



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FARMACOS LEPROSTATICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA AIDA HERNANDEZ HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
CICLO TESIS 1979
CATEDRA Q.T. 1681
FECHA _____
PROG. _____

FARMACOS PROSTATICOS



MARIA AIDA HERNANDEZ BERNANDEZ

A N E X O I I

Jurado asignado originalmente
según el tema

| | |
|---------------|------------------------------------|
| PRESIDENTE, | Prof. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA |
| VOCAL | " H. CONSUELO HIDALGO MONDRAGON |
| SECRETARIO | " ETELVINA MEDRANO BARRA |
| 1er.SUPLIENTE | " TERESA COPPOLA FERNANDEZ |
| 2do.SUPLIENTE | " RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR |

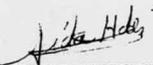
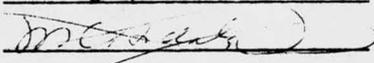
Sitio donde se
desarrollo
el tema

BIBLIOTECAS

CENTRO MEDICO, DR. PASCUA,
POLITECNICO NACIONAL (PCIEA)
FACULTAD DE QUIMICA

Sustentante: MARIA AIDA HERNANDEZ HERNANDEZ

Asesor del Tema: CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

I N D I C E

| | |
|--|----|
| INTRODUCCION | 1a |
| C a p í t u l o I | |
| DESCRIPCION BREVE DE LA LEPRO | 1 |
| a) Etiología y Transmisión | 1 |
| b) Historia y Distribución | 1 |
| c) Clasificación de la Lepra | 3 |
| d) Leprominorreacción | 5 |
| C a p í t u l o II | |
| DESCRIPCION DEL MYCOBACTERIUM LEPROE O BACILO DE HANSEN | 6 |
| a) Constituyentes Químicos | 8 |
| b) Cultivos | 8 |
| c) Inoculaciones | 9 |
| C a p í t u l o III | |
| RESISTENCIA A FARMACOS | 9 |
| C a p í t u l o IV | |
| FARMACOS | 11 |
| 1- SULFONAS | 12 |
| a) Relación Estructura - Efecto | 13 |
| b) Sulfonas que se usaron y se usan | 21 |
| c) Absorción, Metabolismo y Excreción | 30 |
| d) Toxicidad | 31 |
| e) Mecanismo de Acción | 32 |
| f) Vía de Administración y Productos Comerciales | 34 |
| 2- TIOCARBANILIDAS | 36 |
| a) Relación Estructura - Efecto | 37 |
| b) Tioctarbanilidas que se usaron | 39 |
| c) Absorción, Metabolismo y Excreción | 40 |
| d) Toxicidad | 41 |
| e) Mecanismo de Acción | 41 |
| 3- SULFONAMIDAS | 43 |
| a) Relación Estructura - Efecto | 45 |
| b) Sulfonamidas que se usaron y se usan | 47 |
| c) Absorción, Metabolismo y Excreción | 51 |
| d) Toxicidad | 53 |
| e) Mecanismo de Acción | 53 |
| f) Vía de Administración y Productos Comerciales | 55 |

| | |
|--|----|
| 4- RIMINOFENAZINAS | 56 |
| a) Relación Estructura - Efecto | 58 |
| b) Riminofenazinas que se usaron y se usan | 59 |
| c) Absorción, Metabolismo y Excreción | 61 |
| d) Toxicidad | 62 |
| e) Mecanismo de Acción | 63 |
| f) Vía de Administración y Productos Comerciales | 64 |
| 5- RIFAMICINAS | 65 |
| a) Relación Estructura - Efecto | 66 |
| b) Rifamicinas que se usaron y se usan | 70 |
| c) Absorción, Metabolismo y Excreción | 74 |
| d) Toxicidad | 75 |
| e) Mecanismo de Acción | 75 |
| f) Vía de Administración y Productos Comerciales | 76 |
| 6- TALIDOMIDA | 77 |
| a) Relación Estructura - Efecto | 78 |
| b) Talidomida | 80 |
| c) Absorción, Metabolismo y Excreción | 82 |
| d) Toxicidad | 83 |
| e) Mecanismo de Acción | 83 |
| f) Vía de Administración y Productos Comerciales | 85 |
| CONCLUSIONES | 86 |

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

La lepra es una enfermedad muy antigua, la cual todavía no es posible curar, solamente se controla.

Es una enfermedad acerca de la cual se tienen muchos prejuicios, como son: es muy contagiosa, es un castigo, es el símbolo de todos los sufrimientos, etc. Debido a esto el paciente no solo sufre por la enfermedad misma, sino también por su aislamiento social.

En este trabajo se hace un breve estudio sobre el M. leprae y los fármacos (en su mayoría los mas recientes) que se han utilizado en el tratamiento de la lepra, con el fin de dilucidar el porque dichos fármacos no han podido tener una verdadera actividad.

Se trata también de obtener alguna relación estructural entre los fármacos que han mostrado poseer cierta actividad. Para tener mas o menos una idea de los requerimientos estructurales necesarios en un fármaco, para que posea actividad en la lepra. Esto solo nos sirve para tener una idea como anteriormente se dijo, ya que no es posible tomar esto como algo estrictamente verdadero, debido a que estos fármacos no fueron sintetizados en base a la lepra, la mayoría de ellos fueron sintetizados en base a la tuberculosis.

Capítulo I

DESCRIPCION BREVE DE LA LEPRO

a) ETIOLOGIA Y TRANSMISION

La lepra es una de las enfermedades más antiguas descritas en la historia del hombre. Es una enfermedad crónica infecciosa caracterizada por ciertas manifestaciones clínicas y patológicas en el hombre. Estas manifestaciones son el resultado del alojamiento y la multiplicación del Mycobacterium leprae en los tejidos y la reacción del huésped a estos. Su período de incubación varia de 3 a 5 años o más. Aunque es adquirida por contacto íntimo y prolongado con casos avanzados bacilíferos (enfermos con lepra lepromatosa no tratados) y nunca de manera incidental o fortuita.

b) HISTORIA Y DISTRIBUCION

La lepra fue descrita en la antigüedad en la India, China y Egipto. Esta fue diseminada a Europa y llegó a ser endémica en la Edad Media. Cerca de 300 años más tarde esta pudo ser estabilizada en América del Sur y después fue traída a América del Norte por europeos y africanos.

La lepra era frecuente a fines del siglo pasado en los países escandinavos. De ahí ha pasado a situarse a los países tropicales y subtropicales, no por factores climatológicos o geográficos, sino por las condiciones socio-

económicas deficientes de dichos países. La lepra es y ha sido siempre una enfermedad de los pobres.

Se calcula la existencia de 10 a 12 millones de enfermos en el mundo, especial mente en Africa, Asia y América Latina.

En América existe desde el Sur de E.E.U.U. hasta Argentina.

En México existen entre 14,000 a 15,000 enfermos en todo el país, pero es seguro que debe haber más. El foco principal se inicia en el Sur de Sonora, sigue por Sinaloa Nayarit, Colima, Jalisco, Michoacán, Guerrero y Oaxaca y se mete por Guanajuato y Querétaro hasta el D. F. El foco nororiental abarca Nuevo León y Tamaulipas y el peninsular a Campeche y Yucatán. Aunque puede haber enfermos en toda la República debido sobre todo a corrientes migratorias internas, son los estados de Sinaloa, Jalisco, Colima y Michoacán los más afectados.

La lepra fue traída a México por los conquistadores españoles en 1519 y mantenida por la corriente comercial con China y Filipinas durante 4 siglos.

c) CLASIFICACION DE LA LEPROA

La clasificación de la lepra se hace desde el punto de vista inmunológico y se consideran 2 tipos polares.

- 1) Lepromatoso
- 2) Tuberculoide

También se tienen 2 grupos:

- a) Indeterminados
- b) Dimorfos, Interpolares o Bordelinos

LEPROA LEPROMATOSA

Es la forma sistémica, progresiva e infectante de la enfermedad. Sus manifestaciones principales están en la piel, las mucosas y en los nervios periféricos, aún cuando puede atacar a casi todos los órganos, excepto al sistema nervioso central.

Bacteriológicamente se caracteriza por la presencia en abundancia de *M. leprae* en lesiones cutáneas y mucosa nasal e inmunológicamente por una resistencia disminuida y aun ausente, comprobada por el empeoramiento progresivo y la reacción negativa a la lepromina.

Cuando la enfermedad progresa los troncos nerviosos son invadidos, hay atrofia de la piel, músculos y absorción de huesos pequeños.

Reacción Leprosa

Solo los casos lepromatosos presentan esta patología infecciosa. Esta reacción es caracterizada por fiebre, las lesiones aumentan de tamaño se ulceran, se inflaman, hay neuritis aguda, iridociclitis y orquitis.

La reacción se presenta en un 60% de los casos lepromatosos, la causa que la produce se desconoce.

LEPRA TUBERCULOIDE

Este tipo de lepra es regresiva, cura espontáneamente, no es infectante y no presenta manifestaciones sistémicas.

Bacteriológicamente se caracteriza por la ausencia de bacilos, histopatológicamente, por su estructura típica tuberculoide, constituida por células epiteloideas rodeadas por linfocitos e inmunológicamente por un estado de resistencia que lleva a la curación espontánea, generalmente acompañada de hipersensibilidad específica a la lepromina.

En este tipo de lepra hay degeneración de los troncos nerviosos, los cuales causan anestesia y parálisis en las extremidades.

LEPRA INDETERMINADA

Es la lepra en su inicio, difícil de diagnosticar por las escasas manifestaciones clínicas que presenta.

Sus lesiones estan en la piel y nervios periféricos. En la piel se observan manchas hipocrónicas anestésicas. No hay reacción leprosa.

LEPRA DIMORFA

Esta presenta características clínicas, bacteriológicas e histopatológicas de los dos casos polares.

Su clasificación clínica es difícil hasta que pasa ese estado de duda inmunológica, que se define hacia uno de los polos, por desgracia mas hacia el polo lepromatoso

d) LEPRMINORREACCION

Esta prueba consiste en la preparación de un antígeno a partir de tejido lepromatoso rico en bacilos, el cual es inyectado intradérmicamente. Después de la inyección se hace la lectura hasta los 21 días "Reacción de Mitsuda" y se considera positiva cuando se forma un nódulo e inclusive cuando se ulcera. La reacción da positiva en los casos tuberculoides y negativa en los casos lepromatosos.

Esta prueba solo sirve para clasificar la lepra y no tiene valor diagnóstico, ya que individuos sanos dan reacción positiva.

Capítulo II

DESCRIPCION DEL MYCOBACTERIUM LEPRAE O BACILO DE HANSEN

El organismo causante de la lepra es el *Mycobacterium leprae*, descubierto por Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1874.

M. leprae pertenece al orden de los actinomicetales, familia mycobacteriaceae y género mycobacterium. La característica mas común de este género es la ácido-resistencia

Morfología

Su forma es recta o ligeramente curvada, mide de 1 a 8μ de largo y 0.2 a 0.5μ de ancho. Sus extremidades pueden ser en puntas pero usualmente son romas, sobre todo una de ellas mas pronunciada. Sus partes distales son redondeadas pero también algunos bacilos presentan ensanchamientos que les dan un aspecto difteroiide.

