
SECCIÓN V:

CAPITULO 36

-TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS -TRATAMIENTO DE LA LEPRO

Dra. María Rosa Wandelow

TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS

Introducción

Es una afección infectocontagiosa generalizada desde el principio para la cual no hay inmunidad eficiente.

Se transmite de diferentes maneras:

- 1-Directa: Por contacto sexual
- 2-Indirecta:
 - a.Por transfusión sanguínea
 - b.Vía transplacentaria:
durante el embarazo, de madre enferma a hijo.

Los métodos anticonceptivos, la autoprescripción de antibióticos, la promiscuidad, la falta de educación sanitaria, la homosexualidad, su evolución a veces silenciosa y asintomática, explican su constante incremento a nivel mundial.

Etiología y patogénesis

Su agente etiológico es una bacteria espiralada, de la familia de los trepanosomas: El *Treponema pallidum*. Es preferentemente anaerobio, aunque puede sobrevivir y desarrollarse en aerobiosis. Se reproduce por división transversal, cada 30-33 horas.

En las primeras horas del contagio los treponemas atraviesan la mucosa genital, sin necesidad de solución de continuidad. La invasión desencadena una reacción inflamatoria. Los treponemas son en parte fagocitados por macrófagos y púmp, plasmocitos, fibroblastos, neutrófilos y linfocitos. Otros llegan a las células endoteliales capilares y las cadenas linfáticas asociadas, produciéndose la diseminación hemática.

Es probable que por lo menos en algunos de los pacientes en forma precoz o maligna los treponemas llegan al SNC.

Durante la incubación que es en promedio de 21 días (entre 10 y 90 días) no hay síntomas. El treponema se reproduce activamente en espacios linfáticos, perivasculares, ganglios, bazo y médula ósea.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Con la finalidad de relacionar clínica y terapéutica, se utiliza la siguiente clasificación:

- 1) Sífilis precoz: Que abarca los períodos primarios y secundarios.
- 2) Sífilis tardía: Que corresponde al período terciario.
- 3) Neurosífilis: Que en período secundario o terciario afecta el SNC.
- 4) Sífilis serológica: Llamada también subclínica o latente. Es la más frecuente. Aparece en un análisis de rutina, por ejemplo laboral, prenupcial, etc. (VDRL dosimétrica).
- 5) Sífilis y embarazo: Importante por ser causa de aborto o sífilis congénita.
- 6) Sífilis congénita: Puede ser precoz o tardía, ocurre vía transplacentaria de madre enferma a feto a partir del cuarto mes de embarazo.

1) SÍFILIS PRECOZ

A-Período primario: Las manifestaciones clínicas son: chancro y adenopatías.

El chancro aparece en el sitio de ingreso de los treponemas, siendo un 93-94% de localización genital y el resto extragenital. Es una exulceración de color rojo muscular, dura, indolora, de fondo limpio.

Las adenopatías satélites suelen aparecer una semana después del chancro, en ganglios superficiales o profundos según la localización

del mismo puede ser uni o bilateral, con un ganglio de macro tamaño que los demás. Si no hay sobreinfección es una adenopatía durolástica, indolora, aflegmática, no adherente a planos profundos, superficiales, ni entre sí.

El diagnóstico de certeza en este período se efectúa por examen en fresco de material seroso del chancro. Usando microscopía de campo oscuro se observan los treponemas (morfología y tipos de movimiento).

B) Período secundario: Se caracteriza por manifestaciones cutáneas, esplenohepáticas, óseas, renales, neurológicas y sensoriales (en especial oculares y auditivas). Pueden haber treponemas en sangre. Aparecen anticuerpos o reaginas. En el inicio el aumento se produce por producción de IgM como respuesta primaria. Luego el incremento es a predominio IgG. Son anticuerpos autoinmunes que se generan por el poder antigénico de los tejidos dañados por el treponema.

Es el periodo mas contagioso, no solamente por contacto sexual, sino por las lesiones erosivas de piel y mucosas (muchas veces asintomáticas).

El diagnóstico en este periodo se efectúa por reacciones serológicas inespecíficas y específicas.

Dentro de las reacciones de tipo inespecíficas la mas frecuentemente utilizada es la VDRL dosimétrica. Se considera que un resultado positivo aunque sea de 1 dil es sífilis hasta que se demuestre lo contrario.

(Dils: unidad de dilución de la reacción de aglutinación de VDRL)

Las reacciones serológicas de tipo específicas que se utilizan son FTA/ABS y TPHA.

C) Período Terciario

Se llama fase gomosa o sífilis tardía. Los gomas y tubérculos se necrosan por isquemia, y condicionan la destrucción de parenquimas orgánicos. Las manifestaciones son cutáneas, esqueléticas, cardiovasculares, y neurológicas.

