

Ponencia sobre terapéutica y criterio de alta en enfermos de lepra

Ponente Oficial:

PROFESOR DR. ANDRÉS VALDÉS ALVARINO. *Colaboradores:*

DRES.: G. BERNANDEZ BAQUERO, JOSÉ J. PEDRERA, RAFAEL GRILLO MARTÍNEZ Y JULIÁN MANZUR KATUR

I N T R O D U C C I O N

La lepra, enfermedad bíblica, ha acompañado a la Humanidad como la sombra al cuerpo, y el hombre la ha tratado con los medicamentos que aconsejaba el espíritu de la época, unas veces con remedios mágicos, otras con la llamada botica de excremento, ora con la botánica, después con los productos biológicos, hasta llegar a nuestra época, en la cual se han empleado desde la quimioterapia, pasando por productos hormonales y antibióticos hasta los tencio-activos. Los productos biológicos basados en sueros, vacunas, están prácticamente desechados en la actualidad, en el presente sólo el B.C.G. tiene vigencia tanto en el tratamiento del brote, como para levantar el estado defensivo frente a la infección-hanseniana.

La imposibilidad de cultivar el bacilo de Hansen y comprobaciones experimentales en animales, dificultan una valoración de resultados terapéuticos, esta tiene que ser hecha a base de la clínica, la baciloscopia y la anatomía patológica.

En toda terapéutica antileprosa hay que considerar los resultados inmediatos y los tardíos, muchas drogas de buenos resultados inmediatos, son pobres en sus acciones

tardías, por la presencia de la resistencia medicamentosa, este inconveniente trátase de obviar por algunos leprólogos, asociando o alternando algunos fármacos.

La medicación antileprosa actual puede compararse a la terapéutica antisifilítica, según Fernández, de la Argentina, estamos en la época del bismuto, no hemos llegado a los arsenicales y menos aún a la terapéutica penicilínica.

Primero le dedicaremos dos palabras al Aceite de Chaulmugra, está desechado por la mayoría de los autores como elemento terapéutico de primera fila, aunque es bueno señalar que tiene ardientes defensores.

Pasemos revista a algunos de los medicamentos de que disponemos actualmente:

1. —Sulfona y derivados.
2. —Ciba 1906 o tiourea.
3. —Tiosemicarbazona.
4. —Etip o Etisul.
5. —Drogas sulfas de acción lenta.
6. —Cicloserina.
7. —Drogas suizas: Vadrina y Neovadrina.
8. —Hidracida del ácido nicotínico y derivados.
9. —Estreptomina, Dihidro-estreptomina y Pas.

SULFONAS

El término genérico de sulfonas comprende la diamino difenil sulfona DDS llamada sulfona madre y sus derivados mono y bisustituído. En el momento presente es el medicamento de elección y entre ellos la droga preferida por la mayoría de los leprólogos es la sulfona madre.

Química:

La sulfona madre o DDS, es la diamino difenil sulfona y los derivados se obtienen por la sustitución de un hidrógeno del grupo NH₂ por diversos radicales, la sustitución puede ser en uno o en los dos grupos aminos, si se hace en un grupo amino solamente, son los menos sustituidos, si se hace en los dos grupos aminos son los bisustituídos.

Entre los bisustituídos tenemos el Promin o Promanida o Gluco sulfona sódica, con dos moléculas de glucosa sulfoxilato sódico; la diazona con dos grupos metil sulfoxilato de sodio; la sulferetrona (con dos radicales, propil benceno y dos grupos sulfoxilato de sodio en posición 1 y 3. Entre las sulfonas monosustituídas tenemos la propia sulfona, y la succinil sulfona, etc.

Farmacología:

Las sulfonas bisustituídas al parecer actúan, gracias a su transformación en sulfona madre. Las sulfonas monosustituídas parecen no transformarse en el organismo, sufriendo un proceso de oxidación al eliminarse. La DDS se absorbe en el 90% y su eliminación por la orina es muy lenta, esto hace que después de una dosis única de 100 mgs. a las 24 horas todavía existe un nivel útil en la sangre. La sulferetrona se absorbe mal y se elimina por las heces hasta el 90%, la diazona se absorbe la mitad de la dosis. La propia sulfona se elimina el 93% de la droga por la orina en las primeras 24 horas.

