

Reacciones adversas al tratamiento de la enfermedad de Hansen con poliquimioterapia. Estudio clínico y epidemiológico. Instituto de Biomedicina, Caracas. Periodo 2014-2015.

NATALIA SOUCRE¹, IDALINA MARTÍNEZ¹, LUCIBEL CRESPO², JOSÉ RAMON GUEVARA³, MARGARITA OLIVER⁴

Resumen:

La lepra es una enfermedad granulomatosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae* y *lepromatosis*, que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos. La OMS proporciona gratuitamente a los enfermos el tratamiento de poliquimioterapia el cual consta de: rifampicina y dapsona que constituyen el esquema paucibacilar, al cual se le adiciona la clofazimina en pacientes multibacilares. Existen pocos estudios en la literatura acerca de los efectos adversos a esta poliquimioterapia. OBJETIVO: Determinar las reacciones adversas a la poliquimioterapia para enfermedad de Hansen en la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina, en el período entre agosto 2014 y agosto 2015. MATERIALES Y MÉTODOS: se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo, descriptivo, de revisión de historias médicas. Se investigaron efectos adversos a la poliquimioterapia clásica. RESULTADOS: del total de 121 pacientes, 29 presentaron efectos adversos (23.9%) predominando en el sexo femenino. El grupo etario más afectado fueron los adultos entre 14 y 35 años (33%), la forma clínica más frecuente fue el Hansen BB (44.44%) seguido del BL (40.91%). Los principales efectos adversos evidenciados fueron: anemia, cefalea y trastorno hepático, siendo el más frecuente la anemia con un 11% y el agente responsable de esta, la dapsona en un 100% de los casos. CONCLUSION: Los eventos adversos a la poliquimioterapia fueron encontrados en mayor porcentaje a los reportados por la OMS, siendo frecuentemente subdiagnosticados durante el tratamiento de la enfermedad de Hansen.

Palabras clave: enfermedad de Hansen, poliquimioterapia, dapsona, reacción adversa, anemia.

Adverse polychemotherapy reactions in patients with Hansen's disease. Epidemiological and clinical study. Caracas, "Instituto de Biomedicina". Period 2014-2015.

Summary:

Leprosy is a chronic granulomatous disease caused by *Mycobacterium leprae* and *lepromatosis* that affects mainly the skin and peripheral nerves. WHO provides free of charge to all patients treatment of multidrug therapy which consists of the following drugs: dapsone and rifampicin

1. Dermatólogo egresada del postgrado de Dermatología y Sifilografía del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas, Universidad Central de Venezuela.
2. Jefe de Sección de consulta de Hansen del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas.
3. Médico epidemiólogo. Coordinador del programa de Lepra y Leishmaniasis del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas.
4. Dermatólogo. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital Vargas de Caracas. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Profesor instructor Universidad Central de Venezuela.

Autor de correspondencia:
Natalia Soucre:
natalia.soucre.u27@gmail.com

constituting the paucibacillary scheme, to which is added clofazimine in multibacillary patients. There are few studies in the literature on the adverse effects of this combination chemotherapy. **OBJECTIVE:** To determine the adverse reactions to polychemotherapy in Hansen's disease among patients attending the dermatology clinic center, Institute of Biomedicine, from August 2014 to August 2015. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, descriptive, epidemiological study reviewing medical records. In them, classic polychemotherapy adverse effects were investigated. **RESULTS:** A total of 121 patients, 29 had adverse effects (23.9%) predominantly female, the age group most affected were adults between 14 and 35 years (33%), most common clinical form was the Hansen BB (44.44%) followed by BL (40.91%). Main adverse effects evidenced were anemia, headache and liver disorder, the most frequent was anemia with 11% and the agent responsible of this dapsona 100% of cases. **CONCLUSION:** polychemotherapy adverse events were found in a higher percentage than those reported by WHO, constituting these, often undiagnosed events during the treatment of Hansen's disease.

Key words: Hansen's disease, polychemotherapy, dapsona, adverse reactions, anemia.

Introducción

La enfermedad de Hansen es una enfermedad infecciosa milenaria que a lo largo de la historia condenó a los pacientes al aislamiento de la familia y comunidad¹. Dicho concepto se modificó con el descubrimiento del agente causal de la enfermedad, hecho que abrió campo a la era de la terapia antimicrobiana¹⁻⁴.