La afectación neurológica puede ser precoz y ocurrir en el período secundario en forma temprana.

Tratamiento

La droga de elección en el tratamiento de la sífilis es la penicilina G. Esto se explica por-

que la parte esencial de la pared del treponema es una estructura retiforme. El sáculo de mureína es un peptidoglucano constituido por secuencias alternadas de ácido murámico y glucosamina. El enlace cruzado de las cadenas laterales de los grupos de ácido murámico, se desarrollan por la acción de la enzima transpeptidasa, una PBP que posee gran afinidad por la penicilina. Por esta razón el antibiótico secuestra la enzima del proceso de biosíntesis ligándola al C7 de su anillo β lactámico. Al inhibir la conexión entre las cadenas laterales del ácido murámico y la biosíntesis del péptidoglucano, el germen se baloniza, toma forma de L y finalmente la membrana se rompe, produciéndose la bacteriolisis. La penicilina destruye solo los treponemas en división celular. Utilizando la penicilina como tratamiento, el éxito terapéutico es del 100%. Según las estadísticas es el agente antisifilítico mas rápido, eficaz e inocuo. El único inconveniente que se puede presentar es la reacción de hipersensibilidad a esta droga, la cual no es muy frecuente. En caso de duda sobre la posibilidad de que pudiera producirse existen métodos para investigarla. Ante la duda el médico alergista puede efectuar un tratamiento de desensibilización o bien se administrara un glucocorticoide antes, del tipo de la dexametasona, por vía intramuscular.

Si no se pudiera administrar penicilina puede recurrirse a eritromicina, un macrólido cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica, uniéndose a la subunidad 50s ribosomal. O bien a tetraciclina antibiótico de amplio espectro, como oxitetraciclina o clorhidrato de tetraciclina. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica bacteriana por la inhibición de la subunidad 30s ribosomal impide a nivel ribosomal la fijación del complejo aminoacil-RNA-t, al sitio aceptor del complejo RNA-m ribosomal, impidiendo así la inclusión de aminoácidos a la cadena polipeptídica en crecimiento.

Esquema terapéutico

Las normas de tratamiento para la sífilis son las siguientes

1) **Sífilis precoz** (períodos primario y secundario)

Penicilina G benzatínica 4 ampollas de 2.400.000 UI cada una, vía im, 1 ampolla cada 7 días.

Si el paciente es HIV reactivo o positivo se indican 6 ampollas de Penicilina G Benzatínica de 2.400.000 UI cada una, vía IM 1cada 7 días.

Si hay hipersensibilidad a la Penicilina se puede utilizar :

Eritromicina por vía Oral: 500 mg cada 6 hs(2 gr./día) durante 21 días.

O bien Tetraciclina por vía Oral: 500mg cada 6 hs(2 gr./día) durante 21 días.

CONTROLES

Se efectuará: seguimiento clínico y serológico. Se indicarán reacciones serológicas inespecíficas (VDRL dosimétrica) y específicas (FTA/ABS y/o TPHA). El control de cada paciente debe realizarse durante 5 años. El 1er año cada 3 meses; el 2do cada 4 meses; el 3ro y 4to cada 6 meses y el 5to se efectúa 1 control.

2) SÍFILIS TARDÍA (período terciario)

Penicilina G Benzatínica: 6 ampollas de 2.400.000 UI cada una, vía IM, 1 cada 7 días.

Si hay hipersensibilidad a la Penicilina se puede administrar Eritromicina vía Oral 500 mg cada 6 hs durante 30 días.

O bien Tetraciclina por vía Oral 500 mg cada 6 hs (2grs/día) durante 30 días

CONTROLES

Igual que los mencionados para Sífilis Precoz.

3) NEUROSÍFILIS

Penicilina G Sódica 20.000.000 UI por goteo intravenoso durante 10 días con paciente internado.

4) SÍFILIS SEROLOGICA (subclínica o latente)

Penicilina G Benzatínica: 6 ampollas de 2.400.000 UI cada una, vía IM, 1 cada 7 días.

5) SÍFILIS Y EMBARAZO

Hasta el 7mo mes Penicilina G Benzatínica de 2.400.000 UI cada una, vía IM, 1 cada 7 días, 6 ampollas en total.

Después del 7mo mes de embarazo se utiliza Penicilina G Sódica, vía IM, en una concentración de 1.500.000 UI cada 4 hs, durante 5 días, con paciente internada.

CONTROLES

Clínico y serológico de la madre y el niño por el lapso de 5 años como se describió en Sífilis Precoz.