Modo de acción:

Para Gómez Orbaneja y García Pérez tienen un mecanismo de acción poco conocido. Lorinez y col. opinan que es posible que la droga se combine o reaccione con los polisacáridos microbianos o del tejido que alteren su reactividad y así inhiben su desarrollo en los procesos patológicos. Según Meny Bergel en la actividad antioxidativa primaria, directa de las sulfonas es donde reside su actividad terapéutica. Rath de Souza y Souza Lima sugieren que las sulfonas actúan más que contra el germen, sobre el por ellos llamado complejo célula de Wirchow-bacilo de Hansen, especialmente contra el elemento celular alterando su metabolismo y creando así un medio de vida difícil para el germen.

Actividades terapéuticas:

Desde las primeras semanas de tratamiento se notan las mejorías de las lesiones mucosas, las laringitis lepromatosas desaparecen, así como los fenómenos de afonía y estenosis que en el pasado llevaban al enfermo hasta la traqueotomía, las rinitis crónicas mejoran rápidamente; las ulceraciones específicas de la piel curan también. Hace menos de veinte años no era raro ver a los enfermos en los leprocomios todos vendados felizmente después del tratamiento por sulfonas; ya no se ven estos cuadros dantescos, sobre las lesiones cutáneas se observa, desaparición de lepromas, desinfiltración de las lesiones, rebrote de cejas y pestañas, sobre el estado general hay aumento del peso y mejoría del psiquismo de los pacientes, las lesiones oculares son poco sensibles al tratamiento, las manifestaciones de los nervios periféricos responden al remedio no sólo de manera inconstante, sino hasta paradójicamente acentuando las retracciones, la baciloscopia del moco nasal y de las lesiones disminuyen y se negativizan, en cuanto a su imagen histo-

patológica. Azulay observa que el 51.9% de los casos persiste la estructura histopatológica típica y los bacilos, el 23% presenta células de Wirchow pero son abacilares y un 21% presenta inflamación inespecífica. No vió ninguna transformación estructural al tipo tuberculoide.

Se señala la conveniencia del cambio temporario de la medicación para evitar resistencia medicamentosa.

Los casos en remisión (blanqueados) pueden experimentar recaídas, se recomienda una vigilancia estrecha, una vez terminada la cura.

Acciones secundarias:

Se señala la anemia hipocrónica con cierta frecuencia, para unos de mecanismo hemolítico, debido a la infiltración lepromatosa medular, esta anemia cede fácilmente con hierro, que se recomienda darlo de manera habitual, pocas veces es necesario la interrupción por esta causa.

Se produce en hepatitis con íctero y hasta casos fatales. Smith señala que en ausencia de disfunción hepática previa no hay evidencia de daño hepático por lo menos funcional. Jonquieres, de la Argentina, señala que la médula y el hígado del lepromatoso en estado de meiopragia por la infiltración leprosa sufre más fácilmente la posible acción tóxica de la sulfona, siendo en realidad la reacción lepromatosa que desarrollándose sobre un sustractum anatómico funcional alterado, el factor más importante en las reacciones observadas. Por lo tanto, el concepto simplista, de la toxicidad de la sulfona, es poco admisible. Se han señalado, además, erupciones medicamentosas que pueden llegar hasta la entodermia, trastornos digestivos, como gastritis, náuseas, etc., psicosis de tipo maníaco depresiva con tendencia al suicidio, pero el más importante de todos es la lepra-reacción, que se presenta entre el 25 a 60% de los casos, sobre todo en

los primeros meses de tratamiento, para evitar esta se recomienda comenzar con dosis pequeñas, y Pí se presenta los primeros síntomas de intolerancia, administrarla con antihistamínicos de síntesis; si persiste ésta cambiar a otra droga.

RESUMEN

Se emplea de preferencia la sulfona madre; por su mayor actividad terapéutica igual toxicidad y menor costo.

El Promin es eficaz, pero presenta el inconveniente de su administración endovenosa.

En la actualidad se están empleando las sulfonas bisustituidas, de uso oral, tanto como la sulfona madre. Se emplean menos la monosustituidas, frente a intolerancia por vía oral, así como para tener un mayor control del tratamiento impuesto se puede usar las sulfonas intramuscularmente.

En lepra ninguna droga de las descubiertas es exitosa en todos los casos, las propias sulfonas tienen un porcentaje de fracasos alrededor de un 10%.

Para algunos no existe una verdadera sulfona resistente.