M. leprae en tamaño, morfología y ácido-resistencia a la tinción es semejante a *M. tuberculosis*.

M. leprae frecuentemente se encuentra formado conglomerados llamados Globis, que tienen la apariencia de un paquete de cigarrillos, los cuales se encuentran unidos por una sustancia de naturaleza lipídica denominada glia. Estos globis son de gran valor para diferenciarlos de otras micobacterias. Este aspecto morfológico es típico de enfermos virgenes de tratamiento y que padecen de lepra lepromatosa, mientras que en la lepra tuberculoide se encuen

tran en forma aislada.

M. leprae se encuentra rodeado de una zona transparente a los electrones, la cual es de naturaleza lipídica. Esta zona es diferente en el bacilo de la lepra humana y de la lepra murina. En la lepra humana esta zona esta constituida por gotitas de material hidrofóbico que siempre estan líquidas a la temperatura del cuerpo y nunca presentan una estructura laminar cristalina. En tanto la zona que rodea al bacilo de la lepra murina esta constituida por estructuras membranosas cristalinas de apariencia acintada. Este material es sólido a la temperatura corporal del ratón.¹

La morfología de *M. leprae* varía con las diferentes fases de la lepra así como en enfermos tratados. En estos últimos los globis empiezan a disminuir y aparecen unos bacilos sueltos, hay pérdida del halo periférico (cápsula),² desintegración de los bacilos la cual se manifiesta por coagulación de su citoplasma, los bacilos son teñidos irregularmente usando el método de Ziehl-Neelsen.

Basandose en las alteraciones de la morfología y coloración del bacilo existen unos índices para medir el grado de positividad y de efectividad del tratamiento.

Indice Bacteriológico (I.B.) nos da una idea de la - - cuantía bacilar global, mientras que el Indice Morfológico (I.M.) expresa el porcentaje de formas bacilares viables.

De acuerdo con las observaciones con microscopio elec-

1- Int. J. Leprosy 45, 248-253 (1977)

2- Int. J. Leprosy 29, 84-87 (1961)

trónico se ha visto la presencia de filamentos de peptidoglicolípido sobre la superficie de *M. leprae*³, estos filamentos los poseen las otras micobacterias como *M. tuberculosis*.

Se ha demostrado la presencia de enzimas como la o-difeniloxidasas específica de *M. leprae* y la ribulosa difosfato carboxilasa. Debido a la presencia de esta última enzima, Kato sugiere que *M. leprae* es probablemente un microorganismo quimioautotrófico.⁴

a) Constituyentes Químicos

Las paredes de *M. leprae* (aisladas del armadillo) contienen aproximadamente 60% de azúcares, entre los cuales tenemos principalmente arabinosa y galactosa con pequeñas cantidades de glucosa. También se encontraron aminoácidos, amino azúcares, ácido micólico y peptido-glycan.⁵

El ácido micólico responsable de la ácido-resistencia, es el parecido a otros miembros, del género *Micobacterium* tal como *M. tuberculosis*.

b) Cultivos

Innumerables pruebas se han hecho para cultivar *M. leprae* pero ninguna de ellas ha dado resultado, ya que los cultivos se contaminan con otras bacterias. Esto se debe en gran parte a que *M. leprae* requiere de varios días (20-30) para crecer.

3- Int. J. Leprosy 39, 906-907 (1971)

4- Nature New Biology 242, 179-180 (1973)

5- Int. J. Leprosy 44, 95-98 (1976)

c) Inoculaciones

Se han hecho varias pruebas para ver que tipo de animal es mas susceptible al inoculo de *M. leprae*.

Shepard. en 1960 encontró que *M. leprae* se desarrollaba en la almohadilla de la pata del ratón, debido a que este se desarrolla a una temperatura máxima de 37°C, siendo este un sitio ideal. Esta técnica presenta una desventaja, el tiempo que se requiere para tener un desarrollo, ya que de 2 a 6 meses apenas se obtiene un desarrollo limitado.

Este modelo de inoculación ha sido utilizado para la experimentación de fármacos, determinación de dosis mínimas eficaces y resistencia a fármacos.

También se ha visto que el armadillo es sensible al inoculo de *M. leprae*. El inconveniente que presenta es el tiempo que requiere, 15 meses para desarrollar la lepra.

Capítulo III

RESISTENCIA A FARMACOS

M. leprae desarrolla resistencia a muchos fármacos por ejem. dapsona, ditofal, tiambutosina, etc. Tal resistencia a el fármaco puede suceder por cualquiera de los 3 caminos siguientes:

a) Que M. leprae sea expuesto a concentraciones inhibitorias submínimas, a que el fármaco sea tomado irregularmente o en dosis inadecuadas, o a una mala absorción del -- fármaco cuando se da por vía oral.

b) Después de una recaída el organismo causante no puede responder tan favorablemente a el mismo fármaco como cuando se inicio el tratamiento con el mismo fármaco, debido a que M. leprae pudo ya ser expuesto a el fármaco en una fase temprana de la enfermedad.

c) Como un resultado de cepas mutantes del organismo - causante.

Capitulo IV

FARMACOS

Antes de 1941 se habian usado gran cantidad de fármacos en el tratamiento de la lepra, entre los cuales tenemos: yoduros, colorantes, vacunas, antibióticos, aceite de chaulmoogra, etc., pero ninguno de estos tuvo actividad.

Fue hasta 1941, cuando las sulfonas se empezaron a usar en la lepra dando buenos resultados. A partir de aqui otra gran cantidad de fármacos se han usado contra la lepra pero la mayor parte de ellos no han sido eficaces ya sea porque producen resistencia, causan efectos tóxicos, no tienen acción contra la enfermedad o tienen una actividad muy baja y son muy costosos. Los siguientes fármacos son algunos ejemplos: estreptomycina, isoftalato (ETIP, etisul), diaminodifenil sulfoxido DDSO, isoniazida, cicloserina, ácido p-aminosalicílico (PAS), etc.

Debido a la analogía etiológica entre la tuberculosis y la lepra, la mayor parte de los fármacos usados en esta, son fármacos que se han probado antes en la tuberculosis en la cual mostraron cierta actividad.

En este reporte se habla solamente de : sulfonas, tio-carbanilidas, sulfonamidas, riminofenazinas, rifamicinas y talidomida. Los cuales mostraron poseer cierta actividad y ser la mayoría de ellos los mas recientes.

Al final de cada tema se dan únicamente las dosis de los compuestos que actualmente se usan en la lepra.

1- SULFONAS

La efectividad terapéutica en la lepra empezó en 1941 cuando las sulfonas reemplazaron al aceite de chaulmoogra.

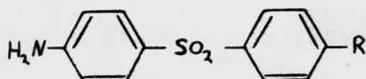
Faget en 1941 fue el primero que uso las sulfonas contra la lepra humana, la sulfona que uso fue la glucosulfona de sodio (Promin).

Fromm y Wittman sintetizaron la diaminodifenil sulfona (DDS, Dapsona) en 1908. Esta fue utilizada hasta el año de 1937 cuando su actividad antibacterial fue descubierta.

Su primer uso contra la lepra fue en 1947. Debido a que esta es tóxica se sintetizaron una serie de derivados con sustituyentes en los grupos amino, con el fin de obtener productos menos tóxicos.

a) RELACION ESTRUCTURA - EFECTO

Tabla 1⁶- Inhibición en el crecimiento de *Mycobacterium* sp. 607 por análogos de DDS.



| R | MIC, nmol/ml. | |
|--|---------------|----------------|
| | DDS sensible | DDS resistente |
| 4-NH ₂ | 8.1 | 3225 |
| 4-H | 1288 | >2576 |
| 4-OH | 12 | 2008 |
| 4-OCH ₃ | 95 | >1800 |
| 4-F | 319 | |
| 4-Cl | 120 | >400 |
| 4-Br | 256 | >500 |
| 4-NO ₂ | 432 | >600 |
| 4-NHOH | 34.4 | >1200 |
| 4-NHCHO | 18.1 | 3000 |
| 4-NHCOCH ₃ | 13.8 | >300 |
| 4-NHCH ₂ | 37.3 | |
| 4-NHC ₂ H ₅ | 54.4 | |
| 4-NHC ₃ H ₇ | 34.4 | >1200 |
| 4-NHC ₄ H ₉ | 110 | >650 |
| 4-NHC ₅ H ₁₁ | 377 | >500 |
| 4-NHC ₆ H ₁₃ | >360 | >400 |
| 4-NH(CH ₂) ₂ OH | 13.7 | 2500 |
| 4-NH(CH ₂) ₃ OH | 19.6 | >2400 |
| 4-NHCH ₂ COOH | 261.4 | >2200 |
| 4-NHCH ₂ COOCH ₃ | 32.8 | >800 |
| 4-NEt ₂ | >164 | |
| 4-N(C ₂ H ₅) ₂ | >257.0 | |
| 3-NH ₂ | 24.2 | 1300 |
| 2-NH ₂ | 44.2 | |
| 3,3'-diaminodifenil sulfona | 806 | |
| 4,4'-dihidroxi-difenil sulfona | 400 | |

De los datos presentados en la Tabla 1 se puede ver que DDS es superior a los otros análogos. La actividad de la N-formil y N-acetil derivados de DDS es probablemente debida a la hidrólisis de estos a la DDS.

También se puede ver que cuando el segundo grupo amino se sustituye por un grupo hidroxilo se obtiene un compuesto activo, aunque menos activo que la DDS. Esto se debe posiblemente a parámetros estéricos y electrónicos o a las propiedades del transporte.

Cuando el segundo grupo amino es reemplazado por un grupo metoxi se obtiene un compuesto inactivo, esto se debe posiblemente a una interferencia estérica con bloqueo del transporte activo.

Cuando un grupo amino de la DDS es reemplazado por un hidrogeno hay pérdida de actividad.

La actividad del compuesto monoacetil-DDS se debe a que este derivado es diacetilado completamente a DDS.

La actividad inhibitoria de los análogos de la 4-monoalquilamino es afectada por factores de distribución y estéricos. La sustitución del nitrógeno causa una disminución substancial comparada con la DDS, mientras un aumento en la longitud de la cadena causa una disminución progresiva en la actividad. El análogo de la 4-propilamina fue una excepción (debido posiblemente a variaciones experimentales). La 4-hidroxietil y la 4-hidroxipropilamina fueron completamente

activos, lo cual tiende a contradecir las consideraciones estéricas anotadas arriba. La 4-carbometoximetilamina fue moderadamente activa, pero el ácido carboxílico fue completamente inactivo, probablemente a la incapacidad del ion carboxilato a penetrar la pared celular micobacterial. Dos compuestos dialquilamino, la 4-dietilamino y diamilamino fueron inactivos como inhibidores. Los compuestos 3-amino y 2-amino fueron una tercera y una cuarta parte tan activos como DDS, mientras 3,3-diaminodifenil sulfona y 4,4-dihidroxidifenil sulfona fueron inactivos.

Ninguno de estos compuestos mostró ser útil contra cepas resistentes a DDS.

