fotosensibilidad puede ocurrir con el uso de la prometazina (Fenergan), siendo más frecuente cuando se usa por vía local que por vía general; también se ha descrito miopía asociada a la terapia con prometazina. Con el uso del Postafen se ha temido la posibilidad de efectos teratogénicos. Infrecuentemente se han reportado u observado alergias cutáneas en relación al uso de algunos antihistamínicos.

Cimetidine, antihistamínico bloqueador de los Receptores H<sub>2</sub>, no ha sido, hasta ahora, ensayado en el tratamiento de la reacción leprosa.

### **Analgésicos**

Es frecuente que puedan causar depresión respiratoria, vómitos, náuseas, constipación, adicción, reacciones de hipersensibilidad, etc.

El ácido salicílico y derivados pueden provocar náuseas, zumbido de oídos, estimulación de centro respiratorio, reacciones alérgicas de la piel, anemia, leucopenia, trombocitopenia, urticaria, prurito, trastornos digestivos, albuminuria, somnolencia, mareos y coma; acción depresiva sobre la función tiroidea, hipoglicemia; posibilidad de disturbios teratogénicos. Efectos similares pueden ocurrir con el uso de la pirazolona y derivados al igual que la fenilbutazona y sus combinaciones con los cuales han señalado además, ictericia, convulsiones, adenomegalia, retención de agua y sal con edema o simplemente aumento del peso corporal.

La indometacina puede ocasionar: "rashes", estomatitis, dispepsia, dolor gástrico, náuseas, vómitos, cefalea, tinitus, somnolencia, etc.

### **Hidracida del ácido isonicotínico**

Es baja la incidencia de efectos colaterales de este medicamento cuando se usa a la dosis de 5 mg. por Kg. de peso al día; sin embargo, se han reportado erupciones con fiebre, a veces linfadenopatía e ictericia, la reacción alérgica puede englobar varios órganos, hepatitis, alteraciones del sistema nervioso central y periférico, discrasia sanguínea, vasculitis difusa, reacciones psicóticas, disminución de la capacidad para el trabajo intelectual, labilidad nerviosa, status epilépticos ha sido descrito en un caso. Muy ocasionalmente se ha reportado glucosuria e hiperglicemia, síntomas parecidos a la pelagra, posiblemente por provocar deficiencia de vitamina B6, <sup>(81)</sup> el empleo de la hidracida en mujeres embarazadas, ha provocado fetos con retardo psicomotor y convulsiones con alteraciones evidentes del electroencefalograma <sup>(82)</sup>.

### **Agentes antidepresivos**

El uso de sustancias inhibitoras de la monoaminoxidasa, entre ellas el Niamid, ensayada por Barba Rubio y nosotros, puede provocar: mareos, cefalea, hipotensión postural, constipación, molestia epigástrica, desnutrición y crisis hipertensiva.

Los efectos colaterales de estos medicamentos aparecen casi de regla, con variable intensidad cuando se emplean por tiempo prolongado.

### **Corticoides:**

El uso de la cortisona por tiempo prolongado ha provocado los siguientes efectos colaterales:

Tuberculosis pulmonar, tuberculosis renal, infecciones piógenas, infecciones virales, superinfección a *Candida albicans*, Púrpura, aumento de peso, edema, hipertensión arterial, accidentes cerebrales, angina de pecho, arteriosclerosis obliterans (?), trombosis venosa, calambres, amiotrofia difusa o local; úlceras gastroduodenales, perforación, hematemesis, melena, sangramiento rectal; osteoporosis, fracturas, esclerosis de la cabeza del húmero, glucosuria temporal y diabetes melitus.

Con el uso del ACTH han sido reportados casos de alergia y anafilaxia, erupciones urticarianas y edema de Quinke. Las discrasias sanguíneas son muy raras. En la piel han sido reportadas las urticarias y el prurito, el acné, facies Cushingoidd, hipertrichosis, infecciones bacterianas o virales, estrías atróficas, equimosis y paniculitis.

Algunos pacientes han desarrollado necrosis pancreática mortal mientras recibían tratamiento con prednisona. Leucocitos y hematuria han aparecido en personas tratadas con cortisona.