6) SÍFILIS CONGÉNITA PRECOZ

Penicilina G Sódica: 50.000 UI/Kg/día, aplicada cada 4 hs vía IM, hasta completar 5.000.000 UI.

En niños de bajo peso, por razones de seguridad se indica Penicilina G Sódica 100.000 UI/Kg/día, vía IM, 4 ampollas, 1 cada 6 hs durante 10 días con paciente internado.

7) SÍFILIS CONGÉNITA TARDÍA

Penicilina G Benzatínica vía IM de la siguiente manera:

a) Niños de menos de 15 Kg: 3 a 4 ampollas de 600.000 UI, 1 cada 7 días.

b) Niños de 15 a 30 Kg, 4 ampollas de 1.200.000 UI, 1 cada 7 días.

c) Niños de mas de 30 Kg : 4 ampollas de 2.400.000 UI, 1 cada 7 días.

TRATAMIENTO DE LA LEPROA (Dra. María Rosa Wandelow)

Introducción

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico producida por el Mycobacterium leprae o bacilo de Hansen. El microorganismo de débil poder invasor es de baja patogenicidad. El período de incubación es indefinido considerándose en general prolongado.

Las fuente conocida de infección es el ser humano, ya que no se conocen portadores y la existencia de reservorios extrahumanos es un fenómeno discutido.

Se ha postulado que el armadillo salvaje podría actuar como un reservorio ya que se encontraron bacilos ácido alcohol resistentes compatibles con el bacilo de Hansen en animales procedentes de zonas endémicas.

También en otros animales se realizaron hallazgos similares pero no se estableció con seguridad el tipo de infección establecida.

Si bien es una afección de baja transmisión, todas las personas son susceptibles si se dan ciertas características. En la actualidad no se considera la necesidad de un contacto íntimo y prolongado, sino que la transmisión depende de la suma algebraica entre infectividad del enfermo y la susceptibilidad del contacto aparentemente sano. La puerta de entrada del bacilo sería la transcutánea mucosa, facilitada por escoriaciones y las vías aéreas superiores e inferiores. El *M. leprae* puede ser eliminado a través de las lesiones cutáneas, mucosa nasal, bucofaringea, brinje, urogenital; habiéndose encontrado también en leche materna, esperma y orina. El período de incubación es variable y multifactorial: Perfil inmunológico del contacto, virulencia del bacilo, dosis infectante y frecuencia y duración del contacto.

El tiempo promedio de incubación es de 3 años (1 a 4 años).

No se puede cultivar in vitro, por lo tanto no se puede desarrollar una vacuna. Solo se ha logrado la inoculación en la almohadilla plantar del ratón blanco, luego reproducir la enfermedad por inyección de bacilos vivos en el ratón atímico y en el armadillo de nueve bandas. No se transmite vía trasplacentaria, por lo que no hay lepra congénita.

La OMS en la 44 Asamblea Mundial de la salud en la ciudad de Ginebra en 1991 resolvió implementar un Plan o Campaña Global para la eliminación de la Lepra (LEC) como problema de salud pública para el año 2000. Hay 87 países donde la lepra es endémica (entre ellos Argentina) donde se registra el 92% de los casos del mundo. En 1993 se estimaron en 5.5 millones los enfermos registrados en el mundo, siendo 4.5 millones los que están en tratamiento multidroga. Se calculan unos 500.000 casos registrados como nuevos y tratados cada año,

La eliminación de la lepra como problema de salud pública significa reducir la tasa de prevalencia de 7/10.000 a una menor de 1/10.000.

En el Nordeste las tasas de prevalencia son: a) Corrientes: 2.2/10.000 b) Misiones: 2.2/10.000 c) Chaco: 7.2/10.000 d) Formosa: 3.5/10.000 e) Entre Ríos: 4.8/10.000 y f) Santa Fé: 1.7/10.000. Entre Chaco, Corrientes y Formosa se concentra el 29% de enfermos de lepra del país.

Los Proyectos de Acción Especial para la Eliminación de la Lepra (SAPEL) utilizan 3 elementos esenciales 1) Capacitación del personal de salud local (médico y paramédico) para mejorar los servicios que administren la

poliquimioterapia 2) Aumento de la participación de la comunidad y 3) Diagnóstico y curación de los pacientes que actúan como fuente de infección dentro de la misma.

El tratamiento multidroga o poliquimioterapia supervisado ha demostrado desde su aplicación en 1980 en países endémicos gran eficacia y una relación costo/beneficio favorable.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LEPRO

Como la terapéutica está condicionada por la forma clínica de presentación, se considerarán en forma breve 3 tipos de clasificación de la lepra y su correlación.