Tabla 2^{7,8} Sulfonas y compuestos estructuralmente relacionados.

| | Compuesto | Lepra Murina | Lepra Humana |
|-----|-----------|-----------------------|------------------|
| 1) | | inactiva activa | activa |
| 2) | | inactiva | |
| 3) | | inactiva | |
| 4) | | inactiva | |
| 5) | | inactiva | |
| 6) | | inactiva | |
| 7) | | ligeramente activa | activa activa |
| 8) | | inactiva activa | |
| 9) | | inactiva | |
| 10) | | inactiva | activa |
| 11) | | | activa |
| 12) | | inactiva | activa |
| 13) | | | activa activa |

7- Medicinal Chemistry V, 350-425 (1961)

8- Int. J. Leprosy 39, 340-348 (1971)

- 14) $\text{Na}^{\oplus} \text{O}_2 \text{S} \text{CH}_2 \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CH}_2 \text{SO}_2^{\ominus} \text{Na}^{\oplus}$ activa
- 15) $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4 \underset{\text{SO}_3\text{Na}}{\text{CH}} \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \underset{\text{SO}_3\text{Na}}{\text{CH}} \text{H}(\text{CHOH})_4 \text{CH}_2\text{OH}$ activa
- 16) $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$
 $\text{SO}_2 - \text{N} \begin{cases} \text{COCH}_3 \\ \text{Na} \end{cases}$ activa
- 17) $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$
 $\text{SO}_2 \text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ activa
- 18) $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3) - \text{N}=\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}=\text{N} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3) - \text{OH}$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ activa
- 19) $\text{Cyclohexane} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{Cyclohexane}$ activa
- 20) $\text{CH}_3\text{COHN} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NHCOCH}_3$ activa
- 21) $\text{CH}_3\text{OC} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{COCH}_3$
 $\text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}$
 $\text{N} = \text{N}$ activa

NOMBRES QUIMICOS

- 1- (4,4'-diaminodifenil sulfona), Dapsona, DDS
- 2- 4,4'-metilene dianilina
- 3- 4,4'-diaminodifenil cetona
- 4- 4,4'-diaminodifenilamina
- 5- 4,4'-diaminodifenileter
- 6- 4,4'-diaminodifenil disulfuro
- 7- 4,4'-diaminodifenilsulfóxido
- 8- 4,4'-diaminodifenilsulfuro
- 9- 4-aminofenilpiridilsulfona
- 10- (4-aminofenil 2'-aminotiazolil-5' sulfona) Tiazolsulfona,
Promizole
- 11- 4-amino, 4' isopropilaminadifenilsulfona
- 12- bis (p-hidrazinafenil) sulfona
- 13- disodio (p-l-sulfoetilaminofenil)sulfona, Avlosulfon 2196
- 14- (diaminodifenilsulfona formaldehidosulfoxilato disódico),
Diasona, Diamidín, Sulfoxona
- 15- (4,4'-diaminodifenilsulfona-N,N'-di (dextrosa sulfonato
sódico) Glucosulfona, Promin
- 16- (sodio 2-acetilsulfamil-4,4'-diaminodifenilsulfona)
Acetosulfona, Promacetin
- 17- propionilsulfamil-4,4'-diaminodifenilsulfona
- 18- difenilsulfona 4,4'-bisazo-p-isopropilmetacresol
- 19- di-hidnocarpil-4,4'-diaminodifenilsulfona, Hydnosulfona

20- diacetil diaminodifenilsulfona, Acedapsona, DADDS

21- 4,4'-[p-fenilenebis (metilidineimino^p-fenilenesulfonil)]
bisacetanilida, PSBA

De los datos presentados en la Tabla 2 se observa que el reemplazamiento del grupo $-SO_2-$ (sulfona) da por resultado una pérdida en la actividad, excepto cuando este se reemplaza por el grupo $-SO-$ (sulfóxido), debido probablemente a que este es oxidado in vivo.

En los compuestos 1,8 hay una contradicción en los resultados obtenidos por dos investigadores, esto puede ser debido a variaciones en los experimentos,

La actividad de las sulfonas depende de la presencia de la difenilsulfona con grupos amino en las posiciones (4,4') o grupos capaces de convertirse a tales in vivo.

Los requerimientos estructurales mínimos para la actividad son aparentemente los siguientes:

- a) Substitución en ambos grupos amino (4,4')
- b) Monosustitución en uno de los grupos amino
- c) El grupo 4' amino puede ser reemplazado por grupos electrónicamente similares tal como un grupo hidroxilo
- d) Los análogos heterocíclicos de la DDS retienen la actividad siempre que sean isósteros del compuesto originario

b) SULFONAS QUE SE USARON Y SE USAN

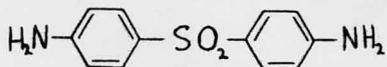
La primera sulfona que se utilizó contra la lepra fue promin, la cual se administraba por vía intravenosa en dosis del rango de 0.4-5.0 g diariamente (seis días a la semana).

Los efectos tóxicos que producía promin fueron depresión de la médula del hueso con resultado de anemia y leucopenia, con regreso a la normalidad después de la cesación de la terapia. La necesidad de la administración parenteral diaria fue otra limitación mayor. La investigación de un sustituto para promin, el cual fuera menos tóxico y tan activo contra *M. leprae* cuando se administrara por vía oral, permitió el uso de (diasona y solapsona) y ellas fueron dadas en dosis diarias de 2 y 6 g respectivamente.

Otras dos sulfonas fueron también usadas durante este período. Una fue acetosulfona (promacetin) y la otra fue tiazolsulfona (promizole), la primera fue dada a dosis diarias de 3-4 g, la dosis diaria del segundo fue de 5-7 g. Ninguno de estos fármacos se uso extensivamente, excepto la diasona, la cual se usa hasta la fecha pero en dosis mas bajas.

La DDS es el fármaco de mayor utilidad en el tratamiento de la lepra.

DAPSONA, DDS, (4,4'-diaminodifenilsulfona)



Es el fármaco de mayor utilidad en la lepra tanto en el tratamiento individual como en el tratamiento en masa.

Existen diferencias en las dosis recomendadas de DDS para la administración oral. Mientras la dosis máxima puede ser reconocida por los efectos tóxicos producidos (irritación maculopapular con erupciones, dermatitis exfoliativa, etc.), la dosis efectiva mas baja es difícil de determinar, ya que como la lepra es una infección crónica, en la cual el punto final de la terapia es incierto.

La recomendación oficial (Organización Mundial de la Salud 1966) es que la dosis semanal máxima total para un adulto de 60Kg sea de 600mg y esta dosis puede ser dada en un día, o dividida en dosis diarias o dos veces a la semana.

Trabajos mucho mas recientes sugieren que dosis mucho mas pequeñas pueden ser igualmente efectivas, tanto clínica como bacteriológicamente.

En un estudio que se realizó en 15 pacientes con lepra lepromatosa, se les administro DDS en dosis de 50mg dos veces a la semana durante 12 meses. Se encontró que el fármaco es efectivo en esta dosis y la incidencia y severidad del ENL (eritema nudoso lepromatoso) no fue menos que dosis mayores.

Leiker y Carling (1966)¹⁰ llevaron a cabo una investigación en pacientes a los que se les administro diferentes dosis de DDS 200, 400, y 800mg semanalmente, controlando estos por medio de biopsias así como exámenes de frotis de la piel. De los resultados obtenidos reportaron que dosis pequeñas fueron tan efectivas como las dosis altas.

La dosis óptima de DDS no puede ser todavía establecida. Hay sin embargo una inclinación hacia el uso de dosis mas bajas, las cuales teóricamente aumentan el riesgo de desarrollar cepas de *M. leprae* resistentes a el fármaco. Las ventajas de dosis mas bajas (50-300mg semanalmente) son que los efectos colaterales como anemia hemolítica, e insomnio son disminuidos.

Bajo la terapia con DDS aun después de la completa desintegración del bacilo en la piel, el bacilo puede ser reportado estar todavía presente en el músculo liso y superficialmente localizado en el músculo estriado, hígado, medula del hueso y los nódulos de los vasos linfáticos. Esto explica porque las recaídas aun cuando el paciente continua con el tratamiento.

De un estudio que se hizo en 815 pacientes lepromatosos en tratamiento ambulatorio desde 1946-1968¹¹. En su mayor parte fueron tratados con DDS por vía oral 100-200mg diarios. Se observo que los pacientes con tratamiento regular mostraban bacteriologías negativas mas altas que aquellos con

10- Leprosy Review 37, 27 (1966)

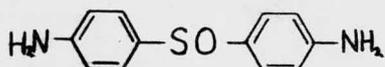
11- Int. J. Leprosy 38, 250-263 (1970)

tratamiento irregular. También se observó que las recaídas después de nueve años o más fueron mucho más altas entre los pacientes tratados en forma irregular. Lo que agrava aun más el problema es la aparición de lepra sulfono-resistente

Un factor limitante en el uso de dapsona y otros fármacos antilepróticos es que tienen que ser administrados por años (posiblemente durante toda la vida) en pacientes con lepra lepromatosa. El tratamiento prolongado puede deberse a los siguientes factores:

- a) Que la acción de estos fármacos es bacteriostática
- b) Poder mínimo de los pacientes con lepra lepromatosa para matar a *M. leprae*
- c) Hay sitios donde el bacilo sobrevive (en el nervio y en el músculo), por estas razones dadas arriba, o porque el fármaco no penetra a sitios como estos.

DIAMINODIFENIL SULFOXIDO



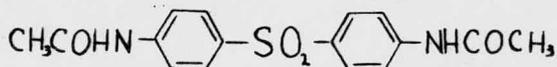
Este se empezó a usar a dosis similares a las de DDS (100 mg/día) lo cual producía mejoramiento tanto clínico como bacterial, de acuerdo con esto varios trabajadores lo consideraron ser menos tóxico que dapsona. Reportes más recientes revelaron que este produce nefrotoxicidad¹².

El sulfoxido tiene actividad definitiva contra infecciones bacteriales debido a que este es oxidado a la sulfona en el cuerpo humano y cerca de un 10% de la dosis es excretada como dapsona libre. Cantidades similares de aminos libres junto con sus metabolitos fueron excretadas en la orina después de las dosis con dapsona o el sulfoxido (37 y 41% respectivamente).

SULFONAS DE ALMACENAMIENTO

a) Suspensión de dapsona en aceite. Dapsona fue adecuada por muchos años en suspensiones en aceite (20 o 25% w/v comunmente). Las preparaciones de almacenamiento poseen ciertas ventajas prácticas ya que estas se administran semanal o quincenalmente. El efecto terapéutico es comparable con la administración oral de dapsona y depende de la liberación lenta de la substancia no cambiabile.

b) Acedapsona, Hansolar, CI 556, DADDS, (diacetil diaminodifenilsulfona)¹³



La acción de DADDS se debe probablemente a que esta es metabolizada a la dapsona o al derivado monoacetilado libe-

rado en los tejidos por enzimas diacetilantes.

De un estudio que se llevo a cabo en Filipinas se observó que DADDS dada por vía intramuscular en dosis de 225mg cada 77 días durante 48 semanas, fue tan activa como dapsona dada por vía oral en dosis de 100mg por día.

Otro estudio se realizó en 827 pacientes en Micronesia a los cuales se les puso bajo tratamiento con acedapsona dada por vía intramuscular en dosis de 225mg cada 75 días (5 inyecciones por año). El tratamiento duró 3 años. Durante este período de tratamiento no hubo anormalidades genéticas, erupciones en la piel o reacciones febriles, también no se encontraron cepas resistentes a la acedapsona. La población permanecera bajo vigilancia durante otros 10 años mas.

c) PSBA, (CI-608), otras Sulfonas Bases de Schiff y
Biopolimeros

De estudios que se han hecho con el fin de obtener sulfonas de almacenamiento cuya activación y movilización del sitio de depósito no dependa de la diacetilación enzimática para su actividad.

