

TERAPIA ANTIHANSENIANA

Dra. Fanny de Arveláez.*

El tratamiento de la enfermedad de Hansen puede dividirse en dos períodos. La era pre-sulfónica, en la cual se utilizaba el *aceite* de Chalmougra, y la era sulfónica a partir de 1941 se comenzó a utilizar la Sulfona en el tratamiento contra la Lepra, publicándose los primeros resultados positivos en 1943. El descubrimiento de que un conjugado de la Dapsona (Promin) que se utilizaba por vía IV, era efectivo contra el *M. Leprae*, abrió las puertas a una nueva era en el tratamiento de la lepra. Los leprólogos de todo el mundo podían utilizar quimioterapia específica para curar o frenar la evolución de la enfermedad, volver no infecciosos a los pacientes y eliminar la necesidad de la segregación de por vida de los leprosos de la población general.

Es ampliamente conocido, sin embargo, que la quimioterapia por sí sola no ha logrado, a pesar de tratamientos muy efectivos, eliminar enfermedades como la tuberculosis, sífilis y paludismo. Desde la fecha de su descubrimiento hasta hoy, la sulfona y otras terapias asociadas y muy efectivas tampoco han logrado suprimir la lepra como problema mundial. El tratamiento de la lepra es un problema complejo que comprende quimioterapia, ayuda psicológica, a fin de eliminar prejuicios tanto en el paciente como en su entorno, la prevención de incapacidades en miembros anestésicos y lograr que el paciente pueda continuar su vida normal, tanto familiar como laboral y social. Después de establecidas las deformidades, una parte importante del tratamiento es la rehabilitación, tanto clínica como quirúrgica de

estas deformidades. La cirugía plástica reconstructiva es de gran valor en la corrección de las deformidades faciales en los pacientes de lepra y, de esta manera pueden ser aceptados en la sociedad.

LA LEPRA ES CURABLE

Actualmente disponemos de tres drogas de primera línea:

Sulfonas
Clofazimina
Rifampicina

Sulfotas

Es todavía el principal medicamento en el control de esta enfermedad, ninguno de los medicamentos que se han incorporado posteriormente han demostrado mayor efectividad.

La sulfona base o madre DDS (diaminodifenil-sulfona) fue utilizada en 1908 por From y Wittmann y su actividad antibacteriana fue confirmada en 1937. Es un derivado del ácido Sulfúrico.

Mecanismo de acción: Es similar a la sulfanilamida, actúa por un mecanismo de competencia, metabólica con el PABA de la bacteria, sustituye al PABA e interfiere de este modo en la síntesis de ácido fólico, interfiriendo de esta manera en la síntesis de ácidos nucleicos provoca una inhibición del crecimiento y multiplicación de la célula o bacteria y actúa por consiguiente como bacteriostático.

Absorción, distribución y eliminación

Absorción y Distribución: Se absorbe en el intestino delgado en un 90% de allí pasa a la circulación y se distribuye en los tejidos, permaneciendo un mayor tiempo en la piel, músculo e hígado; en éste sufre un proceso de acetilación).

Eliminación: Excreción renal en un 70-80%. *Vida promedio:* 28 horas.

Vía de administración: Oral e Intramuscular.

Presentación: Sulfona oral: DDS (comprimido de 10-50-100 mgrs.).

Dosificación: 1,2 mgs x kg p.c x dosis x día, dosis promedio 50-100 mgs. x día.

Sulfona inyectable: DADDs o Hansolar (ampollas de 150 mgs. de sulfona x cc de solución oleosa).

Dosis recomendada por organismos internacionales: 1,5 cc cada 75 días o sea 225 mgs.

En Venezuela se usaban 3 cc IM x mes o sea 450 mgs mensuales.

Niveles sanguíneos: con una dosis de 100 mgs/día, se obtiene una sulfonemia de 0,03 - 0,05 mcg, la cual es una concentración mayor que la concentración inhibitoria mínima (C.I.M.) (0,003 mcg/ml).

Efectos tóxicos o adversos: 1. Efectos hematológicos:

Toxicidad sobre los glóbulos rojos

a) Cuerpo de Heinz

b) Anemia hemolítica por deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenada (G-6PD).