CIBA 1906 (DPT) Difenil tiourea La 4, butoxi 4, dimetil amino-difenil-tiourea /o (tiocarbanilida)

Se presenta en comprimidos de 500 miligramos, la dosis diaria es de 25 a 40 miligramos por kilogramo de peso. Comenzar por 500 mlgs. diarios por una semana aumentando 500 miligramos por semana, hasta llegar a la dosis deseada, algunos usan 2,000 miligramos y otros 3,000 miligramos. Después de la administración oral de una dosis única de 1,500 miligramos, solamente el 10% de la dosis es absorbida, y el 99% de la dosis absorbida, es rápidamente excretada por la orina en forma de metabolitos bencénicos insolubles. La primera experiencia fue realizada en 1956 por Davey y Currie, que

administrando una dosis diaria de 1,500 a 3,000 miligramos por vía oral, no encuentran toxicidad y sí en cambio, acción terapéutica similar a la DDS. Reportes posteriores en todo el mundo han confirmado estos resultados. Desafortunadamente hay evidencia que después de un período de tres años de tratamiento, la resistencia a la droga se produce, llevando al enfermo a la recaída si no es transferido a otra droga. Es la droga de elección para los enfermos que no toleran la DDS. Luce ser la droga antileprosa menos tóxica.

Se ha usado combinada con la DDS a razón de 2,000 miligramos de Cuba 1906 y 100 miligramos de DDS diario por vía oral, con muy buenos resultados en todas las formas de lepra.

TIOSEMICARBAZONA

Entre éstas, la más activa es el TBI, se han usado por la vía oral, intramuscular, intranodular; y en aplicaciones tópicas.

Se presenta en comprimidos de 25 y de 50 miligramos. Como dosis media se recomienda la de 200 miligramos diarios, comenzando por 50 miligramos diarios la primera semana, 100 miligramos diarios la segunda semana, 150 miligramos diarios la tercera semana y 200 miligramos la cuarta semana y siguientes. Algunos prefieren dosis de 300 miligramos diarios.

Hay que considerar que en la Tiosemicarbazona los resultados inmediatos y los tardíos, los primeros son tan buenos como con la DDS, y los segundos son desalentadores, en algunos enfermos la mejoría se estaciona y en otros se produce un empeoramiento clínico, bacteriológico, e histopatológico, instalándose la resistencia a la droga. Se ha señalado que las recaídas son menos frecuentes cuando se alternan la DDS con la Tiosemicarbazona, con esta droga pueden presentarse como reacciones secundarias, durante el

tratamiento, trastornos digestivos, alteraciones sanguíneas, reacciones alérgicas, lesiones hepato-tóxicas, visión borrosa, con sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. También se han señalado brotes lepromatosos (entre un 2d y un 63%), pero estos brotes generalmente no se acompañan de iritis ni de neuritis, e inclusive la Tiosemicarbazona tiene una de sus mejores indicaciones en las reacciones lepromatosas acompañadas de neuritis sobre todo por vía intramuscular; a la dosis de 100 miligramos, cada seis horas hasta obtener una mejoría evidente.

ETIP O ETISUL Es el Aietil-ditiosolisoptalato.

Se usa esta droga en fricción sobre la piel, en dosis de 5 gramos dos veces por semana. Está demostrado que se absorbe por la piel y se elimina por el sudor, parte de la droga se absorbe y circula por la sangre.

Se ha señalado la espectacular caída del índice bacteriano en algunos casos. Después de usar por tres a seis meses la droga, la resistencia a la misma aparece y los enfermos empeoran si se persiste en el tratamiento. Luce ser más activa en casos frescos, vírgenes de tratamiento.

Hay quienes consideran que es preferible usar el Etisul en el comienzo del tratamiento, con una droga antileprosa como la DDS.

SULFAS DE ACCION LENTA ** Sulfadimetoxina

Se presenta en comprimidos de 500 miligramos. Con dosis de 1,500 miligramos por día se mantienen niveles terapéuticos útiles y suficientes, para el tratamiento de la lepra en general, la tolerancia fue excelente y no se registraron casos con efectos secundarios indeseables, algunos la consideran superior a la DDS. El 80% de la dosis administrada, circula por la sangre en forma libre y acetilada, la parte terapéutica es la forma libre, se elimina en su mayor

parte por la orina en forma de un compuesto glucurónico muy soluble.

ORISUL (Sulfafenasol)

El Orisul usado en la lepra lepromatosa fue de poco valor, más beneficioso en el tratamiento de la forma tuberculoide y casos límites, causando además parcial repigmentación de las lesiones crónicas. Debe sin embargo señalarse la posible peligrosidad de esta droga, por cuanto recientemente ha sido observado en nuestro medio, varios casos de Síndrome de Lyell (necrosis tóxica epidémica) ; de gravísimo pronóstico.