Lesiones de las pequeñas arterias indistinguibles de la poliarteritis han sido observadas después de mucho tiempo de tratamiento esteroideo; a veces se ha comportado como un precipitante o agente tóxico en caso de angeítis necrotizante.

El tratamiento con corticoides puede predisponer a la trombosis y tromboflebitis. Es conocida la aparición de disturbios mentales y psicosis en el curso del tratamiento esteroideo; se ha reportado aumento de la presión intracraneal.

El uso tópico de los esteroides en los ojos puede causar perforación e infección secundaria por virus, bacterias u hongos. Se ha reportado aumento de la presión ocular, glaucoma, cataratas, rara vez miopía aguda. Es muy frecuente la observación de síntomas de hiperfunción suprarrenal. El uso prolongado de los esteroides produce hipofunción e insuficiencia suprarrenal.

Se ha descrito falla adrenocortical en recién nacido causada por ingestión de esteroides por la madre durante el embarazo. En los niños el uso de estas drogas provoca disturbios del crecimiento.

## **RESUMEN**

Entre los medicamentos usados en el tratamiento de la LEPROSA consideramos que la sulfona base, diamino-difenil-sulfona (D D S) sigue siendo la droga de elección, por su efectividad, fácil manejo y bajo costo. Por lo general es bien tolerada y debe ser administrada por el tiempo necesario para lograr una negatividad bacteriológica y una regresión total y estable de las lesiones, prolongando el tratamiento, como medida de consolidación, cinco (5) años o más en los casos Mitsuda-negativos y dos (2) ó tres (3) años en los casos Mitsuda-positivos.

Los efectos tóxicos de la D D S son muchos, aunque poco frecuentes; entre ellos destaca la anemia.

Los modelos experimentales de la pata del ratón y del Armadillo constituyen un importante avance para el ensayo de drogas útiles en el tratamiento de la enfermedad.

La Riminofenazina es una droga de gran utilidad, empleada sola o combinada es una alternativa, especialmente en los casos reaccionales o cuando se sospecha resistencia a la sulfona.

La Rifampicina, es entre los antibióticos, la droga de mayor efectividad, su acción contra la bacteria es más violenta e intensa que la D D S, pero su costo limita su uso.

La reacción leprosa es una etapa clínico-evolutiva de la enfermedad habitualmente de difícil manejo. La Talidomida constituye la droga de elección, de una gran efectividad, provoca una rápida regresión de los síntomas; sus efectos teratogénicos deben ser tomados muy en cuenta cuando se trate de mujeres en actividad sexual. Los corticoesteroides, por tener menor efectividad y mayor número de efectos secundarios indeseables, es la medicación de segunda elección.