En el pasado, el tratamiento de la lepra era distinto. El primer avance importante se realizó en los años cuarenta con la obtención de la dapsona, medicamento que detuvo la enfermedad. No obstante, la larga duración del tratamiento de años o incluso durante toda la vida dificultaba su cumplimiento. En los años sesenta, el *M. leprae* empezó a manifestar resistencia a la dapsona, el único medicamento antileproso utilizado en el tratamiento. A principios de los años sesenta se descubrieron la rifampicina y la clofazimina, los otros dos componentes del tratamiento multimedicamentoso o poliquimioterapia antihanseniana actual¹⁻⁴.

En 1981, un grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el uso de la poliquimioterapia a base de dapsona (DDS), rifampicina y clofazimina, asociación que elimina el bacilo y logra la curación de la enfermedad⁵. Desde 1995, la OMS proporciona el tratamiento multimedicamentoso gratuitamente a todos los enfermos leproso del mundo¹.

En la actualidad existen dos esquemas a administrar: el paucibacilar que combina la rifampicina (en dosis de 600 mg al mes en adultos y 10 mg/kg de rifampicina mes en niños) y

dapsona (100 mg/día en adultos y 50 mg/día en niños o (1-2 mg/kg/día). Este esquema se administra por 6 meses en pacientes sin evidencia bacteriológica de bacilos, con menos de 5 lesiones y menos de 2 troncos nerviosos comprometidos. El otro esquema es el multibacilar que se administra a pacientes con presencia bacteriológica de bacilos, más de 5 lesiones clínicas de Enfermedad de Hansen o más de 2 troncos nerviosos comprometidos. En este esquema se adiciona la clofazimina como bacteriostático y antireaccional en dosis de 300 mg el primer día en adultos y 150 mg en niños y luego 50 mg/día en adultos y 50 mg interdiario en niños administrado por un periodo de 1 año⁵.

Según la OMS una reacción adversa a cualquier medicamento es aquella reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas⁶.

Los principales efectos adversos a medicamentos que conforman la poliquimioterapia clásica en lepra reportados en la farmacología son los siguientes:

Dapsona: anemias hemolíticas leves, generalmente en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa, toxidermias, fotosensibilidad, eritema nodoso, eritema multiforme, metahemoglobinemia, agranulocitosis, anemia aplásica, hepatitis, ictericia, Síndrome DDS (mononucleosis infecciosa ≈ fenómeno de hipersensibilidad), alteraciones neurológicas (insomnio, neuropatía periférica, cefaleas) y alteraciones gastrointestinales (náusea, vómitos)⁷.

Clofazimina: pigmentación reversible pardo oscura, cambio de coloración de fluidos, estado ictiosiforme en extremidades, síndrome de malabsorción (náusea, vómito, diarrea), prurito, rash, anorexia, ardor, escozor ocular, erupción acneiforme, eosinofilia, fiebre, hiperglicemia y retinopatía por cristales.

Rifampicina: malestar general "estado gripal", conjuntivitis, escalofríos, cefalea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, coagulación intravascular diseminada, alteraciones gastrointestinales (anorexia, pancreatitis, colitis pseudomembranosa), flushing, rash, ataxia, cambios de conducta, reacción tipo penfigoide, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, debilidad muscular, mialgias, entre otros⁷.

El objetivo de esta investigación fue determinar las reacciones adversas más frecuentes a la poliquimioterapia (PQT) indicada para enfermedad de Hansen en la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit", Hospital Vargas de Caracas, en el período entre agosto de 2014 y agosto del 2015.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo, descriptivo, de revisión de historias médicas.

Población y muestra: en este estudio los casos correspondieron a 121 pacientes mayores de 5 años con diagnóstico de enfermedad de Hansen que acudieron a la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina "Dr Jacinto Convit", en el período entre agosto de 2014 y agosto del

2015.

Con la finalidad de minimizar los sesgos se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 5 años con diagnóstico clínico e histopatológico de enfermedad de Hansen que estaban recibiendo tratamiento, sin criterios de exclusión.

Posteriormente se procedió a la revisión cuidadosa de las historias clínicas empleando un instrumento para la recolección de las variables del problema en estudio: edad, sexo, forma clínica; tipo de tratamiento utilizado: paucibacilar, multibacilar, drogas suministradas (dapsona, rifampicina, clofazimina); paraclínicos: hemoglobina basal, hemoglobina control, transaminasas, creatinina; estudio histopatológico; efectos adversos: cefalea, mareos. En la consulta de Hansen, para dicha fecha se realizaban de manera rutinaria determinaciones de hemoglobina, transaminasas y creatinina basal, y luego mensual durante el tratamiento, por lo cual se pudieron obtener las curvas de dichos valores y evidenciar la aparición de anemia y trastornos hepáticos o renales asociada al tratamiento.