Varias 4',4''- [p-fenilenebis (metilidineimino-o-fenilene-sulfonil)] bisanilidas, 4'-[N-(bencilidene) sulfanilil]

anilidas, 4-[N-(salicilidene) sulfanilil] anilidas y polimeros N-(bencilidene-y-1-naftilmetilene)-N-metilene-4,4' sulfonildianilina y N-alilidene-4,4' sulfonildianilina descritos aquí satisfacen estos requerimientos y muestran una acción prometedora de almacenamiento contra *M. leprae*.

PSBA 4,4'-[p-fenilenebis (metilidineimino-p-fenilenesulfonil)] bisacetanilida, tuvo actividad antileprótica de almacenamiento contra *M. leprae* en el ratón, PSBA fue completamente supresivo cuando se administró subcutáneamente en dosis de 200-400 mg/Kg en BBCO (benzoato de bencilo-aceite de castor 40:60) a intervalos de dos meses.

Estudios tóxicos preclínicos con PSBA fueron llevados en ratones, ratas, perros y monos. Después de 13 inyecciones intramusculares de 50 mg/Kg en ratas, 25 mg/Kg en perros y 50 mg/Kg en monos, se observaron los daños que estas habían producido encontrándose fibrosis en el sitio de la inyección, cristales del fármaco fueron encontrados en el sitio de la inyección después de 12 semanas, se encontró también que este fármaco no produce anormalidades genéticas.

Tabla 3- Datos metabolicos de DDS, MADDS, PSBA,
biopolimeros de 4,4-sulfonildianilina y sulfonas Bases de Swiff¹⁴

| Fármaco | Estructura | Protección a ratones* | % Excreción en 30 días | Vida $\frac{1}{2}$ días | Nivel en sangre (2) | Nivel de meta. (3) |
|---------|------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|
| DDS | | 2 | 57 | 9 | 13.6 | 38 |
| MADDS | | | 50 | 32 | 1.3 | 1.2 |
| DADDS | | 8 | 7 | 200 | 0.2 | 0 |
| PSBA | | 8 | 40 | 55 | 0.4 | 0.2 |
| 1367 | | 8 | 44 | 27 | | |
| 1470 | | 8 | 85 | 10 | | |
| 1481 | | 8 | 31 | 35 | 0.7 | 1.0 |
| 1-31 | | 8 | 32 | 25 | | |
| 1-35 | | 8 | 34 | 39 | | |
| 1513 | | 8 | 50 | 30 | | |

* In animals.

14- J. med. chem. 12, 597-598 y 597-599 (1969)

Los fármacos de la Tabla 3 fueron dados por vía subcutánea en dosis de 400 mg/Kg en BBCO o en agua.

El período de protección de acedapsona y PSBA contra *M. leprae* en ratones fue similar.

PSBA es muy lábil en un medio acuoso por lo tanto esta no sufre escisión hidrolítica enzimática sino solamente por el contacto con tejidos y fluidos del cuerpo.

La excreción urinaria de PSBA fue intermedia entre la dapsona y acedapsona. PSBA produjo niveles mas bajos en sangre y metahemoglobinemia, que aquellos producidos por dapsona.

De los últimos compuestos de la Tabla 3 se concluye que el patrón de excreción urinaria en ratas fue intermedio entre dapsona y acedapsona con excepción del compuesto 1470. Cada sulfa protegió al ratón contra la infección de *M. leprae* durante mas de 8 semanas. El compuesto 1481 produjo niveles mas bajos tanto en sangre como en metahemoglobinemia que los producidos por dapsona.

Estos resultados implican que los compuestos 1431, 1435 y 1513 pueden probar una actividad mas intensa aunque menos prolongada que la producida por una dosis equivalente de DADDS y ser fármacos mas seguros que DDS.

NOMBRES QUIMICOS

Bases de Schiff

- Comp. 1367 4'-(N-bencilidenesulfanilil) acetanilida
- Comp. 1470 4'-[N-(p-acetamidobencilidene)] sulfanilil
acetanilida
- Comp. 1481 4'-[N-(3,5-diclorosalicilidene)] sulfanilil
acetanilida

Bionolimeros

- Comp. 1431 Hidrocloruro de N-alilidene-4,4'-sulfonil-
dianilina polimero
- Comp. 1435 Monohidrato de N,N'-[sulfonilbis p-fenilene-
nitrononfenilene] bis(4-sulfanililanilina)
- Comp. 1513 Polimero N-bencilidene-N-metilene-4,4'-sulfo-
nildianilina

c) ABSORCION

DDS por vía oral es completamente absorbida en el tracto gastrointestinal y distribuida uniformemente en el cuerpo, excepto hígado y riñones que es donde se encuentra en un exceso.

Estimación de la concentración de material diazotizable presente en la sangre después de la administración oral de DDS muestra que el nivel de DDS se alcanza de 1-3h y que la concentración después tiende a caer lentamente.

Cuando derivados son dados por vía oral la concentración de material diazotizable en la sangre es similar como aquel dado con DDS, pero cuando es calculado en base a la dosis ellos son mas bajos debido a la pobre absorción de estos derivados.

METABOLISMO Y EXCRECION

DDS es parcialmente convertida a el mono-N-acetil derivado (MADDS) en el cuerpo por mecanismos enzimaticos. El porcentaje de DDS presente en el plasma como MADDS, varia (10-40%) en diferentes personas. Si MADDS es administrada, esta es diacetilada por otro sistema enzimatico y después de pocas horas el porcentaje de MADDS es la misma como aquella alcanzada después de la administración de DDS. Después de la inyección intramuscular de DADDS, un bajo porcen-

taje de DADDS esta presente en el plasma junto con DDS y MADDS.

DADDS no es demostrable después de la administración de DDS o MADDS.

Metabolitos de DDS incluyen un N-glucuronido y un N-sulfato de DDS y MADDS.

DDS se excreta en la orina (85%) y una pequeña cantidad en las heces.

Los derivados disustituidos de DDS (diasona, promin y sulfetrona) son hidrolizados a la sustancia patron cuando se dan por vía oral. Estos derivados son menos activos que la DDS, esto se debe probablemente a que son pobremente absorbidos en el tracto gastrointestinal.

d) TOXICIDAD

La dosis máxima tolerada de DDS es de 200mg, dosis mas altas causan regularmente anemia con metahemoglobinemia, psicosis algunas veces ocurre.

Los derivados disustituidos son menos tóxicos que la sulfona patron cuando se dan por vía oral, debido a su pobre absorción y también a su velocidad de hidrolisis en el estomago.

e) MECANISMO DE ACCION

De Souza y Souza¹⁵ opinan que la acción de las sulfonas es principalmente sobre la célula de Virchow en la cual alteran su metabolismo y hacen su citoplasma inadecuado para la multiplicación y sobrevivencia del bacilo.

Bergel¹⁶ opina que las sulfonas deben su acción antilepro³tica a la actividad antioxidante directa de sus grupos amínicos. Esta actividad la ejercen sobre los lípidos del organismo aumentando su estabilidad. De tal modo que la actividad de estas es inespecífica, actuando sobre el terreno del lepromatoso y no sobre el bacilo. Estos compuestos no serían bactericidas, bacteriolíticos, ni bacteriostáticos sino antioxidantes y antipolimerizantes.

Millar¹⁷ sostiene que la acción de las sulfonas es liberar al bacilo de las células que los alojan y exponer estos a las sustancias inhibitorias en los fluidos extracelulares, en donde los bacilos son inhibidos o destruidos.

Estudios realizados en 1954 por Hanks y Gray han puesto de relieve en el plasma la presencia de lípo y mucoproteínas que rápidamente reducirían y terminarían por abolir los mecanismos endógenos respiratorios y la infectividad del mycobacterium de la lepra murina. Estos investigadores sugieren que ocurriría igual para el bacilo de Hansen con estas sustancias inhibitorias y esto aumentaría durante el trata-

15- Int. J. Leprosy 20, 365-373 (1952)

16- Lenrológica 1, 156 (1956)

17- Int. J. Leprosy 21, 249-251 (1953)

miento sulfónico.

Misuda opina¹⁸ que durante la terapia con sulfonas u otros fármacos antileproóticos los bacilos son destruidos intracelularmente y después toman la forma granular. Las células de la lepra se llenan de granulos (fosfatolípidos) provenientes de los organismos que sufren lisis y él considera que algunos de estos productos de lisis son liberados y causan la reacción de la lepra.

Malfatti y Jonquieres de estudios realizados con microscopio electrónico observaron que durante la terapia con sulfonas, el halo periférico tanto de los bacilos aislados como de los globos desaparece y aparecen formas granulares.

Colwell, Brown, Gray y Morrison¹⁹ opinan que la DDS actúa inhibiendo la biosíntesis del folato, interfiere con la incorporación del ácido p-aminobenzoico en la formación del dihidrofolato tal como las sulfonamidas lo hacen Fig. 1

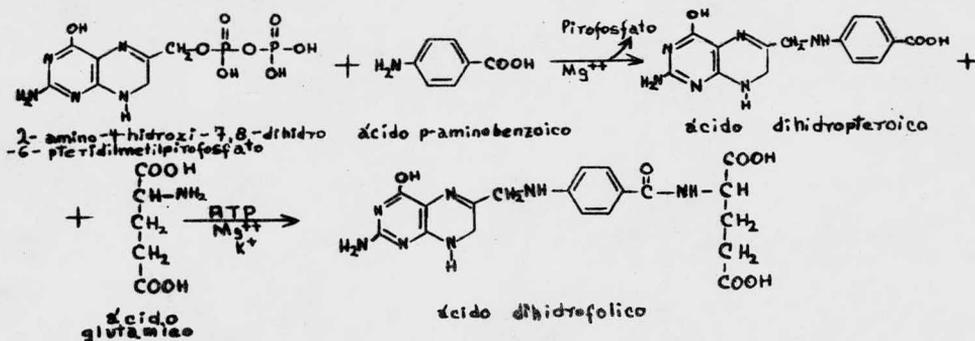


Fig 1

- 18- La Lepro 22, 111-112 (1953)
19- Int. J. Leprosy 41, 484 (1973)

e) VIA DE ADMINISTRACION Y PRODUCTOS COMERCIALES

Diasona de Sodio

Se expende en tabletas con capa entérica de

165 y 330 mg

Vía de administración - Oral

Dosis - 330 mg dos veces a la semana durante la primera y segunda semana, 660 mg dos veces a la semana en la tercera y cuarta semana, 990 mg dos veces a la semana o 330 mg diariamente, seis días a la semana, durante la quinta y siguientes semanas. La dosis no se aumentara si hay efectos tóxicos. Períodos de descanso de dos semanas son aconsejables después de dos meses de tarapia. Niños 4.7 mg/Kg de peso, administración igual que en los adultos.

Dapsona, Avlosulfon y DDS

Se expende en tabletas de 25 a 100 mg

Vía de administración - Oral

Dosis;

Lepra Lepromatosa - 25 mg dos veces a la semana durante un mes, después se aumenta a 25 mg por dosis a intervalos mensuales a un máximo de 100 mg cuatro veces a la semana.