* Médico Adjunto al Servicio de Dermatología Sanitaria. Instituto de Biomedicina.

c) Metahemoglobinemia

Toxicidad sobre los glóbulos blancos:

- a) Leucopenia
- b) Agranulocitosis
- c) Imagen de pseudo-leucemia (Síndrome parecido a Mononucleosis infecciosa).

2. *Manifestaciones cutáneas:*

Dermatitis x DDS

Eritema fijo medicamentoso Manchas hiperpigmentadas Erupción

Morbiliforme

Urticaria

Necrosis tóxica epidérmica Foto -

Toxicidad

Lupus eritematoso inducido

3. *Manifestaciones gastrointestinales:*

Anorexia Cólicos

Náuseas Vómitos Hepatitis

Ictericia colestática

4. *Manifestaciones neurológicas:*

Psicosis Neuropatía

Cefalea Tinnitus Sordera

Visión borrosa

Insomnio

5. *Fenómenos Reaccionales:*

Representan el 30% de las reacciones adversas en Hansen. ENL y EPL desencadenados por terapia sulfónica.

Cuerpos de Heinz:

Son estructuras intracorporales que probablemente representan una globina desnaturalizada y derivada de la hemoglobina en el curso de una reacción con una sustancia tóxica. Tienen el aspecto de cuerpos refractarios de forma irregular que se encuentran en la periferia de los glóbulos rojos o cerca de ellos y a veces se

pegan a la superficie externa de los mismos, el tamaño es variable desde partículas diminutas hasta + de 3 micras. Pueden haber varios cuerpos en el mismo glóbulo rojo (los de mayor tamaño suelen ser únicos), se tiñen con violeta de metilo.

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa: 10-14% de los negros de E.U.A. y un porcentaje variable de individuos de otras razas: orientales con ancestros caucásicos, mediterráneos, judíos iraqueses, pueden desarrollar un episodio abrupto de hemólisis caracterizado por: orinas oscuras, anemia acentuada, ictericia y reticulocitosis cuando se le administran sustancias químicas oxidantes. Si a estos individuos con deficiencia de G6PD, no se le dan compuestos que puedan provocar hemólisis, esta anomalía no tiene efecto nocivo en el individuo o en la vida media de las eritrocitos, en ausencia del agente químico nocivo.

Metahemoglobinemia:

El hierro de la molécula de hemoglobina se encuentra reducida; es decir, en estado ferroso unido o no al O₂ o al CO₂.

Cuando la hemoglobina reducida es oxidada, el hierro pasa a un estado férrico y se forma metahemoglobina. La metahemoglobina se encuentra en equilibrio con la hemoglobina reducida. De manera normal, alrededor del 90% de la hemoglobina se encuentra en forma reducida y sólo el 10% oxidada. Debido a la incapacidad de la hemoglobina al unirse al O₂ o al CO₂, los eritrocitos poseen un mecanismo para mantener la hemoglobina reducida en las cantidades requeridas. En caso de no mantenerse este equilibrio se produce la metahemoglobinemia.

El síndrome de metahemoglobinemia es un cuadro causado por sustancias oxidantes como nitratos, nitritos, sulfas (Dapsona) derivados de la pirazolona (Antipirina y Dipirona), anilina (Tintes para telas y zapatos y sus derivados, Paracetamol y fenacetinas, Fenazopiridina), Cloroquina, Primaquina, cloratos.

El mecanismo de acción obedece a la oxidación de la Hemoglobina a través de la conversión de hierro ferroso directo a férrico trivalente. En estas condiciones no es posible el transporte de oxígeno, apareciendo la cianosis, cuando la concentración de metahemoglobina está por encima del 15%.

Manifestaciones clínicas: Náuseas, cefalea, vómitos, vértigos, agitación, palidez intensa, cianosis azul grisácea, disnea y precordialgias; posteriormente: coma, convulsiones y muerte.

En forma tardía se puede presentar daño renal por efecto tóxico súbito en una persona previamente sana con ausencia de antecedentes cardíacos o pulmonares que expliquen la cianosis; casi siempre es posible encontrar el contacto con una sustancia oxidante. Dicha cianosis se caracteriza porque no mejora con la administración de oxígeno; desde el punto de vista de laboratorio es subjetiva la presencia de sangre achocolatada, lo cual es más evidente si se coloca una gota de sangre en un papel de filtro al lado de una muestra control, y determinar el porcentaje de metahemoglobina en sangre.