## BIBLIOGRAFIA

1. TRATADO DE LEPROLOGIA  
2ª Edición, volumen II. Servicio Nacional de Lepra Rúa Sao Cristovao, Río de Janeiro, Brasil 1950.
2. Martín Vegas. ACTUALES CONCEPTOS EN LEPROLOGIA  
Gaceta Médica de Caracas, Nos. 7-12, Julio-Diciembre 1957, págs. 207-372.
3. Luis Marino Bechelli e Abrahao Rotberg. COMPENDIO EN LEPROLOGIA. Servicio Nacional de Lepra. Río de Janeiro, 1951.
4. R. G. Cochrane. LEPROSY IN THEORY AND PRACTICE. Baltimore, The Williams and Wilkins Company.
5. N. R. Sen. EFFECT OF SMALL DOSES OF DDS IN ABOUT 9.000 CASES OF LEPROSY FOR OVER 8 YEARS.  
Int. J. of Leprosy, Vol. 36 N° 4 (part 2) Oct.-Dec., 1968.
6. W. M. Meyers. OBSERVATIONS ON LOW-DOSAGE SULFONE THERAPY OVER A 34 MONTH PERIOD.  
nt. J. of Leprosy, Vol. 36, N° 4, (part. 2) Oct.-Dec. 1968.
7. DETERMINATION OF THE MINIMAL EFFECTIVE DOSES OF DDS IN LEPROSY THERAPY. Int. J. of Leprosy, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct-Dec. 1968.  
Int. J. of Leprosy, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct-Dec. 1968.
8. D. V. A. Opromolla. THERAPY OF LEPROSY WITH SULFONAMIDES. EMPHASIS ON THE USE OF WEEKLY DOSES.  
Int. J. of Leprosy, Vol. 39 N° 2 (part. 2) April-June, 1971.
9. A. M. Alonso, O. Mattos. DETERMINATION OF MINIMAL EFFECTIVE DOSES OF. DDS IN LEPROSY THERAPY.  
Intr. J. of Leprosy, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct.-Dec., 1968.
10. Pearson, J. M. H. and Pettit, J. H. S. CHEMOTHERAPEUTIC TRIALS IN LEPROSY. TRIAL OF 50 MGR. DDS TWICE WEEKLY IN THE TREATMENT OF LEPROMATOUS LEPROSY. Int. J. of Leprosy, Vol. 26 N° 1. January-March, 1969.
11. Browne, S. G. DAPSONE-RESISTANT MYCOBACTERIUM LEPRAE IN A PATIENT RECEIVING DAPSONE IN LOW DOSES.  
nt. J. of Leprosy, N° 1, March 1970, pág. 60.
12. R. Quagliato, L. M. Bechelli, R. M. Marques. BACTERIOLOGICAL NEGATIVITY AND REACTIVATION OF LEPROMATOUS PATIENTS UNDER SULFONE TREATMENT Who, Geneve, Switzerlans. Intr. J. of Leprosy. Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct.-Dec. 1968.
13. J. Convit, E. Rassi, Z. Castellazzi, O. Reyes y V. Correcher. CONSIDERACIONES SOBRE RECAIDAS EN PACIENTES LEPROMATOSOS Y DIMORFOS.  
Revista Venezolana de Sanidad y Asistencia Social, Vol. XXXVI, Marzo-Junio 1971, Nos. 1 y 2.
14. J. G. Tolentino, C. C. Shepard, D. H. Mc Rae. THE TERAPEUTIC EFFECT OF 4,4 DIACETYLAMINO-DIPHENYLSULFONA (DADOS) IN LEPROSY. Int. J. of Leprosy, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct.-Dec. 1968.