Lepra Tuberculoide - La dosis máxima no excedera de 200 mg semanalmente, y para la Lepra Dimorfa esta no excedera de 300 mg semanalmente.

Para los niños la dosis es de 6 a 12.5 mg dos veces a la semana durante un mes, después se aumenta de 6 a 12.5 mg por dosis a intervalos mensuales a un máximo de 50 mg cuatro veces a la semana.

Hansolar, Acedapsona

Vía de administración - Intramuscular

Dosis:

Adultos 225 mg cada 75 días

Niños (6 meses a 5 años) 150 mg cada 75 días.

Las sulfonas son los fármacos de selección en el tratamiento de la lepra. De estas la sulfona patrón (Dapsona, DDS) es la de una aplicación mas amplia debido a su efectividad, facil administración y bajo costo. Sin embargo fue reconocido que dapsona tiene un efecto lento (clínico, bacteriológico e histológico) en las formas severas de la lepra.

2- T I O C A R B A N I L I D A S

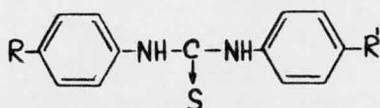
Mayer y col. en 1941 investigaron numerosos agentes antifungicos, en base al siguiente razonamiento. El bacilo de la tuberculosis y de la lepra son miembros del orden de los actinomicetales y como tales estan estrechamente relacionados a los hongos. Entre los agentes antifungicos con actividad antituberculosa el grupo tiourea fue interesante.

Entre estos se encontró la Tiambutosina la cual posee una alta actividad en la tuberculosis experimental en cobayos y en la tuberculosis murina. Aunque su uso en la tuberculosis humana fue frustrado, Davey y Currie (1956) reportaron una acción favorable en la lepra y este suceso fue confirmado por otros investigadores como Doull y col. en 1961.

a) RELACION ESTRUCTURA - EFECTO

Mientras las tioureas monosustituidas mostraron poca actividad, las tioureas disustituidas particularmente las tiocarbanilidas mostraron cierta actividad tanto in vitro como in vivo contra el bacilo de la tuberculosis. Todos estos compuestos antituberculosos son interesantes como posibles agentes terapéuticos contra la lepra.

Tabla 4^{ta} Tioureas disustituidas que mostraron una acción prometedora



| Compuesto | R | R' |
|-----------|--|--|
| 1565 | CH ₃ - | -CH ₃ |
| 1470 | CH ₃ O- | -OCH ₃ |
| 1619 | CH ₃ O- | -OCH ₂ CH ₃ |
| 1380 | CH ₃ CH ₂ O- | -OCH ₂ CH ₃ |
| 1705 | CH ₃ (CH ₂) ₂ O- | -O(CH ₂) ₂ CH ₃ |
| 1814 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | -(CH ₂) ₃ CH ₃ |
| 1515 | CH ₃ (CH ₂) ₃ O- | -O(CH ₂) ₃ CH ₃ |
| 1713 | CH ₃ (CH ₂) ₄ O- | -O(CH ₂) ₄ CH ₃ |
| 1891 | CH ₃ (CH ₂) ₅ O- | -O(CH ₂) ₅ CH ₃ |
| 1879 | CH ₃ (CH ₂) ₆ O- | -O(CH ₂) ₆ CH ₃ |
| 1686 | CH ₃ CH ₂ O- | -N(CH ₃) ₂ |
| 1906 | CH ₃ (CH ₂) ₃ O- | -N(CH ₃) ₂ |
| 1566 | (CH ₃) ₂ N- | -N(CH ₃) ₂ |
| 1748 | H ₁₁ C ₁₀ - | -O ₁ C ₅ H ₁₁ |
| 2358 | H ₇ C ₄ iO- | -O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ |
| 1795 | CH ₃ CH ₂ O- | -OCH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| 2358 | H ₇ C ₄ iO- | -O(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ |

De los datos presentados en la Tabla 4, los compuestos 1906, 1748 y 1380, fueron los que presentaron una mejor acción contra la lepra. De estos el compuesto 1906 es el más activo. De lo cual se deduce, que para que el compuesto sea activo es necesario que ambos bencenos tengan sustituyentes en las posiciones para, principalmente grupos donadores de electrones. Una alta actividad se tiene cuando los sustituyentes son grupos alkoxi de C_2-C_5 , los compuestos más activos de esta serie tienen nada más un grupo alkoxi. El otro sustituyente puede ser un grupo dialquilamino.

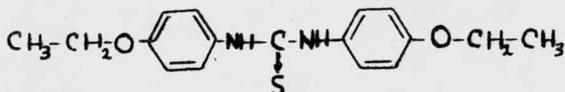
Cuando se hacen las sustituciones en las posiciones "orto" o "meta", o se reemplaza el benceno por un grupo ciclohexil se tiene una pérdida de actividad.

La tiourea es esencial para la actividad ya que cuando esta se sustituye por una urea, guanidina o un nitrógeno se sustituye por un alquil, la actividad es abolida.

Algunos autores como Chang²¹ sostienen que los compuestos (SU 1906, SU 1795 y SU 2358) son inactivos en la lepra en el ratón. Tales discrepancias en los resultados son debidos quizás, a las especies de animales usados, en las rutas de inoculación, modos de administración y en la longitud del tratamiento.

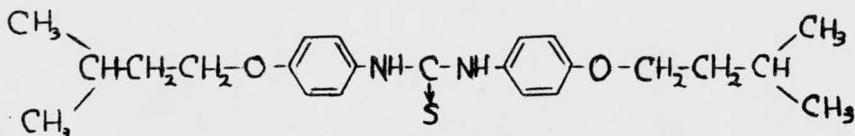
b) TIOCARBANILIDAS QUE SE USARON

Comp. 1380, Dialide, Etoxid, (4,4' - dietoxitiocarbanilida)



Buu-Hoi y col. (1955) trataron 13 pacientes con dosis de 0.1 g diariamente por vía oral durante seis meses y obtuvieron buenos resultados.

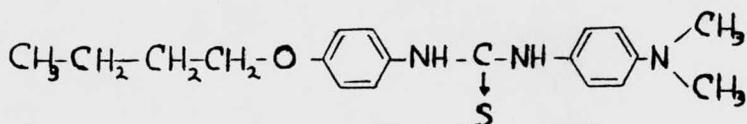
Comp. 1748, Tiocarlide, Isoxyl, (4,4' -diisopentoxitiocarbanilida)



Buu-Hoi y col. sintetizaron el Isoxyl y ellos fueron los primeros que lo usaron en la lepra

En un estudio que se realizó en 8 pacientes durante 6 meses a los cuales se les administraron dosis iniciales diarias de 100 mg durante la primera semana, después la dosis fue aumentada hasta alcanzar los 400 mg. Este fármaco dió buenos resultados en la lepra lepromatosa, fue bien tolerado y no tuvo efectos tóxicos.²²

Comp. 1906, Tiambutosina, Tiocarbanilida, DPT, SU 1906 o Ciba 1906, (p-dimetilamino-p-butoxidifenil tiourea)



Davey y Currie en 1956 fueron los primeros en emplear la Tiambutosina en la lepra

Es un fármaco activo que sin embargo, obtiene sus mayores exitos durante los primeros seis meses de tratamiento, período durante el cual suele superior a la DDS. A partir de ahí su actividad se aproxima a la de la DDS.

Tiambutosina- Presenta menos efectos colaterales que DDS, pero presenta ciertas desventajas como son:

- a) La aparición de cepas de *M. leprae* resistentes a el fármaco durante el segundo año de tratamiento.
- b) Su costo es mas elevado que el de la DDS
- c) Hay algunos pacientes que no toleran la tiambutosina en la dosis convencional de 1.5-2 g diariamente.²³

c) ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION

Tiambutosina es pobremente absorbida, solamente un 10% o menos de esta es absorbida después de la dosis oral de 1.5 g y mas del 99% del fármaco absorbido es rápidamente excretado

La tiambutosina se distribuye por todos los órganos incluyendo pulmón e hígado, en el organismo sufre una biotrans

formación que conduce a la formación del ácido carboxílico correspondiente y su conjugación ulterior con glicina. El fármaco se excreta en la orina y parte por la bilis a las heces.

Isoxyl se absorbe en el intestino, se elimina lentamente en las heces (90 a 100%), acumulándose el resto en el estomago y el intestino delgado.

d) TOXICIDAD

Tiambutosina es capaz de producir trastornos tóxicos como son:

- a) Manifestaciones gastrointestinales - náuseas, acompañadas a veces de cefalea
- b) Trastornos endocrinos - se refieren al hipotiroidismo, poco frecuente.
- c) La reacción leprosa aguda - puede aparecer como con las sulfonas, aunque con menor frecuencia.

e) MECANISMO DE ACCION

Nishiura y col.²⁴ al estudiar con el microscopio electrónico los efectos que producía tiambutosina en los bacilos de la lepra, encontraron que esta descompone el citoplasma de

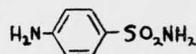
los bacilos y produce el hundimiento de las zonas electrono-transparentes dando lugar a la destrucción de los bacilos.

Las tiocarbanilidas han producido buenos resultados terapéuticos en grupos reducidos de enfermos lepromatosos.

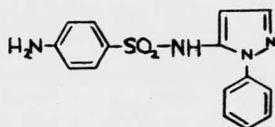
No obstante, las dificultades que supone su costo, los problemas de utilización y la tendencia a desarrollar resistencia han hecho que estos fármacos ya no se utilicen en el tratamiento de la lepra.

3- SULFONAMIDAS

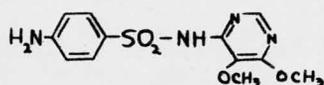
Las sulfonamidas se empezaron a usar desde 1942 en el tratamiento de la lepra, dando algunos mejoramientos, pero ellas fueron olvidadas, debido al uso de ciertos derivados activos de las sulfonas. La sulfonamida patrón, sulfanilamida, fue probada desafortunadamente antes del Promin por Faget y col. (1942). Las sulfonamidas (sulfametoxipiridazina) se volvieron a usar hasta 1957 cuando J. Schneider noto un resultado marcado en un paciente que sufría de tuberculosis aguda. Esto llevo a Languillon en 1958 en el Instituto de Marchoux a ensayar en la lepra este compuesto



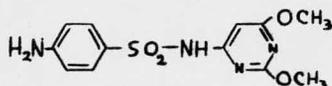
Sulfanilamida



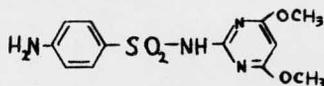
Sulfafenazole
(5-p-aminobencenesulfonamido-1-fenilpirazole)



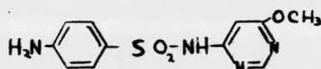
Sulfadoxine, Sulformetoxine, Sulfortomidine, Fanasil, Ro-4393
N'(5,6-dimetoxi-4-pirimidinil)-sulfanilamida



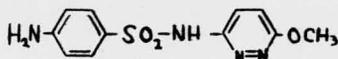
Sulfadimetoxina, Madribon
(2,4-dimetoxi-6-sulfanilamida-1,3-diazina)



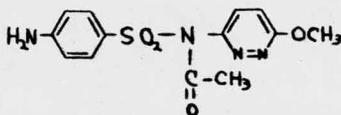
I.C.I. 3435
(2-sulfanilamido-4,6-dimetoxi pirimidina)