Tratamiento:

Oxigenoterapia

—Azul de metileno: IV lento (en cinco minutos) 1-2 mg x kg peso x dosis, distribuidos a partes iguales en solución fisiológica.

Disponemos de ampollas de 5 cc al 1%. Cada ampolla tiene 50 mg (Instituto de Biomedicina).

Esta dosis se puede repetir 1 hora después si no hay respuesta adecuada o se dan 2 mg x kg. No debe darse más de 7 mg x Kg peso.

Efectos tóxicos:

El azul de metileno por medio de la enzima reductora de Metahemoglobina dependiente de NADPH se convierte en azul de Leucometileno que es la forma reductora de la Metahemoglobina.

En casos severos que no ceden a dos dosis de antídoto se indica Exanguinotransfusión.

En paciente menos graves: Vitamina C, IV (1-3 gr diarios)

La vitamina C, actúa convirtiendo la Metahemoglobina en Hemoglobina. Además debe hacerse monitoreos de la función renal.

Nota: Así como dijimos que con las dosis habituales los efectos tóxicos son raros, hay que tomar en cuenta que no se pue-

den indicar sulfas de otras naturalezas (por ejemplo, para infecciones urinarias) ya que esto determinarla una sulfonemia importante, con los consiguientes fenómenos tóxicos ya nombrados.

Resistencia a la sulfona:

Se debe sospechar resistencia del *Mycobacterium leprae* (ML) a la Dapsona cuando el paciente no mejora o empeora su cuadro clínico de lepra, durante el tratamiento supervisado con el medicamento. La resistencia a la Dapsona se puede confirmar inoculando a ratones con ML tomado del paciente y tratando después al ratón con Dapsona, con el fin de determinar si el medicamento puede impedir la multiplicación de gérmenes.

Resistencia secundaria:

Ocurre en pacientes L.L.-B.L. a los que se les administra DDS en forma irregular o con bajas dosis (aunque también aparece en pacientes con tratamiento regular pero menos frecuente). Puede ser producido por los siguientes mecanismos:

1. Aumento de la capacidad para destruir o inactivas la droga.
2. Alteración metabólica para la síntesis o degradación de un metabolito esencial.
3. Aumento en la producción de un metabolito esencial antagonista de la droga. Esta resistencia es irreversible y persistente.

Resistencia *primaria*: Cuando los pacientes LL o BI tienen una resistencia secundaria a la Dapsona, infectan a sus contactos con ML resistente a la Dapsona; cuando aparezca la enfermedad en estos contactos sufrirán resistencia primaria.

Comentarios:

Como ya dijimos, a la dosis de 100 mg/d, se obtiene una concentración sérica máxima unas 15 veces más sobre la C.I.M., un margen terapéutico tan amplio es bastante seguro; este hecho tiene gran importancia, ya que concentraciones tan elevadas inhibirían la multiplicación de mutantes de *M. Leprae*, la resistencia a la Dapsona de grado bajo o incluso moderado. Por lo tanto, desde el comienzo se de-

be indicar la dosis máxima del producto, la cual no se reducirá en el curso de las reacciones leprosas.

Clofazimina (Lamprén)

Es un medicamento sintetizado por Barry, Belton, Sullivan y Tworneyen en 1959. Los primeros trabajos publicados sobre el uso de este medicamento en lepra fueron en 1962 por Browne y Hogerzeil, quienes dieron a conocer la eficacia del Lamprén para el tratamiento de enfermos de lepra en Nigeria.

No solamente es un medicamento específico, sino también controla los fenómenos reaccionales del paciente, siendo también útil en los casos de resistencia a la Dapsona. Hasta el presente, Lamprén es el único medicamento de primera línea contra la lepra que posee efecto antiinflamatorio sin que se hayan dado a conocer la existencia de bacilos de Hansen con resistencia al Lamprén.

Composición química:

Es un colorante químico, parecido al azul de metileno del grupo de los compuestos fenacínicos. Esta sustancia está constituida por un polvo de color rojo y se presenta en forma de cápsulas de gelatina coma suspensión oleosa, sérica, que contiene 100 mgs. de clofazimina micronizada en suspensión de base oleosa.