15. J. Convit, E. Rassi y Z. Castellazzi. TRATAMIENTO DOMICILIARIO DEL PACIENTE DE LEPROA CON CI 556, SULFONA DE ACCION REPOSITARIA. *Revista de Sanidad y Asistencia Social*, Vol. XXXV, Junio 1970, N° 2.
16. Samuel Mendoza. INFORME SOBRE EL TRATAMIENTO CON MADRIBON. *Boletín Dermatológico Sanitario*. Vol. 6 Sep-Dic. 1962. Nos. 3 y 4.
17. F. F. Wilkinson, C.A. Barclay, J. Gago, E. Santabaya. A NINE-YEAR TRIAL OF SULFONAMIDES IN THE TREATMENT OF LEPROSY. *Intr. J. of Leprosy*, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct-Dec. 1968.
18. J. Languillon. RESULTS OF SPECIFIC TREATMENT OF LEPROSY WITH LONG-ACTING SULPHONAMIDES. *Int. J. of Leprosy*, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct-Dec. 1968.
19. L. M. Bechelli and R. S. Guinto. SOME RECENT LABORATORY FINDINGS ON MYCOBACTERIUM LEPRAE. *Intr. J. of Leprosy* Vol. 39 N° 4, Oct-Dec. 1971.
20. J. Languillon. BLIND TRIAL OF WEEKLY DOSES OF SULFORTHOMIDE (FANASIL, ROCHE) AND DISULFONE IN LEPROMATOUS LEPROSY. COMPARISON OF RESULTS AFTER THIRTY MONTHS OF TREATMENT. *Int. J. of Leprosy* Vol. 39 N° 2 (part. 2) April-June, 1971.
21. F. P. Merklen, F. Cottenot, J. Hautin. INITIAL ACTIVITY. LATER REDUCED, OF SULFAMETHOXYPYRIDAZINA IN LEPROSY. *Int. J. of Leprosy*, Vol. 36 N° 4 (part. 2) Oct-Dec, 1968.
22. T. G. Tarabini-Castellani. DDS THERAPY AND PROPHYLAXIS, AND SULFONAMIDE THERAPY OF LEPROSY - 8 YEARS OBSERVATIONS. *Int. J. of Leprosy* Bol. 36 N° 4 (part. 2) Oct-Dec. 1968.
23. INT. J. OF LEPROSY. Vol. 36, N° 4 (part. 2) Oct-Dec. 1968.
24. Jacobson, R. R. and Trautman, J. R. THE TREATMENT OF LEPROSY WITH SULFONES. 1. FAGET'S ORIGINAL 22 PATIENTS; A THIRTY-YEAR FOLLOW-UP ON SULFONE THERAPY FOR LEPROSY. *Int. J. of Leprosy*, Vol. 39 N° 3, July-September, 1971.
25. ARCHIVES OF DERMATOLOGY, Oct. 1972
26. Walter R. Graham Jr. ADVERSE EFFECTS OF DAPSONE. *International Journal of Dermatology*, Vol. 14, N° 7, Sept. 1977, pág. 494-500.
27. YEAR BOOK OF DERMATOLOGY 1975, pág. 88.
28. J. C. Gatti, J. E. Cardama, L. M. Boliña, H. G. Crespi, O. Bianchi, E. Santabaya, and M. H. Rarina. TREATMENT OF LEPROSY WITH A PHENAZINE DERIVATIVE (B 663 or G 30 320) CLOFAZIMINE. *Lepr. Rev.* (1970) 41, 89-92.
29. June Morgan. MANAGEMENT OF STEROID-DEPENDENCY WITH CLOFAZIMINE (LEMPRENE OR B 663, GEIGY) *Lepr. Rev.* (1970) 41, 229-232.
30. D. L. Leiker, W. Blenska, D. Carling, M. Fitzherbert and P. Larssen. BACTERIOLOGICAL EFFECT OF LA PREN (CLOFAZIMINE) IN LEPROMATOUS LEPROSY. *Lepr. Rev.* (1971) 42, 125-130.
31. Helmy Syed-Helmy, J. M. H. Pearson and M. F. R. Waters. TREATMENT OF MODERATELY SEVERE ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM WITH CLOFAZIMINE. A CONTROLLED TRIAL. *Lepr. Rev.* (1972) 42, 167-177.
32. Robert C. Hasting, John R. Trautman. B 663 IN LEPROMATOUS LEPROSY. EFFECT IN ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM. *Lepr. Rev.* (1968) 39, 1, 3-7.