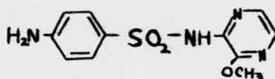
Sulformonometoxina de Lederle
I.C.I. 32525
(4-sulfanilamido-6-metoxipirimidina)



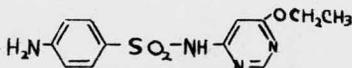
Sulfametoxipiridazina, Lederkyn, Kinesul, Mylosul
(3-metoxi-6-sulfanilamido-piridazina)



Acetil Sulfametoxipiridazina
N'-acetil-N'-(6-metoxi-3-piridazinil)-sulfanilamida

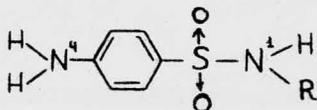


Sulfametoxirirazina, Sulfaleno
N'-(3-metoxi-2-pirazinil)-sulfanilamida



I.C.I. 33536
4-sulfanilamido-6-etoxipirimidina

a) RELACION ESTRUCTURA - EFECTO



Todos los requerimientos para la acción bacteriostática están contenidos en el compuesto patron Sulfanilamida. Si el grupo N^4 amino es reemplazado por grupos (-NO₂, -NHOH) tales que sean convertidos en el cuerno a grupos amino libres la actividad se mantiene. Si un alquil, un alkoxi u otros grupos funcionales son colocados en la posición para, no se observa actividad. Si el grupo N^4 -amino es colocado en las posiciones 2 o 3 del benceno, dando ortanilamida y metanilamida se obtienen compuestos inactivos. Substituyentes sobre el anillo aromático de las sulfonamidas disminuyen o destruyen completamente la actividad.²⁵

Bell y Roblin postularon que la actividad de las sulfonamidas depende del carácter negativo del grupo sulfonil -SO₂-

Para que se tenga un grupo -SO₂- negativo R será un grupo electronegativo. Es decir la actividad depende de la tendencia de los compuestos a ionizarse como ácidos, con disociación del hidrógeno unido a N¹, por lo tanto, la actividad de las sulfonamidas depende de su constante de disociación pK_a.

Beuckner y Cowles postularon que la molécula de sulfonamida ionizada es la responsable de la acción antibacterial.

Estudios más recientes demostraron que esto no es cierto

25- Wilson, C.O., Gisvold, O. and Doerge, R.
 Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry
 7th Ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1977, 203

ya que las moléculas no ionizadas también poseen actividad, debido a que estas contribuyen a la afinidad hacia la enzima.

Los sustituyentes electronegativos hacen el derivado de la sulfonamida un ácido mas fuerte, compuesto mas activo. Por otro lado un sustituyente electropositivo forma sulfonamidas menos ácidas. Los grupos alquil son ligeramente electropositivos por lo tanto van a reducir ligeramente la actividad.

Un grupo electronegativo (por ejem. halógeno) en la posición α de un derivado N^1 -alquilsulfonamida aumenta la actividad, pero el efecto en otra posición será relativamente débil.

Los anillos aromaticos son ligeramente electronegativos. Consecuentemente la actividad de estos derivados en general, será mas grande que la de la sulfanilamida, porque ellos son ácidos mas fuertes. Mas sin embargo, el poder de atracción de electrones del anillo puede ser aumentado o disminuido considerablemente por la posición de los substituyentes, mostrando una mayor actividad en las posiciones orto y para.

Los substituyentes N^1 -heterocíclicos muestran una amplia variación en electronegatividad, dando como resultado una amplia actividad en las sulfonamidas N^1 -heterocíclicas.

Dos heteroatomos en el anillo prometen un poder bacteriostático óptimo. La introducción de substituyentes en el núcleo heterocíclico afecta la actividad dependiendo de la acidez de los substituyentes. Si se tiene un compuesto ácido débil, un grupo electronegativo (por ejem. un halógeno) aumenta su po-

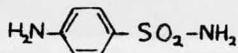
tencia (5-sulfanilamido-2-bromopiridina). Pero un grupo electropositivo como un grupo amino en el anillo de la piridina reduce la actividad (5-sulfanilamido-2-aminopiridina).

Las sulfonamidas clásicas, tan eficaces en otras infecciones fracasaron en la lepra. Sin embargo, varios compuestos, de acción prolongada, parecen ofrecer ciertas perspectivas terapéuticas.

Las ventajas de estas sulfonamidas de acción prolongada consisten naturalmente, en la posibilidad de espaciar su administración.

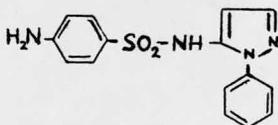
b) SULFONAMIDAS QUE SE USARON Y SE USAN

Sulfanilamida



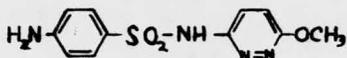
No se usa en el tratamiento de la lepra ya que produce -- reacción.

Sulfafenazole, Sulfabid



Sulfafenazole mostro tener ligera actividad en la lepra - lepromatosa.²⁶

SULFAMETOXIPIRIDAZINA, LEDERKYN, KINESUL, MYLOSUL



A 100 pacientes con lepra lepromatosa se administro sulfametoxipiridazina

- a) 55 pacientes se les administraron 750 Mg cada dos días por vía oral
- b) 45 pacientes se les administraron 500 mg diariamente por vía oral

El fármaco fue probado en pacientes vírgenes y en los que tenían recaídas. Sulfametoxipiridazina fue efectiva en ambos grupos. Efectos colaterales particulares no fueron notados - durante 24 meses de observación.²⁷

En otro estudio que se llevo a cabo en 200 pacientes con lepra lepromatosa y bordelina, durante un período de 5 a 11 años los resultados fueron muy similares a los de la dapsona.

En ningún caso se encontró reacción alérgica ni toxicidad en hígado o riñón.²⁸

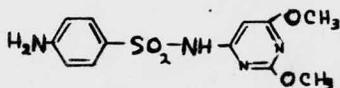
Acetil SulfametoXipiridazina, Kynex-Acetil

Este fármaco fue tan efectivo como el fármaco patrón.

27- Leprosy Review 34, 193-202 (1963)

28- Int. J. Leprosy 41, 688 (1973)

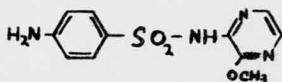
Sulfadimetoxina, Madribon



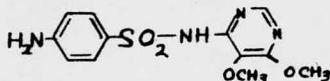
16 pacientes lepromatosos fueron tratados con dosis de - -
1-1.5 g de sulfadimetoxina por vía oral durante cuatro años.

Todos fueron libres de *M. leprae* en los frotis nasales después de un tiempo, pero solamente un 56.25% fueron negativos en los frotis de la piel.²⁹

Sulfametoxipirazina, Sulfaleno



Sulfametoxipirazina tuvo poca acción en la lepra. Su derivado, Acetilsulfametoxipirazina, Acetil Kelfizina, 11589 RP, tuvo una acción favorable en las manifestaciones clínicas de la lepra.³⁰

Sulformetoxina, Sulfortomidina, Fanasil, Sulfadoxina,
Ro-4393

13 pacientes lepromatosos y 12 tuberculoides fueron tratados durante tres años con Fanasil con dosis de 1.5 g cada semana. Todos los tuberculoides fueron curados y siete lepromatosos - -

29- Leprologia 9.91-97 (1964)

30- Med. Tropical 24, 522-530 (1964)

fueron negativos. En cinco casos ENL ocurrió, pero fue rápidamente controlado.³¹

Nueve pacientes lepromatosos con repetido ENL fueron tratados con Fanasil durante dos años. Los resultados de la prueba pudieron mostrar que el tratamiento con Fanasil ayudó a prevenir la ocurrencia del ENL bajo tratamiento con DDS.

En suma, aún después del tratamiento con Fanasil, estos pacientes se estabilizaron y fueron capaces de tolerar DDS, - pero los progresos tanto clínicos como bacteriológicos bajo la terapia con Fanasil no son satisfactorios.³²

Los compuestos 33,536 y 32,525 mostraron actividad supresora en el ratón, en tanto que el compuesto 3,435 fue inactivo.³³

31- Med Tropical 26, 331-341 (1966)

32- Lepr. India 48, 24-30 (1976)

33- Antimicrobial Agents Chemotherapy 777-782 (1964)

c) ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION

Las sulfonamidas administradas por vía oral se absorben en el tracto gastrointestinal, principalmente en el estomago y el intestino delgado.

Las sulfonamidas una vez absorbidas pasan a la sangre. En el plasma sanguíneo, las sulfonamidas se combinan con las proteínas, en su fracción albúmina, no globulina y la parte fijada es bacteriológicamente inactiva, siendo solo efectiva la sulfonamida libre, dicha combinación es reversible y sirve de reservorio del fármaco en la sangre, del que se libera a medida que la porción libre es utilizada. Las sulfonamidas de acción prolongada se encuentra combinadas con las proteínas de un 70 a 90%

Las sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos y líquidos del organismo y se encuentran en la bilis, jugos digestivos, Líquido pleural, peritoneal y sinovial pasan por la placenta a la circulación fetal.

Las sulfonamidas se metabolizan sobre todo a nivel del hígado y el riñon por conjugación, esencialmente con el ácido acético y otros compuestos.

Las sulfonamidas se acetilan a nivel del nitrógeno amínico N⁴, los metabolitos acetilados han perdido la actividad antibacteriana, pero conservan sus acciones tóxicas.

La porción acetilada varia para las diferentes sulfonamidas, siendo máxima para la sulfapiridina 50%, mediana para el

sulfisoxazol 30% y pequeña para la sulfadiazina y sulfonamidas de acción prolongada 10 a 15%, por ejem. fanasil es acetilado de un 5-17% y sulfametoxipiridazina es acetilada de un 6-20%

Ademas de la acetilación las sulfonamidas sufren otras - - transformaciones. Las sulfonamidas de acción prolongada se conjugan en general directamente con el ácido glucurónico a nivel del nitrógeno amínico o amídico, dando lugar a los N¹ y N⁴ - glucurónidos.

Las sulfonamidas se excretan principalmente en la orina en forma libre y acetilada, así como en forma de glucurónidos.

La vida Media de fanasil es $t_{50\%} = 179$ h, sulfadimetoxina - 35 h sulfametoxidiazina 36.6 h, sulfadiazina 16.7 h y sulfametoxipiridazina 44 h.

Debe señalarse que en general las sulfonamidas libres, compuestos no polares, son reabsorbidos parcialmente por los túbulos renales, mientras que las formas acetiladas y los glucurónidos polares, son excretados por dichos tubos. Como la porción combinada con las proteínas plasmáticas no atravieza los glomérulos, la velocidad de excreción renal de las sulfonamidas depende de dos factores, a saber la porción del fármaco unido a las proteínas y la reabsorción y secreción tubular, siendo el último factor mas importante.

d) TOXICIDAD

Producen toxicidad directa, que puede afectar el hígado-hepatitis, el riñón-nefrosis, el sistema nervioso-cefalea y mareos, el sistema hematoroiético-anemia aplástica y hemolítica

Reacciones de sensibilización alérgica, tales como fiebre, erupciones cutáneas, hasta llegar al síndrome de Stevens-Johnson.