Este producto debe protegerse de la humedad y del calor. La duración activa es de cinco años. Su cubierta está constituida por una cápsula de gelatina cuya sensibilidad a la humedad es conocida. El envase debe ser bien cerrado en cuanto se use. Las cápsulas se adhieren entre sí en ocasiones, pero pueden emplearse sin inconvenientes.

Absorción: 70%

*Concentración sérica
en los pacientes de lepra:*

Dosis Oral	Concentración media en el suero
100 mgs tres veces por semana	0,5 p.g/ml
100 mgs diarios	0,7 µg/ml
300 mgs diarios	1,0 µg/ml
400 mgs diarios	1,4 µg/ml

Distribución en los Tejidos:

Lamprén, es sumamente lipófilo y tiende a depositarse predominantemente en el tejido graso y en las células del sistema retículo-endotelial. Es ingerido por los macrófagos de todo el cuerpo. En tres autopsias de leprosos se encontró clofazimina, principalmente en: los ganglios linfáticos del mesenterio, glándulas suprarrenales, tejido graso subcutáneo, hígado, bilis y vesícula biliar, bazo, intestino delgado músculos, huesos y piel. En estos enfermos que habían recibido Lamprén en dosis variables hasta 300 mgs x día por espacio de 35-243 días, la concentración cerebral fue de cero.

Excreción

El mecanismo exacto de la metabolización de la clofazimina en el organismo no se conoce hasta ahora completamente. La sustancia tiene tendencia a permanecer por largo tiempo en los tejidos humanos y es eliminada muy lentamente del cuerpo. Su vida media tras la administración oral se eleva en el hombre hasta 70 días. La excreción urinaria de la clofazimina en los enfermos lepromatosos es insignificante representando un 0,1% de la dosis en 24 horas; la eliminación fecal varía considerablemente llegando en algunos casos a un 35%; una parte de la clofazimina que se recobra en las heces depende más de la excreción por la vía biliar que a la falta de absorción intestinal; una pequeña porción es eliminada por la grasa y la transpiración.

Mecanismo de acción:

Existen evidencias que la clofazimina se une a la base guanina del ADN bacteria-no, ocasionando una modificación molecular en el crecimiento de la bacteria; además estabiliza la membrana lisosomal evitando la liberación de enzimas y el daño tisular; por otra parte, inhibe la fagocitosis, de esta manera tiene también su efecto antiinflamatorio. Es activa en los casos de sulfono-resistencia y no hay resistencia cruzada entre las dos drogas.

Por su acción antiflogística tiene efecto beneficioso en la reacción leprosa; controlada ésta, el paciente puede hacerse más tolerante a la sulfona; su efecto anti-bacteriano es similar a las sulfonamidas; a los 3 meses de tratamiento, hay gran dismi-

nución de los índices bacteriológicos. Las sulfonas comienzan a actuar inmediatamente mientras que la clofazimina requiere un período de latencia de unos 50 días; a los 6-8 meses hay mejoría clínica tanto al usar sulfonas como clofazimina.

Dosis:

- 100 mg 3 veces x semana
- 100 mg diariamente
- Intervalos quincenales con lo que es más fácil vigilar el tratamiento (600 mg cada 15 días).

Indicaciones:

Lamprén® está indicado: como integrante de la terapia en enfermos de Hansen, para la prevención o el tratamiento de la resistencia secundaria a la Dapsona en la lepromatosa y borderline, así como para la terapéutica del eritema nudoso leproso (ENL) y las reacciones de reversión.

1. Para prevenir resistencia secundaria a la Dapsona, el Lamprén® debe administrarse en combinación con Dapsona a dosis completa.
2. Para el tratamiento de la resistencia ya establecida, el Lamprén® se prescribirá en combinación con Rifampicina.
3. Lamprén® previene la aparición de ENL en enfermos lepromatosos con tendencia reaccional, y especialmente en personas del sexo femenino o en edad fértil, en las que la talidomida está contraindicada.

4. Para tratar reacción de reversión de la lepra borderline, en la cual la talidomida es inefectiva y cuando los corticosteroides no estén indicados.