Se consideró anemia como menos de 10 mg/dl de hemoglobina posterior al inicio del tratamiento, elevación de transaminasas como, elevación más de 2 veces el valor basal y cefalea como cuadro persistente más de una semana sin otra causa conocida.

No se tomó como efecto adverso, la coloración parduzca de piel y mucosas y el estado ictiosiforme de extremidades ya que este efecto fue visto en un 100% de los pacientes que usaban clofazimina.

En la metodología determinamos la presencia de efectos adversos siguiendo el algoritmo de Naranjo (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de Naranjo

	SI	NO	NO SE	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: Naranjo C, Busto U, Sellers E et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30:239-45.

Puntuación: reacción Definida: 9 o más puntos. Probable: 5 a 8 puntos. Posible: 1 a 4 puntos. Dudosa: 0 o inferior.

Se consideró la reacción atribuible al medicamento si sumaba un valor en el algoritmo mayor a 9 puntos. Además, para considerar el efecto atribuible a una droga no debían existir otros medicamentos involucrados en la reacción y debió existir mejoría de los síntomas tras la suspensión del medicamento.

Análisis estadístico: Los datos se recolectaron y tabularon en formato Excel 2011, versión para Windows 7 en español y posteriormente se expresaron en número-porcentaje y fueron presentados en tablas y gráficos.

Resultados

Se evaluaron 121 historias correspondientes a pacientes con enfermedad de Hansen en tratamiento.

Los efectos adversos atribuibles a los medicamentos de la poliquimioterapia fueron la anemia (11%), trastornos hepáticos (9%) y cefalea (2%) (Tablas 1, 2 y 3). Dichos efectos fueron más frecuentes en el sexo femenino (29% de las mujeres presentaron efectos adversos vs 20% de los hombres) (Tabla 4). El grupo etario más afectado fue entre los 14-35 años de edad (33%), seguido por el grupo entre los 35 y 70 años con un (21%). (Tabla 5). El 100% de los efectos adversos a la poliquimioterapia fueron atribuibles a la dapsona. (Tabla 6). Las formas clínicas más afectadas correspondieron a la Borderline borderline (BB) 44.44% y Borderline Lepromatosa (BL) 40.91%. (Figura 2).

Tabla 1: Aparición de anemia en pacientes en tratamiento con poliquimioterapia entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Caracas, Venezuela.

Anemia	Número	%
Si	13	11
No	108	89

Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Tabla 2: Desarrollo de cefalea en pacientes en tratamiento con poliquimioterapia entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Caracas, Venezuela.

Presencia de cefalea	Número	%
Si	5	4
No	116	96

Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Tabla 3: Aparición de trastornos hepáticos en pacientes en tratamiento con poliquimioterapia entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Caracas, Venezuela.

Trastornos hepáticos	Número	%
Si	11	9
No	110	91

Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Tabla 4: Total de pacientes en tratamiento con poliquimioterapia por Enfermedad de Hansen y frecuencia de efectos adversos por género, entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Sexo	Número de pacientes	%	Número de efectos adversos	%
Femenino	52	43	15	29
Masculino	69	57	14	20
Total	121	100	29	23,9

Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Tabla 5: Total de pacientes en tratamiento con poliquimioterapia por Enfermedad de Hansen y efectos adversos (EA) por grupo etario, entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Grupo etario	Número	Número de EA	%
<14a	7	0	0
14 a 35a	46	15	33
35 a 70a	63	13	21
>70a	5	1	20
Total	121	29	23,9

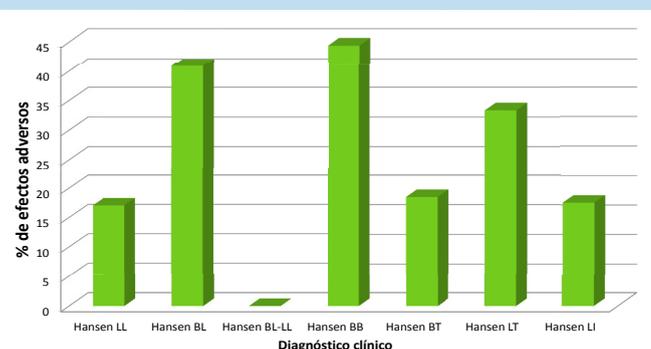
Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Tabla 6: Efectos adversos atribuibles por medicamento, utilizando el algoritmo de Naranjo, entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Tratamiento	Número	%
Rifampicina	0	0
Clofazimina	0	0
Dapsona	29	100

Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Figura 2: Total de pacientes en tratamiento con poliquimioterapia por Enfermedad de Hansen y efectos adversos (EA) según la forma clínica, entre agosto 2014 y agosto 2015. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"



Fuente: Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit"

Todos los efectos secundarios revirtieron tras el uso de vitamina C, ácido fólico y omisión de la dapsona.

Discusión

La enfermedad de Hansen es una infección granulomatosa crónica, cuyo tratamiento comprende la combinación de fármacos bacteriostáticos como la dapsona y clofazimina y bactericidas como la rifampicina^{6,7}. La OMS reporta bajos porcentajes de eventos adversos (menores al 10%)^{8,9}. En revisiones internacionales se encontraron una tasa de eventos adversos que requirieron cambio de poliquimioterapia (PQT) variable. Dupnik et al¹⁰, reportaron un porcentaje de efectos adversos del 14.9%, Goulart et al¹¹, del 37.9% y la reportada por Deps et al¹², que fue del 24%, siendo la encontrada en nuestro estudio del 29%. Los efectos adversos fueron atribuibles en la mayoría de los casos a la dapsona, más que a los otros medicamentos. La literatura reporta 27% de los efectos atribuibles a rifampicina¹². En nuestro estudio todos los eventos adversos se atribuyeron a la dapsona y desaparecieron tras retirar dicho medicamento.

Dupnik et al¹⁰, reportó que el 81% de la intolerancia a la medicación se produjo en los primeros 3 meses de iniciación de la PQT, lo cual también coincide con nuestro estudio y sugiere que una estrecha vigilancia es más importante en los primeros meses de tratamiento. Dentro de estos meses puede haber un descenso de la hemoglobina de 1 a 3g con disminución de los glóbulos rojos del 10-30%. Después de 6 meses, puede haber elevación de la creatinina y bilirrubina debido probablemente a atrofia muscular más que a un verdadero daño renal. En nuestro estudio no se evidenció elevación de la creatinina en los pacientes bajo tratamiento. Puede haber más de un efecto secundario en un 40% de los casos¹¹. En nuestro estudio solo 2 pacientes manifestaban más de un efecto adverso de manera simultánea (anemia y cefalea).

Dupnik et al¹⁰, observó más eventos adversos en las personas en el régimen de PQT paucibacilar, lo cual es sorprendente, ya que este régimen de tratamiento contiene menos medicación y se da en un período más corto de tiempo. En nuestro estudio observamos mayor frecuencia de efectos

adversos en pacientes borderline con poliquimioterapia multibacilar que en pacientes lepromatosos lo cual nos sugiere que estos efectos adversos no están relacionados directamente con la carga bacilar sino con la respuesta inmune del individuo. Se ven mayores efectos adversos en las formas borderline y no limítrofes, ya que la respuesta inmune es muy estable en los polos y en el intermedio muy inestable.

Goulart et al¹¹, reportaron un porcentaje ligeramente mayor de la anemia hemolítica relacionada con dapsona en mujeres (9.4%) en comparación con los hombres (7.3%). En nuestro trabajo hemos observado que la aparición de anemia era mayor en las mujeres (77%) que en los hombres (23%).

Pudimos observar que los efectos adversos en general son más frecuentes en mujeres (29%) que en los hombres (20%), lo que llama la atención debido a que la forma multibacilar es más frecuente en el sexo masculino que en el sexo femenino, por lo que hay factores propios del género que influyen en el desarrollo de los efectos adversos, los cuales se piensan que puedan ser hormonales. Dupnik et al¹⁰, sugiere que la asociación de la anemia secundaria a medicamentos antihansenianos, con el sexo femenino, en pacientes menores de 42 años de edad puede ser un reflejo de la pérdida de sangre durante la menstruación.