Síndrome de Stevens-Johnson - Se manifiesta por una erupción eritematovesicular o ampollosa, acompañada de conjuntivitis, uretritis, con ulceraciones mucosas, existe fiebre elevada y cefalea.

e) MECANISMO DE ACCION

Mc. Intosh y Whitby - Las sulfonamidas bloquean algún sistema enzimático requerido para la utilización de un nutriente vital.³⁴

Woods demostró que el ácido p-aminobenzoico (PABA) previene la acción bacteriostática de la sulfonamida.³⁵ Esto fue de interés para Fildes porque él creía que la acción bacteriostática de las sulfonamidas era debida a la inmovilización de algún metabolito esencial del microorganismo o por bloquear algún sistema enzimático requerido para la utilización de un metabolito.

Woods y Fildes — señalaron la relación estructural en

34- Lancet 1, 955-957 (1940)

35- Brit. J. Exptl. Path. 21, 74 (1940)

tre las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico y postularon que las sulfonamidas actúan bloqueando el sistema o sistemas enzimáticos en los cuales el ácido p-aminobenzoico es envuelto y del cual muchas bacterias dependen para su desarrollo normal

Las sulfonamidas interfieren en la síntesis celular del ácido fólico, ya que este es formado a partir del ácido p-aminobenzoico y por las enzimas bacterianas mediante una transformación química como lo muestra la fig. 2

Subsecuentes investigaciones demostraron que el tipo de inhibición producida por los derivados de la sulfanilamida es competitiva con respecto a el ácido p-aminobenzoico.³⁶

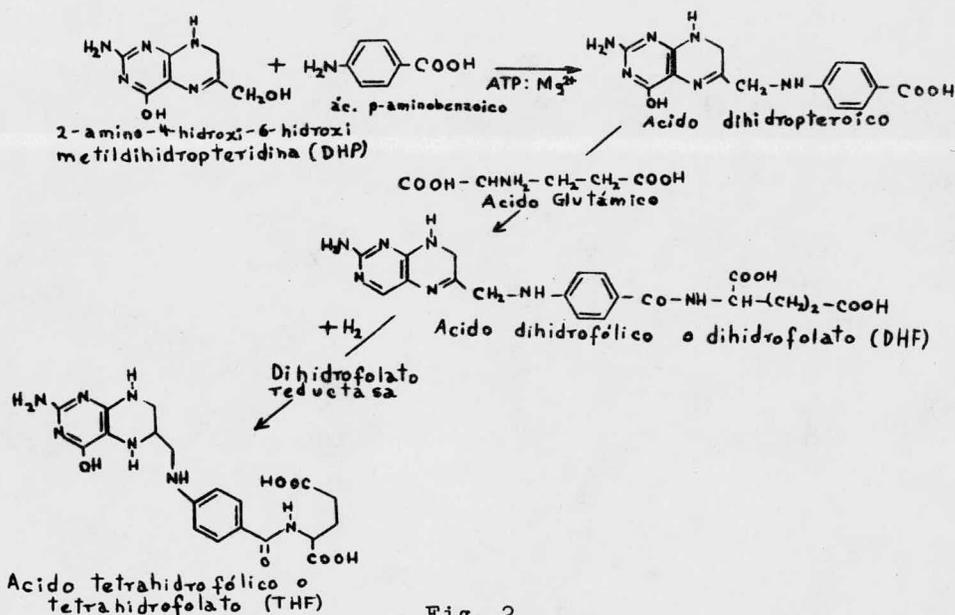


Fig. 2

f) VIA DE ADMINISTRACION Y PRODUCTOS COMERCIALES
Lederkyn, Kinesul, Mylosul, Sulfametoxipiridazina

Se expende en tabletas de 500 mg

Vía de administración - Oral

Dosis - 0.750 g (tableta y media) cada 2 días

Madribon, Sulfadimetoxina

Se expende en tabletas de 500 mg

Vía de administración - Oral

Dosis - 1 a 1.5 g (2 o 3 tabletas) una vez por día, que se continua indefinidamente mientras se tolere.

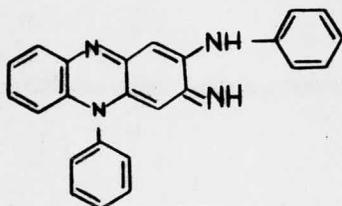
Las sulfonamidas de larga acción mostraron resultados favorables inicialmente, sin embargo ninguna de estas pudo sostener sus efectos iniciales.

Una limitación en su uso es su costo, el cual es mas elevado que el de la DDS. También no son eficaces en los casos que no responden al tratamiento con DDS.

4. R I M I N O F E N A Z I N A S

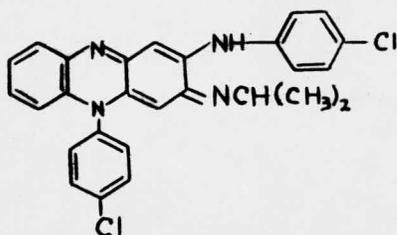
B 283 el precursor de estos compuestos, inhibio el crecimiento de *M. tuberculosis* in vitro en concentraciones muy bajas (0.2 μ g/ml o menos). B 283 fue usado en la lepra por Allday y Barnes en 1952. Browne y Hogerzeil 10 años después usaron B 663 en la lepra humana, obteniendo resultados muy alentadores.

Tabla 6- RIMINOFENAZINAS



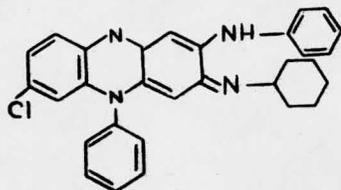
B 283

2-anilino-3-imino-5-fenilfenazina



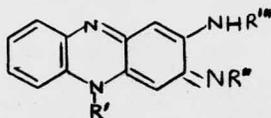
B 663

Lamprene, Giegy, Clofazimina, G 30,320
 2-(p-cloroanilino)-3-isopropilimino-5-(p-clorofenil)-
 3,5 dihidrofenazina



B 1912

(2-anilino-7-cloro-3-ciclohexilimino-3,5-dihidro-5-fenilfenazina)

a) RELACION ESTRUCTURA - EFECTO ³⁷

Cuando $R' = R'' =$ Fenilos y $R''' =$ grupo alquil de CH_3 a $C_{12}H_{25}$ se tienen compuestos activos, cuando R''' es un grupo alquil ramificado se tienen compuestos mas activos. Si R''' es un grupo alquil con un sustituyente hidrofílico (ejemplo $R''' = CH_2OH$) se tiene un compuesto menos activo que el derivado alquil patron.

Un compuesto mas activo se tiene cuando en las posiciones R' y R''' se tienen p-cloro fenilos (si los cloros se sustituyen en las posiciones orto la actividad disminuye), y $R'' = n$ -alquil, de 2-5 atomos de carbono, siendo esta superior cuando la cadena es ramificada. El alquil ramificado puede ser reemplazado por un cicloalquil (ejemplo ciclohexil).

Si en las posiciones R'' y R''' se tiene p-cloro fenilos se tienen compuestos menos activos.

Isomeros de B 663 con los grupos alquilemino y arilamino cambiados son menos activos.

b) RIMINOFENAZINAS QUE SE USARON Y SE USAN

B 283

En un estudio que se realizó en pocos pacientes se demostró que B 283 posee una actividad similar a la DDS.³⁸ Otro estudio que se realizó mas tarde en ratones, demostró que B 283 fue inactivo en la lepra murina.²¹ Este fármaco ya no se usa en la lepra.

B 663, Lamprene, Giegy, Clofazimina, G 30,320

Browne y Hogerzeil en 1962 fueron los primeros en usar B 663 en la lepra humana. Este fármaco es tan efectivo como dapsona, con una acción anti - inflamatoria en la supresión de las manifestaciones de la reacción de la lepra lepromatosa (ENL).

B 663 administrado a pacientes lepromatosos da como resultado una caída en su I.M. a los pocos meses de empezar el tratamiento. Esta caída en el I.M. es comparable a la obtenida con un tratamiento standard con dapsona.

B 663 es efectivo en enfermos vírgenes de tratamiento, también en aquellos que poseen cepas de M. leprae resistentes a la dapsona.

B 1912

B 1912 se almacena en los tejidos por períodos largos y tiene una actividad muy similar a la de B 663.⁸

Experimentos terapéuticos en ratones infectados con *M. leprae* demostraron que B 663 se encuentra en un nivel mucho mas alto en los tejidos, excepto en la sangre, la cual contiene un nivel mas alto de B 1912.³⁹

B 1912 se hizo con el fin de obtener un compuesto el cual retuviera la alta actividad de B 663 y ser accesible sintéticamente y mas barato. B 1912 quizás no llegue a ser adecuado, ya que no hay financiamiento para los estudios tóxicos requeridos.⁴⁰

39- Int. J. Leprosy 41, 491-492 (1973)

40- Int. J. Leprosy 41, 311-317 (1973)

c) ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION

B 663 se absorbe poco en el tracto gastrointestinal, entra el torrente sanguíneo y de ahí pasa a los órganos donde es tomado especialmente por las células del sistema retículo-endotelial. Inicialmente se acumula en el tejido adiposo y después en los nódulos linfáticos del intestino, bazo e hígado. Altas concentraciones se encuentran en los tejidos (en forma de cristales) después de un período largo de tratamiento. Debido a que este se deposita en las células del sistema retículoendotelial y prolonga de esta manera el tratamiento. Se han hecho estudios con el fin de administrar B 663 en dosis altas, durante períodos espaciados.

Pacientes con lepra lepromatosa fueron tratados con diferentes dosis de B 663. 1) 200 mg diariamente 6 días a la semana; 2) 100 mg 3 veces a la semana; 3) 300 mg semanalmente; 4) 600 mg cada semana y 5) 600 mg 2 días consecutivos cada 4 semanas. El tratamiento fue de 24 semanas. La muerte de *M. leprae* fue mas rápida con la dosis que se empleo en el número (1) y después en el (4) y (5). Aunque estas 5 dosis fueron efectivas, en terminos de la muerte de *M. leprae*, la efectividad mas grande fue asociada con la administración mas frecuente del fármaco.⁴¹

En los humanos es difícil determinar el grado de absorción de B 663, dado que la concentración en el suero no es

una medida exacta de la cantidad absorbida.

La excreción es muy lenta, solamente unos pocos mg por día son excretados por el riñon, una pequeña cantidad es eliminada por las glándulas sebaceas y sudoríparas.

B 663 se absorbe poco, recuperándose inalterado en las heces de un 70-95%

PIGMENTACION

Pacientes que recibieron B 663 desarrollaron pigmentación en la piel, la cual es roja al principio y después negra, esta no interfirió con el tratamiento, pero presenta un inconveniente, no es aceptada por algunos pacientes.

d) TOXICIDAD

B 663 produce dolor abdominal, vómito, diarrea, anorexia y pérdida de peso, aparentemente debidos a la irritación del tracto gastrointestinal. Estos disturbios se pueden disminuir dando B 663 en la comida principal o dando dosis más bajas.⁴²

B 663 es efectivo en suprimir el ENL⁴³ y con esto se logra evitar el uso de corticoesteroides, con los cuales

42- J. enr. Rev. 47, 25-34 (1976)

43- Lepr. Rev. 44, 127-130 (1973)

muchos pacientes se vuelven dependientes de estos, dada la persistencia del ENL.