En los casos de ENL los fármacos de elección son: talidomida, corticosteroides y el Lamprén®. La talidomida es teratogénica, los corticosteroides controlan con rapidez el ENL, pero deben prescribirse continua y frecuentemente en dosis creciente. El Lamprén® se usa en dosis de 300 mgs x día durante unos tres meses, la acción se instaura con cierto retardo y se necesita 4-6 semanas para que se produzca el máximo efecto. Además, en estos casos el Lamprén® no sólo influye el curso de las reacciones leprosas, sino que al mismo tiempo actúa específicamente sobre la infección leprosa.

Además, sus efectos colaterales son mucho menos peligrosos que los de la

prednisona. En los casos de reacción de reversión: Dosis 300 mgs x día de clofazimina; la prednisona constituye una forma eficaz para tratar esta reacción tipo I, pero como esta reacción puede persistir durante semanas o meses la cobertura con el esteroide debe ser continua a pesar de los riesgos que implica. Por lo tanto, como alternativa debe usarse la Clozaminina (o Lamprén).

Efectos tóxicos y adversos:

Lamprén® es un medicamento relativamente atóxico.

- a) Produce una coloración rojiza en toda la piel, más intensa en las mucosas observándose una conjuntiva roja. La misma tiende a desaparecer con la mejoría clínica del paciente o al suspender el tratamiento, aunque es algo lento.
- b) También se presenta ardor con la exposición solar y prurito. Además piel xerótica llegando a veces a producir una verdadera hiperqueratosis ictiosiforme, frecuentemente en las piernas y brazos que mejoran en la regresión del cuadro clínico.
- c) Trastornos gastro-intestinales.

Síndrome inicial:

Producido al dar dosis altas de una sola toma con fenómenos irritativos (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia).

Síndrome tardío:

Aparece meses o años después de iniciar el tratamiento (Síndrome de malabsorción), esto ocurre sobre todo con dosificación alta y mantenida.

Resistencia:

No se ha demostrado ningún caso de resistencia a la clofazimina; la clofazimina atraviesa la placenta, ya que niños nacidos de madres que habían tomado Lamprén® durante el embarazo presentaban pigmentación anormal al nacer. No se ha encontrado evidencia de teratogenicidad.

Precaución:

Una posología mayor de 100 mgs x día deberá utilizarse por un tiempo corto como sea posible (< 3 meses) y sólo bajo supervisión. El efecto secundario más frecuente es la coloración rojiza (lociones antisolares). Siempre que sea posible no debería darse clofazimina:

— Durante los tres primeros meses del embarazo (En nuestro Servicio durante todo el embarazo).

— A enfermos que sufran dolor abdominal y diarrea recidivante.

— Pacientes con insuficiencia hepática o renal (sin embargo, en nuestra experiencia en estos casos en los cuales no podemos usar DDS ni Rifampicina hemos usado Lamprén® como tratamiento solo o combinado con inmunoterapia, sin presentarse ningún problema con excelente tolerancia. Las cápsulas de Lamprén® deben tomarse con las comidas o con un vaso de leche, en pacientes que las reciban indefinidamente por resistencia a la Dapsona y en aquellas con insuficiencia hepática o renal deben practicarse cada 3 meses exámenes clínicos y pruebas de laboratorio.

Rifampicina:

Es un antibiótico de amplio espectro, antituberculostático, derivado de la rifamicina.

Mecanismo de acción:

Es un potente bactericida, inhibe la RNA polimerasa e interfiere en la producción del RNA. Desciende el índice morfológico a 0% en 5 meses de tratamiento en comparación con las sulfonas de 6 meses o más; el rápido efecto sobre la morfología va en favor de su efecto bactericida y la regresión clínica en 6 meses de tratamiento. Pero el descenso del índice bacteriológico (porcentaje de bacilos x campo) dura más tiempo que cuando se usan las otras drogas descritas anteriormente.

Presentación:

- Cápsulas de 300 mg y 150 mg
- Suspensión de 100 mgs x 5 ml.

Dosis:

- 600 mg x dosis mensual en pacientes que pesen más de 35 Kg.
- Niños: 10 mgr x kg x dosis, dosis única mensual.

Contraindicación:

Hipersensibilidad - Embarazo - Hepatopatías.