- A) Clasificación de Madrid o Internacional: es útil para la descripción de las distintas formas clínicas y, aunque no es completa, sirve como orientación básica para el estudiante y los médicos generales. Considera 4 formas clínicas :

TIPOS:

Lepromatoso(L) y Tuberculoide (T)

GRUPOS:

Dimorfa (D) e Indeterminada (I)

- B) Clasificación de Ridley y Jopling: revela un espectro completo de la enfermedad según el estado inmunológico del paciente.

TIPOS:

1) Lepra Lepromatosa (LL)

- ⇒ a) Polar (LLp)
⇒ b) Subpolar (LLs)

2) Lepra Tuberculoide (TT)

- ⇒ a) Polar (TTp)
⇒ b) Subpolar (TTs)

GRUPOS

1) Bordeline o Dimorfa (BB)

- ⇒ a) Bordeline Lepromatosa (BL)
⇒ b) Bordeline Tuberculoide (BT)

2) Indeterminada (I)

- ⇒ a) Indeterminada pre Tuberculoide (I pre T)
⇒ b) Indeterminada pre Lepromatosa (I pre L)

Clasificación de la OMS: es orientadora de la terapéutica. Se basa en la baciloscopia y reacción de Mitsuda.

a) Lepra Multibacilar: son las formas clínicas con baciloscopia(+) y Mitsuda (-), o alguna de éstas características.

La Lepra Multibacilar (MB) comprende las siguientes formas clínicas:

- ❖ Lepromatosa (L) de la clasificación de Madrid ó Lepromatosa (LL) de Ridley y Jopling.
- ❖ Dimorfa (D) de la clasificación de Madrid ó Bordeline (BB) de Ridley y Jopling.
- ❖ Bordeline Lepromatosa (BL) e Indeterminada pre Lepromatosa de Ridley y Jopling.

La Lepra Paucibacilar (PB) : abarca las formas clínicas con baciloscopia (-) y Mitsuda (+) tales como :

- ❖ Tuberculoide (T) de la clasificación de Madrid ó Tuberculoide (TT) de Ridley y Jopling.
- ❖ Bordeline Tuberculoide (BT) e Indeterminada (I pre T) de Ridley y Jopling.

QUIMIOTERAPIA DE LA LEPROSIS

1-Sulfonas -Dapsona o diaminodifenilsulfona o sulfona madre- (DAPS)

Mecanismo de acción: Esta droga sintética similar a las sulfonamidas, actúa por competición con el PABA inhibiendo la síntesis de ácido fólico bacteriano y el desarrollo y multiplicación del M. Leprae y otros gérmenes Gram + y Gram -.

Acción farmacológica

Es un agente bacteriostático. Los folatos son principios necesarios para la síntesis proteica, por lo que se bloquea la división y proliferación de organismos sensibles. Por las elevadas concentraciones que se logran con una dosis diaria puede llegar a ser bactericida.

Farmacocinética

Absorción: Se administra por vía oral, absorbiéndose a nivel de intestino. La concentración sanguínea máxima se produce a las 1-3 hs después de su administración.

Circulación: El 50% se une a proteínas plasmáticas, a las 24 hs de su administración oral (100 mg/día), la concentración plasmática es de 0,4 a 1,2 ug/ml.

Distribución: Se distribuye en el agua corporal y está presente en todos los tejidos. Se retiene en piel, músculo, hígado y riñones. Se

elimina con la bilis, existiendo una circulación enterohepática.

Metabolismo: Se inactiva en especial por acetilación hepática y el grado de acetilación está genéticamente determinado (acetiladores rápidos y lentos), otros mecanismos son oxidación y glucuronconjugación.

Excreción: Se efectúa por vía renal, en parte como droga activa y el resto como metabolitos principalmente acetilados, aunque no se conocen todos.

Efectos adversos: La dapsona puede producir anemia hemolítica, anemia ferropénica (anemia microcítica hipocrómica), metahemoglobinemia, anorexia, náuseas, vómitos. Síndrome de Stevens Johnson. Puede ocurrir cefalea, ansiedad, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatías periféricas, prurito, fenómenos alérgicos, de hipersensibilidad. Por el efecto acumulativo en piel, puede destruir gran cantidad de bacilos y liberar antígenos, lo cual puede causar un cuadro de eritema nudoso leproso.

De todos los efectos mencionados, los más frecuentes son la anemia ferropénica, que se soluciona administrando sulfato ferroso y la probabilidad de producir eritema nudoso leproso.

2-Clofazimina (Lampren 50 y Lampren 100)

Origen y Química:

Fue sintetizada en Dublin (Irlanda) por Vincent Parry y colaboradores para ser utilizada en el tratamiento de la TBC en 1954. Algunos años después, 1962, Brownne y Hogerzeil comunican por primera vez su eficacia en pacientes con lepra en Nigeria.