33. Waters, M. F. R. G 30 320 OR B 663 LAMPREN (GEIGY).  
A Working Party held at the Royal Garden Hotel, London, September 1968, Lepr. Rev. Vol. 40 N° 1, January, 1969.
34. Vischer, W.A. THE EXPERIMENTAL PROPERTIES OF G 30 320 (B663) A NEW ANTI-LEPROTIC AGENT.  
Lepr. Rev. (1969) 40, 107-110.
35. Ridley, D. S., B. Sc. M. D. THE COMPARATIVE ACTION OF CHEMOTHERAPY ON M. LEPRAE IN SUPERFICIAL TISSUES AND THE RETICULO-ENDOTHELIAL SYSTEM. Lepr. Rev. 31, July 1960.
36. Browne, S. G., F.R.C.P., F.R.C.S., D.T.M. and L. M. Hogenzeil, Med. Dr. Leyden. "B 633" IN THE TREATMENT OF LEPROSY SUPPLEMENTARY REPORT OF THE PILOT TRIAL.
37. Browne S. G., O.B.E., M. D., F.R.C.P., F.R.C.S., D.T.M. B 663 (GEIGY) FURTHER OBSERVATIONS ON ITS SUSPECTED ANTI-INFLAMMATORY ACTION Leprosy Review Vol. XXXVII N° 3 July 1966.
38. Jopling, W. H. COMPLICATIONS OF TREATMENT WITH CLOFAZIMINE (LAMPREN: B 663) Leprosy Review Vol. 47 N° 1, March. 1976.
39. Par J. Languillon. ACTIVITE DE DEUX ANTITUBERCULEUX: LA RIFAMPICINA ET L'ETHAMBUTOL DANS LA MALADIE DE HANSEN (Bamako, Mali). Acta Lepr. (CH) N. S. N° 46/47, Jan-Jun. 1972.
40. Leiker, D. L. CHEMOTHERAPY OF LEPROSY.  
International Journal of Leprosy. Vol. 39 N° 2. (part. 2) April-June, 1971 (págs. 462-466).
41. INTERNATIONAL JOURNAL OF LEPROSY  
Vol. 41, N° 4 October-December 1973 (págs. 462-465) Tenth International Leprosy Congress.
42. John Martin, Henry H. Roenigk, Jr. M. D.; William Lynch, Fred R. Tingwald, RELAPSING POLYCHONDROITIS TREATED WITH DAPSONE. Cleveland, Archives of Dermatology. September 1976. Vol. 112 N° 9.
43. Reyes, Oscar. ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LA REACCION DE MITSUDA EN PACIENTE DE LEPRA LEPROMATOSA Y SU VALOR PRONOSTICO EN LOS CASOS BACTERIOLOGICAMENTE NEGATIVOS.  
Medicina Cutánea, Año III N° 2. Setiembre, 1968, págs. 135-,140.
44. Rees, R.J.W. rifampicin: the investigation of a bactericidal antileprosy drug. lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 121-124.
45. Pattyn, S. R., M. T. Rollier y R. Rollier; E. J. Saernes y P. Docky. A CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF CONTINUOUS AND INTERMITTENT RIFAMPICIN THERAPY DURING AN INITIAL THREE MONTHS PERIOD IN LEPROMATOUS LEPROSY: FINAL ANALYSIS. Lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 129-139.
46. D. V. A. Oromolla and C. J. S. Tonello. ANTIBIOTICS IN LEPROSY WITH SPECIAL REFERENCE TO RIFAMPICIN Lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 141-145.
47. RIFAMPICIN IN THE TREATMENT OF REACTION IN LEPROSY Lepr. Rev. (1976) 47. 75-76 March.
48. J. C. Gatti. COMBINED THERAPY IN LEPROSY. Lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 155-160.
49. E. Freerksen. PRELIMINARY EXPERIENCE WITH COMBINED THERAPY USING RIFAMPICINA AND ISOPRODIAN (L. 73 A). Lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 161-163.
50. J. Terencio de Las Aguas. TREATMENT OF LEPROSY WITH RIFAMPICINA AND ISOPRODIAN (L 73 A) Lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 165-168.
51. Soiji Innami, Oscar R. Leguizamón and Arnaldo E. Alvarenga. CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL EFFECTS OF RIFAMPICIN IN COMBINATION WITH L 73 A IN LEPROSY: OBSERVATION FOR SIX MONTHS. Lepr. Rev. (1975) 46 (Suppl.) 169-172.