Rifampicina: Tiñe la orina -lágrimas y esputo.

ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

Absorción:

Se absorbe en el intestino delgado siendo mayor con el estómago vacío o cuando no hay digestión de alimentos; por eso debe ingerirse alejado de las comidas.

Distribución:

Del torrente sanguíneo pasa a todos los tejidos y líquidos orgánicos; se encuentra en mayor cantidad en el hígado (10 veces más que en otros tejidos) donde sufre un proceso de desacetilación y es eliminada por la bilis y orina.

Efectos tóxicos o adversos:

No muestra efectos indeseables con gran frecuencia.

— En ocasiones: Rash, fiebre, síndrome tipo influenza, trombocitopenia, leucopenia y anemia.

— El principal problema en el desarrollo de ictericia. La hepatitis por Rifampicina es rara en pacientes con función hepática normal, pero la enfermedad hepática crónica, el alcoholismo y la vejez, parecen aumentar la frecuencia de problemas hepáticos.

— Disminuye la eficacia de anticoagulantes orales, antidiabéticos orales preparados digitálicos, quinidina, corticosteroides y anticonceptivos orales.

— Disturbios gastro-intestinales; molestias epigástricas, náuseas, vómitos, calambres abdominales.

— Proteinuria de cadenas livianas de inmunoglobulinas.

— Suprime la transformación de linfocitos sensibilizados por antígenos. La rifampicina en dosis convencionales para TBC suprime la hipersensibilidad cutánea a la tuberculina y la función de células T. Pero no hay pruebas de que la inmunosupresión inducida por rifampicina causa efectos deletéreos en pacientes que reciben la droga. Se ha descrito raramente hemólisis, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda, reacciones de hipersensibilidad.

— La alergia manifestada por anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, escalofríos y mialgias se asocia con la formación de anticuerpos y es más frecuente que ocurra con dosis altas y terapia intermitente.

Desventaja-costo (es muy cara).

—No debe ser utilizada en el embarazo (no se conoce su teratogenicidad potencial).

Resistencia:

Ha sido ya descrita en pacientes con TBC y la persistencia de bacilos de Hansen morfológicamente normales, después de 1 año de tratamiento sugiere que la resistencia puede ocurrir en pacientes de lepra.

Este antibiótico no deberá usarse sólo en caso de resistencia a otras drogas; la rifampicina podría usarse con la droga previamente usada que suponemos tiene resistencia.

Comentarios:

Es un medicamento costoso, potencialmente tóxico, no se han observado efectos tóxicos en su administración mensual. La administración diaria de 600 mgs, no es más eficaz que la administración mensual de 600 mgs.

Regímenes recomendados: Quimioterapia recomendada por el programa de poli-quimioterapia supervisada:

a) Lepra multibacilar:

(LL-BL-BB) y LI Mitsuda negativo
Tiempo mínimo de tratamiento >24 meses (24-36 meses).

b) Lepra paucibacilar:

(LT-BT) y U Mitsuda positivo
Tiempo mínimo de tratamiento >12 meses (entre 12-24 meses).

Esquema que seguimos en nuestra consulta en el Servicio Central de Dermatología Sanitaria

Esquema:

Grupos etarios mayores de 12 años
DDS: 1,2 mgrs x kg x dosis 100 mg VO x día dosis máxima Lamprén® 600 mgs c/15 días. Rifampicina 600 mgs c/30 días

Grupos etarios entre 7 y 12 años
DDS: 1,2 mg x kg x día
Lamprén® 200 mgs c/15 días
Rifampicina 10 mgs x kg. pc x día (Dosis única mensual).

Grupos etarios menores de 7 años
DDS: 1,2 mg x kg pc. x día
Rifampicina 10 mg x kg. pc x dosis (Dosis única mensual)

En situación de embarazo el nuevo es-

quema comenzará a partir del Oto. mes de la lactancia.

Tratamiento de los fenómenos reaccionales:

— Clofazimina 300 mgs x día (máximo 3 meses).

— Esteroides. Prednisona 30-40 mgs inicial por 3-4 días y luego disminuye la dosis hasta suprimirla.