Es un derivado de la iminophenazina, de gran estabilidad, soluble en solventes orgánicos e insoluble en agua. Su estructura es:

Mecanismo de Acción:

Efecto Antibacteriano:

- Interfiere con la síntesis del DNA bacteriano, intercalándose con las bases Guanina del Mycobacterium leprae.
- Aumenta la actividad de la fosfolipasa A2 del Mycobacterium liberando las enzimas hidrolíticas. Mycobacterium liberando las enzimas hidrolíticas

Efectos Antiinflamatorios e Inmunosupresores

- A) Estimula la síntesis de Prostaglandina E2 por polimorfonucleares neutrófilos, monocitos y macrófagos.
- B) Aumenta la capacidad fagocítica y la generación de radicales libres por parte de los polimorfos nucleares neutrófilos.
- C) Estimula el consumo de O2, activa la fosfolipasa A2 con liberación de lisofosfatidilcolina y ácido araquidónico de la membrana del neutrófilo.
- D) Inhibe la respuesta de los linfocitos estimulados por mitógenos (fitohemaglutinina).
- E) Inhibe la inflamación de tipo inespecífico.

Acciones Farmacológicas:

- 1) Antibacteriana
- 2) Antiinflamatoria
- 3) Inmunosupresora
- 4) Antiproliferativa en una variedad de células malignas
- 5) Antirreaccional en reacciones leprosas (Reacciones Tipo I y II).

Farmacocinética

Absorción: administrada por vía oral se absorbe a nivel gastrointestinal entre el 40 al 70% de la dosis administrada. Cuando se ingiere con alimentos o sólo leche aumenta su biodisponibilidad.

Distribución:

Luego de una dosis de 50 mg su vida media es de 2.65 ± 1 días. Pero como su administración es continua y su distribución es en todo el organismo, por ser extremadamente hidrófoba es retenida en los tejidos por períodos prolongados de tiempo. Se prolonga su vida media a más de 15 días con las dosis antes mencionadas. Si se administran 200 mg su vida media de eliminación llega a 70 días.

Al ser lipofílica se deposita en tejido adiposo desde donde se redistribuye. Logra alta concentración en hígado, bilis, pulmón, bazo y piel.

Además es captada por células del sistema reticuloendotelial, en macrófagos, y también acantonada en ganglios linfáticos años después de su administración.

Metabolismo

Se produce en hígado con formación de metabolitos más polares, color rojizo. Uno de ellos se conjuga con ácido glucurónico. En caso de insuficiencia hepática se debe ajustar la dosis.

Excreción

Es escasa a nivel renal, heces, lágrimas, esputo, secreción sudorípara y sebácea. Si

hay insuficiencia renal no es necesario ajustar las dosis. Atraviesa la placenta y se elimina por leche materna. Por ello se puede observar pigmentación en lactantes.

Efectos Adversos

Entre el 75 y 100% de los pacientes presentan pigmentación roja amarronada de piel y ojos, más acentuada en las lesiones de lepra en las que se destaca un tinte gris apizarrado o negro.

Dicha pigmentación puede persistir meses o años luego de suspendida su administración aclarándose progresivamente. Este efecto puede ser causa de depresión y dificultad para su inserción y mantenimiento en el medio laboral.

El 50% de los pacientes presenta intolerancia gastrointestinal como: dolor abdominal, náuseas, vómitos, Son poco frecuentes: anorexia, pérdida del gusto y del peso, obstrucción y sangrado intestinal, hepatitis, ictericia eosinofílica, hepatomegalia y constipación. El dolor abdominal se produce por depósito de cristales de Clofazimina en el corion de las vellosidades intestinales y ganglios mesentéricos. Se debe controlar a nivel hepático los valores de GOT y bilirrubina.

Se describen casos aislados de leucopenia, anemia, tromboembolismo, eritrosedimentación acelerada y en algunos casos hiperglucemia. Puede reducir los niveles urinarios de estrógenos en mujeres embarazadas tratadas. Al ser un índice de la función feto placentaria podría alterar la interpretación del riesgo y/o vitalidad fetal.

Se ha comunicado además: linfadenopatía, cistitis y dolor óseo. Arritmia cardíaca y cardiotoxicidad.

Importante: en los esquemas terapéuticos por la OMS se observan muy pocos efectos adversos. Los menos frecuentes se observan con dosis muy superiores a los del esquema terapéutico multidroga OMS.

Precauciones: en el embarazo, en la lactancia y en la insuficiencia hepática.

Contraindicaciones: en pacientes alérgicos a la Clofazimina y en casos de severa intolerancia gastrointestinal.