52. M. Aschhoff. TREATMENT OF LEPROSY WITH RIFAMPICIN AND ISOPRODIAN IN 38 PATIENTS AT ST. THOMAS HOSPITAL GHETPUT, SOUTH INDIA. *Lepr. Rev.* (1975) 46 (Suppl.) 173-178.
53. G. Depasquale. RIFAMPICIN AND ISOPRODIAN IN COMBINATION IN THE TREATMENT OF LEPROSY.  
*Lepr. Rev.* (1975) 46 (Suppl.) 179-180.
54. M. Hanzah and A. Kosasih. PRELIMINARY EXPERIENCE WITH RIFAMPICIN AND ISOPRODIAN (L 73 A) COMBINATION IN LEPROMATOUS LEPROSY. *Lepr. Rev.* (1975) 46 (Suppl.) 181-187.
55. H. N. Krenzien. PRELIMINARY EXPERIENCE WITH RIFAMPICIN AND ISOPRODIAN IN COMBINATION IN LEPROSY TREATMENT *Lepr. Rev.* (1975) 46 (Suppl.) 189-198.
56. R. Rohde. REPORT OF COMBINED TREATMENT IN LEPROSY WITH RIFAMPICIN AND ISOPRODIAN CONDUCTED AT THE BISIDINO CENTER, ETHIOPIA. *Lepr. Rev.* (1975) 46 (Suppl.) 199-205.
57. Roland Chaussinand. LA LEPRE.  
Imprimerie Bussiere a Saint Amand (Cher), France 2-7, 1955
58. José Gómez Orbaneja y Antonio García Pérez. LEPROA Editorial Paz Montalvo. Madrid 1953.
59. R. G. Cochrane, T. F. Davey, LEPROSY IN THEORY AND PRACTICE Second edition. Baltimore, The Williams and Wilkins Company, 1964.
60. BOLETIN LEPROLOGICO  
Vol. N° 2, Septiembre, 1958, N° 2.
61. BOLETIN LEPROLOGICO  
Vol. N° 5, Marzo, 1961, N° 1.
62. MANUAL DE LEPROLOGIA  
Ministerio de Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Servicio Nacional de Lepra. Río de Janeiro, 1960.
63. LEPROSY REVIEW, Vol. XXXVI, N° 1, Enero, 1965.
64. INTERNATIONAL JOURNAL OF LEPROSY Vol. 35, N° 1, Enero-Marzo, 1967.
65. Barba Rubio, M. y Pérez Suárez. NIALAMIDEN THE TREATMENT OF LEPROUS REACTION International Symposium on Nialamide, Sociedade das Ciencias Médicas de Lisboa, No. 1214, 1959.
66. Tomás Bile. FULVISTATIN (GRISEOFULVINA) Y LEPROA  
*Boletín Dermatológico Sanitario*. Vol. 7, Marzo-Junio, 1963. Nos. 1 y 2.
67. Sheskin, J.: THALIDOMIDE IN THE TREATMENT OF LEPROA REACTION *J. Clin. Pharmacology and Therapeutics* (1965) 303-308.
68. Sheskin, J. INFLUENCIA DE LA TALIDOMIDA EN LA REACCION LEPROSA *Dermatología Venezolana*. Vol. IX, Nos. 3 y 4. 210-221.
69. Jacinto Convit. NOTA SOBRE LA TALIDOMIDA.  
*Boletín Dermatológico Sanitario*. Vol. 9, Enero-Diciembre, 1965, Nos. 1-4.
70. Jacinto Convit. J. M. Soto y Sheskin, J. THALIDOMIDE THERAPY IN LEPROA REACTION *Int. J. of Leprosy*, Vol. 35, N° 4 (part. 1), Oct-Dec., 1967.
71. L. Meyler, SIDE EFFECTS OF DRUGS *Excerpta Medica Foundation*. 1966.
72. J. H. S. Pettit. THE TREATMENT OF ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM WITH B 663. A CONTROLLED STUDY  
*International Journal of Leprosy*, 1967. 35, 1, 11-16.