CICLOSERINA: Sinonimia OXAMICINA. SEROMICINA O TISOMICINA

Es la D-4 amino-isoazolidinona. Se presenta en cápsulas de 250 miligramos la Cicloserina es un antibiótico aislado de cultivos de estreptomicis orchidaceus, garvphalus y levandulae.

Sus efectos secundarios son varios: dermatitis, digestivos, neurotóxicos, etc. Los accesos de tipo epiléptico pueden deberse a que el enfermo tenga antecedentes de epilepsia o a que elimine mal por la orina y experimente un cuadro acumulativo.

Se señala que después de un año de tratamiento con Cicloserina, no se obtienen mejores resultados que con la DDS. Se puede usar como una droga alternante. Es una droga muy activa en casos recientes, se han registrado reacciones leprosas en enfermos bajo su tratamiento.

DROGAS SUIZAS: VADRINE Y NEO-VADRINE OXIDIAZOLONAS

Las drogas se usan a la dosis de 30 a 40 miligramos por kilogramo de peso por día. Tienen acción definitiva en la lepra lepromatosa, durante los dos primeros años

de tratamiento, se le considera de acción terapéutica pareja a la DDS.

Puede utilizarse en los casos que haya intolerancia a la DDS, pero no se aconseja usar después de un período de más de dos años de tratamiento, pues se produce resistencia medicamentosa. Se ha usado asociado a la DDS y a la Sul-feretrona y parece tener acción aditiva.

HIDRACIDA DEL ACIDO ISONICOTINICO Y DERIVADOS

Casi todos los autores coinciden en que tiene poca acción beneficiosa en la lepra, su empleo en combinación con otras drogas merece ser estudiado.

LA PIRAZINAMIDA

Hay opinión que los casos tratados con ella no mejoraron, igual sucede con algunas hidrazonas.

ESTREPTOMICINA-DIHIIDROESTREPTO- M1CINA Y PAS

Hasta ahora no se han referido resultados notables, algunos autores la preconizan para el tratamiento de las manifestaciones agudas de la enfermedad.

El PAS ha sido ensayado, ya sólo o en combinación con otros agentes con pocos resultados prácticos.

TRATAMIENTO DEL BROTE DE LEPRO

Ante un paciente en brote de lepra es necesario: examinarlo minuciosamente desde el punto de vista general, para despistar cualquier proceso intercurrente que pudiera haber desencadenado el cuadro, o estarlo manteniendo. Después diferenciarlo si se trata de una tubeiculoide o de un lepromatoso.

Si es un tuberculoide y consulta en brote virgen de remedio, le iniciamos el tratamiento antileproso, y si el brote se ha producido durante la terapéutica antileprosa, aumentamos la dosis de ésta.

R. M.
Nov - Dic. 1962

Fernández, de la Argentina, considera que el brote de lepra tuberculoides es de naturaleza esencialmente alérgico y considera indicado los córticoesteroides.

No existe unanimidad de opinión sobre la significación pronóstica del brote lepromatoso, pero es evidente que dificulta el mantenimiento de la medicación específica.

Los medicamentos empleados en el brote son considerables: calcio, tártaro emético, transfusiones sanguíneas, suero glucosado, la Escuela Española con el ácido succínico, plasma, antihistamínicos, sulfas, antibióticos, bicarbonato de sodio, antipalúdicos, etc., y medicamentos de acción sintomática: sedantes, analgésicos, etc. Su gran número ya hace sospechar la extrema rebeldía de algunos brotes, que obligan a recurrir, a una verdadera polifarmacia.

De entrada puede tratarse al enfermo del brote lepromatoso con tártaro emético al 1%, si resiste la terapéutica se recomienda asociarlo a la mezcla de estreptomina, dihidroestreptomina, durante una semana, si no hay mejoría se puede dar cloromicetyn asociado a pequeñas transfusiones sanguíneas y a la penicilina, o se puede sustituir en la asociación el cloromicetyn por los antipalúdicos, si se mantiene el brote utilizar como tratamiento heroico y en último extremo a los corticoides y a la ACTH. Frente a un caso extraordinariamente grave comenzar por ACTH endovenoso o córticoesteroides parenteral, si hay mejoría pasar al córticoesteroide por vía oral. En presencia de un cuadro menos grave comenzar por la cortisona y aun derivados.