3-Rifampicina (Rifadin 300)

Mecanismo de acción: se une a la subunidad B de la RNA polimerasa dependiente del DNA bacteriano, inhibiendo la enzima. Suprime la formación de cadenas en la síntesis del RNA bacteriano. No afecta el RNA humano.

Acción farmacológica

Es bactericida, como es de amplio espectro el uso indiscriminado en otras infecciones, puede generar resistencia. Por eso se aconseja reservar su indicación para el tratamiento de tuberculosis y lepra, en combinación con otros quimioterápicos.

Farmacocinética

Absorción: se absorbe bien a nivel intestinal, luego de su administración oral.

Distribución: El 85% circula unido a proteínas. Se distribuye en la mayoría de los órganos y líquidos corporales, a los que colorea, debiéndose advertir a los pacientes el cambio de color de la orina, ya que se elimina a este nivel en altas concentraciones. La concentración plasmática máxima ocurre a las 24 hs de su ingesta, que se hace preferentemente en ayunas.

Metabolismo: se desacetila en el hígado, se elimina por bilis, produciéndose circulación enterohepática.

Excreción: se elimina por heces y orina.

Efectos colaterales

Se dan con poca frecuencia. Son: síndrome tipo gripal. Náuseas, vómitos, ictericia, fatiga, somnolencia, ataxia, mareos y confusión. En pocos casos hepatitis, en caso de enfermedad hepática crónica. En tratamientos crónicos como en la lepra, la rifampicina es un importante inductor de las enzimas microsomales, induce el metabolismo de muchas drogas como corticoides, anticonceptivos, sulfonilureas, digitoxina, propranolol y otros bloqueantes β , ketoconazol, anticoagulantes cumarínicos, etc. La acción farmacológica de estos agentes se ve claramente disminuida por la rifampicina. Otra interacción importante ocurre entre sulfona-rifampicina, con disminución de la acción de rifampicina, por un mecanismo desconocido.

4-Etionamida y protionamida

Son quimioterápicos utilizados excepcionalmente en nuestro país, ambos agentes son intercambiables entre sí e incluso poseen resistencia cruzada entre ambos. En el hombre y el ratón (almohadilla plantar) ejercen un

efecto bactericida contra el *M.leprae* y constituyen una alternativa en pacientes que requieren el tratamiento multidroga, pero no pueden recibir clofazimina por los efectos adversos.

Farmacocinética

Se absorben por vía oral, alcanzan la concentración plasmática máxima a las 3 hs, se distribuyen ampliamente llegando incluso al líquido cefalorraquídeo. Se metabolizan en el hígado y se excretan principalmente como metabolitos dihidropiridinas, por riñón.

Efectos adversos

Irritación gástrica, anorexia, náuseas y vómitos. Otros efectos son: hipotensión ortostática, mareos, depresión psíquica. En otros pacientes puede producir convulsiones, neuropatías periféricas, disturbios olfatorios, parestesias y temblores. En el 5 % de los pacientes puede producir hepatotoxicidad, como hepatitis que desaparece al suspender la droga.

QUIMIOTERAPIA ANTILEPROSA ESTANDAR

Es importante destacar que este esquema standard preconizado por la OMS es una Poliquimioterapia o Tratamiento Multidroga. Siempre deben usarse fármacos asociados (2 ó 3), nunca terapia monodroga. La experiencia ha demostrado que el uso de un solo fármaco ha generado resistencia y no demostró eficacia. Es fundamental que se administren durante los períodos estipulados, que no se suspendan salvo indicación médica específica. Es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Si bien están expuestos a más variedad de fármacos, los efectos adversos que se registran en la gran mayoría leves y reversibles.

LEPRA MULTIBACILAR

Duración del tratamiento: 24 meses (hasta 36 meses). Consiste en:

A) Toma Mensual Supervisada (1 toma mensual en servicio médico, puesto sanitario, etc)
RIFAMPICINA: 600 mg, vía oral.
CLOFAZIMINA: 300 mg, vía oral.
SULFONA: 100 mg, vía oral

B) Toma diaria Autoadministrada (en el domicilio particular)
CLOFAZIMINA: 50 mg, vía oral.

SULFONA: 100 mg, vía oral.

LEPRA PUCIBACILAR

Duración del tratamiento: 6 meses (hasta 9 meses). Consiste en:

A) Toma Mensual Supervisada (en servicio médico, puesto sanitario, etc)

RIFAMPICINA: 600 mg, vía oral.

SULFONA: 100 mg, vía oral.

B) Toma Diaria Autoadministrada (en domicilio particular)

SULFONA: 100 mg, vía oral.