73. Robert C. Hastings y John R. Trautman. B 663 IN LEPROMATOUS LEPROSY. EFFECT IN ERITHEMA NODOSUM LEPROSUM.  
Leprosy, Vol. XXXIX, N° 1, January, 1968.
74. N. Proenca. TRATAMENTO SINTOMATICO DA REACAO LEPTOTICA CON 0 SULFATO DE HIDROXICLO ROQUINA  
Revista Brasileira de Leprológia, 1965, 33, 14.
75. LEPROSY REVIEW.  
Vol. XXXIX, N° 1, January, 1968.
76. E. J. Schulz, G. Falkson. THE TREATMENT OF LEPROMATOUS LEPROSY AND ERITHEMA NODOSUM LEPROSUM WITH THE CITOSTATIC DRUGS, ANCYTE AND VERCYTE  
Leprosy Review. Vol. XXXVIII, N° 4, Oct. 1967.
77. J. Terencio de Las Aguas y F. Contreras Dueñas. PRIMEROS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LAS LEPROREACCIONES CON TALIDOMIDA Fontilles (España) 1968, Vol. VIII, N° 1 (1-12).
78. D. V. A. Opromolla, L. S. Lima y M. B. Marques. A TALIDOMIDA NOS SURTOS AGUDOS DA LEPRO  
Hospital Río de Janeiro, 1966, abril, 69, 4, 827-44.
79. R. J. Casort y Ye Kun Song. A TRIAL OF THALIDOMIDE IN PROGRESSIVE LEPRO REACTION  
Current Therapy Res. N. York, June 1966, 8, 6, 299-311.
80. CPT David Chernoff, MC, USA, and CPT K., Stephens Taylor, MC, USA, Camp Zama, Japan. HYDROXYCHLOROQUINE-INDUCED AGRANULOCYTOSIS Archives of Dermatology, Volume 97, N° 2, February, 1968.
81. J.A.M.A. Vol. 203, N° 3, January 15, 1968.
82. J.A.M.A. Vol. 202, N° 8, Nov. 20, 1967.
83. Miguel Ahumada Padilla, Luis Ramírez Rivera y Rodolfo Hernández Gelabert. LA 6-MERCAPTOPYRIMIDINA EN LA REACCION LEPROSA Medicina Cutánea, tomo III, N° 6, Mayo 1969, pág. 607-610.
84. Goodwin, C. S. ANTIPYRETIC AND ANTI-INFLAMATORY ACTION OF FLUFENAMIC ACID IN ACUTE REACTION OF LEPROMATOUS LEPROSY Lancet, 2, 1968, 855.
85. Jorge Flores Calle y Paúl Romero Cabrera. EFECTOS INDESEABLES DE LAS DROGAS ADMINISTRADAS DURANTE EL EMBARAZO  
Vol. XII, Nos. 1 y 2, 1970, págs. 109-142.
86. REVISTA VENEZOLANA DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL Vol. XXVI, N° 2, junio, 1961.
87. UNSTABLE HEMOGLOBINS AND THE SELECTIVE MEMOLYTIC ACTION OF SULFONAMIDES Arch. Int. Med. Vol. 137, octubre, 1977.
88. W. F. Kirchheimer and Eleanor E. Storrs. ATTEMPTS TO ESTABLISH THE ARMADILLO (DASYPUS NOVEMCINCTUS LINN. AS A MODEL FOR THE STUDY OF LEPROSY. 1. Report of Lepromatoid Leprosy in an Experimentally Infected Armadillo. International Journal of Leprosy, Vol. 39, N° 3, July-Sept. 1971.
89. Eleanor E. Storrs. THE NINE-BANDED ARMADILLO: A MODEL FOR LEPROSY AND OTHER BIOMEDICAL RESEARCH.  
International Journal of Leprosy, Vol. 39, N° 3, July-Sept. 1971.
90. Tulio Briceño Maaz. EL ARMADILLO (CACHICAMO) EN LA INVESTIGACION MEDICA. Gaceta Médica de Caracas, Año XLIII, Nos. 10-11-12, Octubre, Diciembre, 1975.
91. J. Convit y J. Jorgensen. UN METODO DE ABSORCION PARA LA REFINACION DEL ACEITE DE HYDROCARYUM WIGHTIANA PARA INYECCIONES INTRAMUSCULARES. LOS PRO-

- DUCTOS ABSORBIDOS. EL TEST DE KREIS Y EL VALOR DE VALENTA EN EL PRONOSTICO DE LA TOLERANCIA.  
Memorias de la 21 Conferencia Panamericana de la Lepra, Vol. III, pág. 2 a 12, 1947.
92. NATURE, 162, 622, 623, Oct. 16, 1948.
93. N. E. Morrizon and G. M. Marley. THE MODE OF ACTION OF CLOFAZIMINE DNA BINDING STUDIES.  
International Journal of Leprosy. Vol. 44, Nos. 1 y 2. January-June, 1976, pág. 133-134.
94. Meyler, L. and Herxheimer, A. SIDE EFFECTS OF DRUGS Excepta Médica Foundation (Vol. VII Amsterdam. 320-325, 1969.

**AGRADECIMIENTO**

**AL DOCTOR JACINTO CONVIT, GUIA Y ESTIMULO EN EL ESTUDIO DE LA LEPROA.**

**A LA SEÑORA YOLANDA M. DE LOPEZ, POR SU VALIOSA COLABORACION EN LA PREPARACION DEL TEXTO.**