El tratamiento de la lepra en reacción lepromatosa con córticoesteroides, constituye en la actualidad un hecho conflictivo. Algunos la consideran indicado y para otros está contraindicado, los primeros señalan su gran acción antiinflamatoria, para los segundos, temen que una terapéutica prolongada de cor-

ticoides producen no solo accidentes de i cortisonismo) sino que además va a disminuir la resistencia frente a las infecciones intercurrentes y agravar la lepra. Durante el tratamiento del brote con córticoesteroides debe reducirse la dosis lo antes posible, incluyendo el medicamento antileproso en ese momento, si bien iniciándolo con dosis pequeñas, para ir posteriormente aumentándolo paulatinamente, las precauciones deben extremarse si el medicamento a usar fue el mismo que desencadenó el brote, o se estaba usando cuando se pre-entó el estado reaccional, motivados por fenómenos no ligados a la droga, en este caso se puede considerar el cambio de la vía de administración, pasarle sulfona oral a inyectable. Durante un tiempo prudencial se dan conjuntamente la droga antileprosa y el córticoesteroides y por último suspendemos éstos. Hay que tener en cuenta el hecho bien comprobado que mientras más tiempo lleve el enfermo bajo la acción del córticoesteroides más difícil es la suspensión de esta droga y a veces la simple reducción de la dosis produce una recaída (fenómeno de rebote) que obliga a nueva alza de la dosis y al establecimiento de un verdadero círculo vicioso. También es posible observar el fenómeno que Melamed, de la Argentina, denomina de "escape" nombre bien descriptivo de la siguiente situación: tenemos un enfermo en brote controlado por determinada cantidad de córticoesteroides, y sin que nada lo explique aparentemente, sufre un empeoramiento, lo interpreta como un escape a la terapéutica, y señala que ante este fenómeno debe suspenderse la droga.

Recientemente Souza Lima y Souza Campos han tratado brotes lepromatosos mediante la administración oral de 100 a 200 miligramos semanales de BCG con buenos resultados.

Por todo lo anteriormente expuesto de modo sucinto, vemos, como el trata-

miento del brote pone a prueba las dotes positivas de ambos, médico y paciente.

CRITERIO DE ALTA PARA LOS ENFERMOS DE LEPROA

A tenor de los avances en leprología, en la clínica (clasificación), baciloscopia, inmunología, terapéutica y profilaxia, en esta materia, se hace necesario una revisión del criterio del alta en estos enfermos.

Igualmente, en este sentido abunda la idea actual de transformar la función a desempeñar por los Hospitales Especializados (Leprocomios) para esta afección.

El recorrido del sujeto confirmado de lepra ha de ser: primero Dispensario donde debe continuar el tratamiento, siempre que no sea un caso altamente infectante o a no ser que las condiciones sanitarias adversas de su medio lo exijan o bien que exista una afección intercurrente que haga indispensable su hospitalización. Segundo, el tratamiento hospitalario será enfocado con un criterio de estancia provisional del leproso en cuanto a su propia enfermedad, con la idea de aprovechar al máximo los recursos institucionales, cubriendo un mayor número de casos, y evitando de paso todos los inconvenientes de larga estadía de los enfermos en dicho centro, ya que, "en lepra es mejor reducir la infecciosidad en muchos, que abolirla en unos pocos".

Tercero: una vez tratada la enfermedad intercurrente o bien obtenida una apreciable mejoría (sin exigirla absoluta) en cuanto a su enfermedad, el paciente debe pasar nuevamente a la atención Dispensarial de su demarcación donde el tratamiento será estrictamente controlado.

Naturalmente de un modo simultáneo se efectuará el control higiénico de su medio ambiente, así como, el despistaje de convivientes y contactos.

DEL ALTA EN EL DISPENSARIO

Aquí, es necesario partir del punto fundamental que significa la ubicación del caso dentro de las formas clínicas actualmente aceptadas de modo universal, de todos modos, el hecho más importante, desde el punto de vista sanitario, lo constituye el dato de ser abacilífero o bacilífero en mayor o menor grado. En el primer caso, sólo se exigirá tratamiento y control durante dos años, siempre que se observen regresiones clínicas de las lesiones, mantenimiento de la negatividad bacilos cópica, positivización del Mitsuda, y no actividad histopatológica. El seguimiento constará de un examen anual, clínico y bacteriológico durante cinco años.

En el segundo caso, es decir, en enfermos bacilíferos, será requisito para su alta: ausencia de lesiones activas, tanto clínicas como histopatológicas, negatividad de la baciloscopia en mucosa nasal y lesiones cutáneas, mantenimiento de un buen estado general y exámenes complementarios dentro de los límites normales. Todo esto, durante un período de cinco años. El alta nunca se considerará de un modo absoluto, ya que se exigirá un examen de control cada seis meses.

Estas normas generales deben interpretarse con cierta flexibilidad, adecuándose en cada caso particular a las necesidades y caracteres del mismo.