Tratamientos Alternativos o Modificados

Se emplean en aquellos pacientes que presentan:

- a) Resistencia comprobada a alguna de las drogas usadas en el tratamiento standard con falta de mejoría clínica y/o baciloscóptica.
- b) Reacciones adversas graves a algunos de dichos medicamentos, o moderadas que por su repercusión en el enfermo y su entorno obliguen al médico a que indique sea suspendida (Ej: intensa pigmentación por Clofazimina)

En casi todos los casos las drogas alternativas pueden sustituir a uno sólo de los fármacos del tratamiento standard. El o los otros medicamentos se siguen administrando de igual manera. Solamente en caso de intolerancia múltiple o enfermedades asociadas que imposibiliten el uso de los mismos podrán ser medicación sustituta.

Si el paciente no puede recibir Clofazimina o Sulfona éstas serían sustituidas por:

Ofloxacina: 400 mg / día, V.O, hasta completar el número de dosis requeridas. O bien Minociclina: 100 mg / día, V.O por un lapso no menor de 3 meses.

Otras drogas que se están utilizando son:

Sparfloxacina: 200 mg/ día, V.O, o bien

Claritromicina: 500 mg/ día, V.O, o bien

Pefloxacina: 800 mg/ día

La Sparfloxacina es más bactericida y con un índice terapéutico mayor que la Ofloxacina.

EPISODIOS REACCIONALES EN LEPRA

Las reacciones en lepra son episodios caracterizados por aumento repentino de la actividad clínica de la enfermedad, relacionadas con el estado inmunológico del enfermo.

Son parte de la evolución natural de la enfermedad. Pueden ser agudas, subagudas o subintransientes, comprometiendo en diverso gra-

do ciertas funciones o capacidades y aun la vida del paciente.

Son la causa principal de discapacidades ó pérdida de funciones esenciales del ser humano que las padece. Por ello es de gran importancia su reconocimiento, detección precoz y correcto tratamiento.

Según su etiopatogenia o mecanismo inmunológico implicado, se clasifican en:

REACCION TIPO 1

Se basa en la inmunidad mediada por células. Puede ser por aumento (Upgrading reaction o Reversal reaction) o bien por su disminución (Downgrading reaction).

En la Reversal reaction hay aumento de linfocitos TCD4, del subgrupo Th1 con incremento de IL2, IFN γ , factor de necrosis tumoral TNF α - e IL- β 1

La reacción tipo 1 se presenta en pacientes paucibacilares y en algunas formas multibacilares.

Aquellas donde hay disminución de la inmunidad celular (Downgrading) ocurren en pacientes no tratados o que han interrumpido el tratamiento. Ej: a) Lepra Tuberculoide en reacción, Lepra Tuberculoide Reaccional. b) Lepra Dimorfa o Bordeline en reacción c) Lepromatización aguda.

REACION TIPO 2

Se produce un incremento de la inmunidad humoral. Se registra aumento de IL-6, IL-8, e IL-10 producidos por linfocitos TCD4 subtipo Th2. En las lesiones se demostró producción de RNA-m para IFN- γ . Se acepta además la participación de complejos inmunocirculantes (CIC).

Se presenta en pacientes multibacilares. Son cuadros diversos tales como: Eritema Nodoso, Fenómeno de Lucio, Eritema Polimorfo. Otras manifestaciones reaccionales pueden ser: neuritis, iridociclitis, orquitis, hepatitis, glomerulonefritis difusa aguda, síndrome nefrótico, mano y pie reaccional.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADOS REACCIONALES

A) REACCION TIPO 1

Tratamiento de primera línea: se trata con glucocorticoides. La droga prototipo es la Metilprednisona (Deltisona B) en dosis sugerida de 40 mg / día o más (según respuesta) administrada por la mañana V.O, en ayunas.

Si no responde la segunda opción es asociar Talidomida en dosis de 100 a 300 mg/ día, V.O.

Es importante tratar los síntomas como el dolor intenso de las neuritis con analgésicos, indicar reposo, y si fuera necesario ansiolíticos si el stress lo justificara.

Si hay focos sépticos en especial estreptocócicos, son de gran utilidad terapéutica los antibióticos β -lactámicos (Penicilina G-benzatínica, Ampicilina, Amoxicilina) o los antibióticos macrólidos (Eritromicina, Roxitromicina)

También puede ser útil la Clofazimina en dosis altas (300 mg/ día)

REACCION TIPO 2

Tratamiento de primera línea: se emplea Talidomida en dosis de 100 a 300 mg/ día, V.O

La segunda opción en caso de poca o ninguna respuesta es utilizar Metilprednisolona 40 mg/ día o más sino responde.

Tratar los focos sépticos si los hay como ya se mencionó en el párrafo anterior.