Prednisolona: 30-40 mgs.
Triamcinolona: 12-18 mgs o hasta 32 mgs de inicio

- Betametasona: Dexametasona 1,5-3 mgs.

Como sabemos los esteroides deben utilizarse con cautela en procesos infecciosos: agudos, subagudos, crónicos, úlcus gastroduodenal, psicopatía, diabetes mellitus, hipertensión arterial.

Talidomida:

— Introducida en el mercado en 1967 hipnótico, efecto suave sedante.

Es la Imida del ácido n-ftalilglutámico; es un polvo blanco inodoro e insípido muy difícilmente soluble en agua ácidos y alcohol.

Absorción: vía oral.

Vida media: 3-4 horas

Metabolismo: Hidrólisis sencilla

Excreción: Orina

Retirada del mercado en 1961 por: Problemas neuríticos (Neuropatía por Talidomida) y por Teratogenicidad.

Aplicación Clínica: Efecto en la reacción leprosa.

Mecanismo de acción:

— Inmunosupresivo, pero existen muy pocos datos sobre supresión de la inmunidad humana.

— Estabilizador de los lisosomas.

Efectos secundarios: Cansancio, obnubilación, constipación o diarrea, sequedad de boca, nariz, enrojecimiento del rostro, erupciones cutáneas y molestia durante la erección.

Contraindicaciones: Embarazo, edad fértil.

Dosis inicial: 400 mgs diarios se administra durante una semana hasta la atenuación del fenómeno reaccional.

Mantenimiento: 100 mgs/día.

Puede administrarse por largo tiempo (años). Tras la supresión de la talidomida: recaídas y se repite la medicación sin inconvenientes.

Presentación: Comprimidos de 100 mgs.

En estos momentos no utilizamos la Talidomida por haber sido retirada totalmente del mercado.

Otras Drogas:

Tionamida (etionamidas y protionamidas) son bactericidas contra *M. leprae*, pero su actividad bactericida es más lento que la Rifampicina.

Las tionamidas deben administrarse con cuidado y bajo supervisión médica, ya que pueden causar serias lesiones hepáticas. Las pruebas de funcionalismo hepático deben llevarse a cabo al comienzo del tratamiento y continuarse en forma periódica.

Nuevos medicamentos:

—**Quinolonas:** Pefloxacin y ofloxacin, actualmente están en ensayos clínicos.

—**Ansamicinas:** aparentemente ciertas ansamicinas (derivadas de la Rifampicina) con vida media más larga que la Rifampicina podrían ser también medicamentos antileproso útiles.

Persistencia microbiana:

Reciben la denominación de "persistentes" los bacilos de *M. leprae*, viables y completamente susceptibles a los medicamentos que son capaces de sobrevivir por muchos años en pacientes leproso, a pesar de la presencia de concentraciones bactericidas de un medicamento antileproso.

El bacilo reduce sus requerimientos vitales permanece en "Letargo". Se piensa que es un fenómeno metabólico y los bacilos responden a las mismas drogas. No se ha establecido todavía relación clara entre la existencia de bacilos persistentes y la aparición de recidivas. Los indicios que se están acumulando en los ensayos empiezan a sugerir que los bacilos persistentes no representan una seria amenaza de recidiva para los pacientes que completan la terapia multimedicamentosa al menos en lo que se refiere a recidivas tempranas. Sin embargo habrá que esperar más tiempo, después de suspender las drogas, para afianzar esta premisa.

Vigilancia posterior a los medicamentos:

Las responsabilidades del sistema de salud hacia el paciente no cesan con la terminación de la quimioterapia.

La vigilancia de los casos de lepra después de finalizada la quimioterapia tiene dos objetivos principales:

1. Detección de recidivas

2. Reconocimientos de fenómenos reactivos que se produzcan después de completarse la terapia multimedicamentosa.

Los pacientes deberán seguir teniendo acceso a los establecimientos de salud para la detección y tratamiento de las recidivas y para la detección y tratamiento de fenómenos reactivos reaccionales posteriores al tratamiento. A fin de velar por el diagnóstico temprano de los fenómenos reactivos y de las recidivas sin necesidades de exámenes frecuentes, se debe motivar a los pacientes examinados inmediatamente si aparecen signos y síntomas de una recidiva o reacción.