Para Dupnik et al¹⁰, después de la anemia, el efecto secundario más frecuente registrado como una razón para el cambio en PQT era la cefalea en 4.2% de las personas tratadas. Para este estudio, fueron los trastornos hepáticos con un (9%) seguido por la cefalea (4%). La cefalea puede ser un evento secundario atribuible a la dapsona, pero también puede ser reflejo de un cuadro leve de metahemoglobinemia subclínica¹³. La limitante de esta investigación es que no se pudieron medir los valores de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa (G6PD), LDH y reticulocitos, previo al inicio de dapsona y posterior a ello, por escasos reactivos, tampoco se pudieron medir los niveles de saturación de oxígeno en sangre arterial y capilaroscopia para determinar metahemoglobinemia. Algunos autores atribuyen la cefalea a cuadros leves de metahemoglobinemia, que solo puede ser determinada por dichos estudios, ya que cuando se evidencia clínicamente cianosis de manera significativa, ya se

trata de una metahemoglobinemia severa.

En un estudio realizado en la India¹⁴, el 20% de los pacientes manifestaban insomnio, cefalea y vértigo. En nuestra población de estudio, la cefalea, a pesar de ser frecuente, no fue una razón para dejar la poliquimioterapia.

La asociación de la dapsona con la anemia ha sido bien documentada. La anemia se puede desarrollar durante el tratamiento con dapsona, incluso en personas sin deficiencia de G6PD y con fenotipo de acetilación normal. Es por ello que, en nuestro estudio, similar a los reportes de Brazil¹⁵, la anemia fue la reacción adversa más frecuente, que ameritó la suspensión del DDS del tratamiento con mejoría paraclínica posterior.

Conclusión

En la era de la multiterapia existen combinaciones de drogas bacteriostáticas y bactericidas que ayudan al tratamiento de la enfermedad de Hansen en el mundo.

Los efectos secundarios a los medicamentos son eventos sub-diagnosticados, más frecuentes que lo reportado por la OMS y poco estudiados.

A pesar de ser eventos comunes, en pocos casos ameritan la suspensión de la terapia. La importancia de presente trabajo radica en recordar que la lepra es una enfermedad vigente en Venezuela, por lo que conocer los efectos adversos a la terapia es vital para su manejo.

Recomendaciones

Estos resultados tienen implicaciones operativas para el monitoreo de la intolerancia de drogas durante la terapia para la lepra, por lo que recomendamos de manera rutinaria el monitoreo de la hemoglobina y pruebas hepáticas, con énfasis en los primeros 3 meses del tratamiento antihanseniano ●

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del personal de la División Central de Hansen, inspectores y enfermeras que colaboraron con la búsqueda de las historias en este trabajo.

Referencias

1. Terencio de las Aguas J. Historia de la terapéutica de la lepra. *Leprología* 2001; 4: 117-124.
2. Reyes O. *Lepra y afecciones relacionadas*. Primera edición. Caracas: Editorial Creser; 2013. 386.
3. Wolff K, Goldsmith L, Katz S et al. Lepra. En: Rea T, Modlin R. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.1786-1796.
4. Eichelmann K, González S, Salas A, et al. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(7):554-63.
5. World Health Organization. WHO recommended MDT regimens. 2012. Disponible en: (<http://www.who.int/lep/mdt/regimens/en/index.html#>) 08,12,2015.
6. Smith C, Aerts A, Saunderson P, et al. Multidrug therapy for leprosy: a game changer on the path to elimination. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9): e293-e297.
7. Guevara JR, Ortega-Moreno ME, Rodríguez F, et al. Actualización epidemiológica de la lepra en Venezuela. Período 2006-2016. *Dermat Venez*. 2017;55(1): 21-25.)
8. WHO. *Chronicle*.1973;27:476-480.
9. Organización Mundial de la Salud. *Guía para la eliminación de la lepra como problema de salud pública*. Ginebra. 1995.10-11.
10. Dupnik K, Cardoso F, De Macêdo A, et al. Intolerance to leprosy multidrug therapy: more common in women. *Lepr Rev*. 2013;84(3): 209-18.
11. Goulart I, Arbex G, Carneiro M, et al. Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients: a five-year survey at a Health Center of the Federal University of Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35(5): 453-60.
12. Daps PD, Nasser S, Guerra P, et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev*. 2007; 78(3): 216-22.
13. Cruz R, Bühner-Sékula S, Penna M, et al. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(6): 761-73.
14. Kannan G, Vasantha J, Rani NV, et al. Drug usage evaluation of dapsona. *Indian J Pharm Sci*. 2009; 71(4): 456-60.
15. Gonçalves HDS, Pontes M, Bühner-Sékula S, et al. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients: the correlation between clinical disease types and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:74-8.