También puede ser útil la Clofazimina si fuera necesario.

Importante: *En los estados reaccionales NO se suspende el tratamiento multidroga standard, excepto cuadros clínicos muy severos que lo justifiquen y por breves lapsos de tiempos*

Toda mujer en edad fértil antes de recibir Talidomida debe hacerse un test de embarazo. Si fuera negativo debe dar su consentimiento por escrito para recibir tratamiento anticonceptivo para prevenir los efectos teratogénicos de la Talidomida, sobre los cuales debe ser debidamente informada.

TALIDOMIDA

Es una piperidinadiona (alfa ftalimido glutarimida) que posee dos sistemas anulares, ftalimidina a la izquierda y glutarimida a la derecha. Como el C3 es asimétrico el compuesto tiene 2 formas ópticamente activas, dextrógira o levógira y se prepara además como compuesto racémico que es el utilizado en terapéutica.

La talidomida es de origen sintético, sólido cristalino blanco, muy poco soluble en agua, soluble en acetona y dioxano. Se hidroliza en forma espontánea. Siendo estable a un pH menor de 5.5.

Mecanismo de acción

Es bastante complejo y con muchos pasos desconocidos aún. Actuaría en la reacción

leprosa inhibiendo mediadores químicos de la inflamación, como histamina, 5HT, prostaglandinas E2, F2alfa; estabilizando la membrana lisosomal, inhibiendo la síntesis de IgM y la quimiotaxis de neutrófilos.

Posee acción antiinflamatoria, hipnosedante, antiemética (acción anticolinérgica) es por esta última causa que fuera utilizada luego de su descubrimiento. La acción antiinflamatoria se conoce en forma parcial, sin embargo su potencia es comparable a la de los glucocorticoides. Los análogos sintetizados hasta la fecha en el Pharmacology Research department en el USPHS Carville Hospital de Louisiana y otros centros de Etiopía (India), Alemania y Honolulu no resultan eficaces. Al anularse el efecto teratogénico por modificación de la estructura química original se pierde su efecto antiinflamatorio.

Acción farmacológica

Potente antiinflamatorio de uso exclusivo, bajo normas estrictas de control en el eritema nudoso leproso.

Farmacocinética

Se administra por vía oral, se absorbe a nivel intestinal, se logra una concentración plasmática de 0,9 ug/ml, administrando 100 mg. Atraviesa la placenta, se deposita en el embrión, pudiendo producir malformaciones congénitas diversas, se metaboliza en el hígado por hidrólisis y se excreta por orina.

Efectos colaterales

Es una droga muy poco tóxica, puede producir somnolencia, sequedad de boca y visión borrosa. Sin embargo su alto índice de teratogenicidad es importante a tener en cuenta ya que se ejerce no solo en la mujer en edad fértil sino también en el hombre tratado con talidomida, en su descendencia hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento, por lo expresado el control de la natalidad en ambos casos debe ser estricto según las normas mundiales vigentes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- N.C.Piña, M. C. Ortiz, J. L. Gómez.
- 2- Prof. Dr R. Garzón, Dra E.B.Burgos, Dra M.E.Cavalier, Dr R. Cavalier. Fenómeno Necrotizante o Fenómeno de Lucio. Cuadernos Dermatológicos (Fac. Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Dermatológica, Universidad

Nacional de Córdoba.).Vol. 9 Nro 2. Diciembre 1992.

3- Dr. S.K.Noorden. Director Programa para eliminación de Lepra (L.E.C.) Comité de Expertos e Instituciones de Lepra O.M.S 1995.

4-Programa de Acción para la eliminación de Lepra (L.E.C.). Preguntas y Respuestas. Versión preliminar. Comité de Expertos O.M.S.1996

5-Eliminación de la Lepra. Programa de acción de eliminación de la lepra

.Versión Revisada. O.M.S. .O.P.S. Oficina Regional de la O.M.S. Año1996.

6-Poliquimioterapia. Programa de Acción para Eliminación de la Lepra. O.M.S. O.P.S.. Oficina Regional de la O.M.S.1996.

7-Normas para el tratamiento de la Lepra. Ministerio de Salud y Acción Social. Secretaría de Salud. Servicio Nacional de Lepra. 1996

8-Prof. Dr. L. M .Baliña, Prof. Dr R.P.Valdez y Colaboradores. La Lepra en la última década del siglo XX. Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas- Vol 19 Suplemento. Septiembre/Octubre 1996.

9-GOODMAN Y GILMAN. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición.1997

10- Dra Noemí Cacace Linares (Docente de Farmacología de la U.B.A. Hosp. De Clínicas). Clofazimina. Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas. Volumen 19 Nro 5 Septiembre/ Octubre 1996