Duración y frecuencia de la vigilancia:

Casos paubacilares: Examinarlos 1 vez x año, durante un mínimo de 2 años.

Casos multibacilares: Examen clínico y bacteriológico 2 veces al año el 1er. año, 1 vez al año x un mínimo de 5 años.

Vacunados + Poli-quimioterapia: 1 vez x año (por un período de 5-10 años).

REFERENCIAS

1. Browne, S.G. B66₃ further observations on its suspected anti-inflammatory action. *Lepr. Rev.* 1966; 37:141-145.
2. Reyes Flores, O. Tratamiento de la lepra. *Derm. Venez.* 1979; 17:1-49.
3. Burte, N.P.; Chandorkav, A.G.; Maley, N.P.; Balsara, J.J. y Baulakh. Clofazimine in lepra (ENL) reaction, one year clinical trial. *Lepra in India.* 1983; 265-277.
4. Baquillon, G.; Ferracci, C.; Van Loo, G. y Sizpattyn. Further results on dapsone resistant leprosy in Bamako (Mali). *Lep. Rev.* 1983; 54: 19-21.
5. Gaind, M.L.; Menor, C.V. and Ramakrishna. Therapeutic trial report on long-Acting-Sulphonamide R04-4393 (Fanasil) in the treatment of leprosy. *Lep Rev* 1966; 37: 167-172.
6. World Health Organization Expert Commute on Leprosy. Fifth Report Genera. WHO, 1977. WHO Tech Rep Ser. 607.
7. Katoch, K.; Ramer, G.; Ramanathan, V. and Desikan, K.V. Comparison of three regimens containing rifampin for treatment of paucibacillary leprosy patients. *Int J Lepr* 1987; 55: 1-8.

8. Shepard, C.C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into the foot pads of mice. *J Exp Med* 1960; 112: 445-454.
9. Bhatia, V.N. Skin Smear examination in relation to multidrug therapy compaign Indian. *J Lepr* 1987; 59: 75 -79.
10. World Health Organization. Chemotherapy of leprosy for control programms. Repor of a WHO study group genera WHO, 1982. WHO Tech Repor ser 675
11. Pattyn, S.R. Mouse foot pad technique for evaluation of drug resistance of *M. leprae* and other laboratory technique to be use in leprosy y control programs. *Act Lepr* 1983; 1: 29-32.
12. Pearson J., M.N. The problem of dapsone resistant leprosy a reviw of sixty are cases. *Lepr in India* 1982: 54: 639-647.
13. Sheskin, J. Ideas del tratamiento del ENL con talidomida. *Act. Lepr.* 1983; 1: 50-211.
14. Terencio, J. Las resistencias medicamentosas. *Leprologia de fontilles.* 1985; 15: 9-10.
15. Hastings Robert C. *Leprosy*, Edinburgh London. Churchill Livingstone 1985: 193-222.
16. O.M.S. Comité de expertos de la OMS en lepra. Sexto informe. Serie de Informes Técnicos 1988; 768.
17. O.M.S. Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha. Serie de Informes Técnicos 1982; 675.
18. Baquillón, G.; Ferracci, A.P.; Pattyn, S.R. Dapsone resistant leprosy in a population of Bamako (Mali). *Lep Rev* 1980; 51: 315-319.
19. Pearson J, M.H.; Haile, G.S.; Barnetson, R.S.T.C.; Rees, R.J.W. Dapsone resistant leprosy in Ethiopia *Lep Rev* 1979; 50: 183-199.
20. Leprosy Surveillane primary and secondary resistance W.H.O. weekly Epidemiological Record 1982; 57: 181-3.
21. Chimiotherapie pour les programmes de lutte antilepreuse. Serie de Rapports Techniques 675, OMS. Geneve 1982.
22. Soto, J.M.(t); Rondón Lugo, A.J. Terapéutica Dermatológica, Caracas, Disinlimed, 1989 ,297: 313.
23. Rosen, P.J.; Johnson, C.; Gehee, W.C.; Beutler, E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemie. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern. Med.* 1971 ; 75-83.
24. Isselbacher, K.G.; Adami, R.D.; Braunwald, E.; Petersdorf, R.G.; Wilson, J.D. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 9th ed. McGraw-Hill. New York, 1980.