Resistencia a B 663 no puede ser todavía reportada

e) MECANISMO DE ACCION

B 663 se une al DNA. Esta interacción es presumiblemente localizada en la guanina (sitios primarios de la guanina grupo 2-amino del anillo de la guanina participando una unión hidrógeno a la molécula de B 663). Por lo tanto el par de bases no es esencial. Como B 663 se une en el surco estrecho del DNA micobacterial esto bloquea la función de la cadena y da por resultado una inhibición en el crecimiento micobacterial.⁴⁴

f) VIA DE ADMINISTRACION Y PRODUCTOS COMERCIALES

Lamprene, Clofazimina, B 663

Se expende en cápsulas conteniendo 100 mg de la

Substancia micronizada

Vía de administración - Oral

Dosis - Será adecuada a las circunstancias. En pacientes no tratados con lepra lepromatosa, quienes recibieron B 663 como su primer fármaco antileproso, 100 mg tres veces a la semana serán adecuados. Por otro lado en pacientes sulfono-resistentes con lepra activa, la dosis mínima recomendada es de 100 mg seis veces a la semana. Esto se aplica a pacientes que pasan entre 40 a 60 Kg⁴⁵

B 663 es efectivo en dosis relativamente altas (200-300 mg/día) en suprimir moderadamente el ENL. La dosis puede ser gradualmente reducida una vez que la reacción puede ser controlada. Si la reacción rompe en un paciente que esta bajo tratamiento con B 663 es importante que la dosis se aumente y no disminuya.

B 663 tiene muchas ventajas sobre otros fármacos antileproóticos, ya que produce leves efectos colaterales y tiene una fuerte actividad antibacterial. Su inconveniente es su alto costo y la pigmentación que produce en la piel.

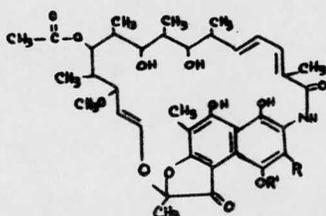
5- R I F A M I C I N A S

Rifamicina SV es un antibiótico obtenido de una sustancia aislada de los caldos de fermentación de *Streptomyces mediterranei*.

Rifampicina antibiótico semisintético derivado de la rifamicina SV, es el fármaco antileprótico más reciente y tal vez el más prometedor. Es efectivo más rápidamente que la DDS, es bactericida para *M. leprae*, mientras los otros fármacos comúnmente usados son bacteriostáticos.

a) RELACION ESTRUCTURA - EFECTO

De acuerdo a la estructura química de las rifamicinas descritas por Prelog, se deduce que la rifamicina B es mas activa cuando pierde su grupo carboxil, un aumento mas grande en actividad es seguido por la transformación a la rifamicina O a S o SV. Con las modificaciones indicadas en la Tabla 7.



formula general de la Rifamicina

Tabla 7- Rifamicinas

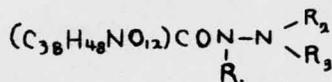
| Rifamicinas | Formula | Formula |
|-------------|-------------------------|---------|
| B | $C_{39}H_{44}NO_{14}$ | |
| O | $C_{39}H_{44}NO_{14}$ | |
| S | $C_{37}H_{42}NO_{12}$ | |
| SV | $C_{37}H_{44}NO_{12}$ | |
| Rifampicina | $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ | |

La actividad de la rifamicina B por si sola es nula, y alguna traza de actividad que puede ser observada se debe quizas a la presencia de compuestos derivados a través de procesos de activación.

El primer derivado activado de la rifamicina B, principalmente rifamicina O, no puede ser usado in vivo debido a su baja solubilidad; la rifamicina S es también pobremente soluble y tiene algunos efectos tóxicos. Por otro lado el producto final de activación, la rifamicina SV es activa estable y soluble, pero tiene una desventaja su administración es por vía intramuscular. Con el fin de obtener un producto mas activo que la rifamicina SV y que se administrara por vía oral se sintetizó la rifampicina.⁴⁶

La baja actividad de la rifamicina B puede ser debida a la presencia del grupo carboxil libre en esta molécula.

Sin embargo los derivados de la rifamicina B con el grupo carboxil bloqueado por conversión en amidas o hidrazidas pueden mostrar una alta actividad antibacterial.

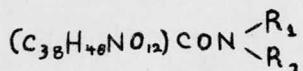


Hidrazida derivada de la rifamicina B

Entre los derivados de la hidrazida la actividad aumenta como el número de sustituciones sobre el nitrógeno aumenta, siendo las hidrazidas N, N, N - trisustituidas las mas activas. Como un representativo de este grupo tenemos

la trimetil hidrazida.

Entre las amidas, las disubstituidas son las que presentan una mayor actividad, ejem. la dietilamida.

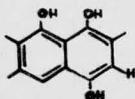


Amida derivada de la rifamicina B

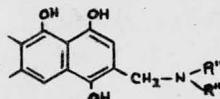
Entre las amidas disubstituidas las que presentaron una menor actividad fueron aquellas que contenían un grupo hidroxil, alquilamino, halógeno o grupos ciano.⁴⁷

Los substituyentes en el hidrógeno aromático (H) en la molécula de la rifamicina SV con grupos aminometil N-substituidos o sus N-óxidos no suprimen la actividad antibacteriana

Los 8-aminometil derivados de la rifamicina SV fueron activos in vitro e in vivo por administración oral.



Rifamicina SV

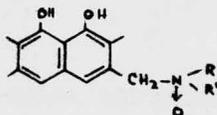


Aminometil N-substituidos de la Rifamicina SV

Los N-óxidos mostraron una actividad mas baja que la rifamicina SV. Esto se debe quizas a la alta inestabilidad de estos derivados y consecuentemente a la degradación parcial durante el período de incubación.⁴⁸

47- J. Med. Chem. 7, 596-602 (1964)

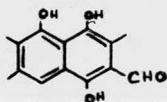
48- J. Med. Chem. 8, 790-794 (1965)



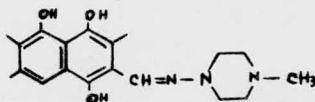
N-óxidos de aminometil rifamicina SV
N-sustituidos

La 8-formilrifamicina SV, fue altamente activa.

Dentro de una serie de derivados de aldehidos, las hidrazonas disustituidas mostraron poseer alta actividad in vitro contra bacterias gram-positivas y *M. tuberculosis*. Particularmente prometedora fue considerada la hidrazona [8-(4-metil-piperazinil-iminometil) rifamicina SV], rifampicina.⁴⁹



8-formil rifamicina SV

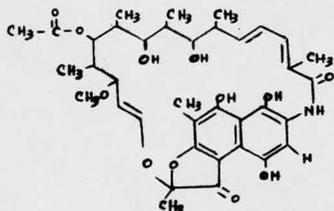


rifampicina

b) RIFAMICINAS QUE SE USARON Y SE USAN

Rifamicina SV, Rifocin, Lebetit

Rifamicina SV es un producto de transformación de rifamicina B, la cual es un miembro de una serie de antibióticos (rifamicinas) aislada por Sensi y col. (1961) de una cepa de *Streptomyces mediterranei*.



2,7-(epoxintadeca [1,11,13] trienimino) nafto
[2,1-b] furan-1,11=(2H)-diona, 5,6,9,17,19,21- =hexahidroxii-
-23 metoxi-2,4,12,16,18,20,22-heptametil, -21-acetato

El uso de rifamicina SV en la lepra fue sugerido primero por su actividad in vitro contra *M. tuberculosis* que por su eficacia en estabilizar la tuberculosis clínica en el hombre. Esta fue empleada por primera vez por Opromolla, quien informo que el fármaco poseía una notable actividad clínica.

Rifamicina SV fue usada en el tratamiento de 10 pacientes con lepra lepromatosa en estado avanzado.

El antibiótico fue administrado intramuscularmente

a dosis de 500 mg cada 12 h durante un período que varió de 30 a 180 días.

Se obtuvo un mejoramiento clínico especialmente durante los primeros 15 días de tratamiento.

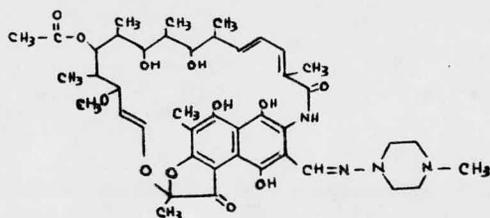
Efectos colaterales no fueron observados, con la excepción de un dolor ligero en el sitio de la inyección y endurecimiento local, los cuales aparecieron después del cuarto mes de tratamiento. También se observó una ligera reacción de ENL.⁵⁰

15 pacientes con lepra lepromatosa fueron tratados durante ocho meses con rifamicina SV, 500-1000 mg diariamente, por vía intramuscular cada 12 h por períodos de 15-45 días, alternando con períodos de descanso de 10-15 días. Los resultados clínicos y bacteriológicos fueron satisfactorios, pero algunos pacientes desarrollaron ENL con pirexia.⁵¹

El uso de rifamicina SV se vio limitado debido a que se tiene que administrar dos veces al día por vía intramuscular.

50- Chemotherapia 7, 668-778 (1963)
51- Int. J. Leprosy 31, 560 (1963)

Rifampicina, Rifampina, Rifadin, Rimactane, AMP



Rifampicina [8-(4-metilpiperaziniliminometil)
rifamicina SV]

Antibiótico semisintético derivado de la rifamicina SV

Rifampicina es el fármaco antileprótico de acción bactericida mas rápida.

Esta es muy activa por vía oral a diferencia de la rifamicina SV.

Efecto del tratamiento de rifampicina (600 mg diarios) comparado con dapsona (50 mg dos veces a la semana) durante 18 semanas sobre el índice morfológico en 6 pacientes lepromatosos, el período de tratamiento con rifampicina fue libre de complicaciones, aunque ENL y neuritis pueden ocurrir, como ellos hacen durante el curso con el tratamiento con otros fármacos antilepróticos.

De este estudio clínico se deduce que los pacientes con resistencia a la dapsona responden tan favorablemente como aquellos con lepra previamente no tratada. El encuentro mas importante es aquel en el cual el bacilo de la lepra llega a degenerar (cae el índice morfológico) después del tratamiento con rifampicina, indicando que este es un fármaco bactericida.⁵¹

Rifampicina se administro a varias dosis e intervalos de administración.

Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos:

- A) Dosis diarias de 150 mg, 6/semana 10 casos
- B) Dosis diarias de 150 mg, 3/semana 12 casos
- C) Dosis diarias de 150 mg, 2/semana 8 casos

La duración del tratamiento fue distribuida de 6 a 14 meses y en todas las instancias una de las sulfonas, Ciba 1906 o B 663, fueron administradas al mismo tiempo.

1) El mejoramiento clínico en el grupo A fue el mismo que se obtuvo por la administración diaria de dosis de 450 mg 6 días o 2 días a la semana.

2) El efecto en los grupos B y C fue bueno, pero fue un poco inferior a el grupo A.

3) Los resultados obtenidos con dosis diarias de 150 mg 6días/semana, fueron buenos y el ENL fue leve.

4) El tratamiento con dosis bajas puede ser óptimo y adecuado para el tratamiento de casos con ENL o iritis.⁵³

Los resultados de este estudio sugieren que rifampicina puede ser administrada en dosis diarias mas pequeñas que 600 mg y sin pérdida importante de la eficacia, permitiendo el uso de regímenes diarios menos costosos, pero una desventaja sera la aparición de resistencia.

Estudios mas recientes realizados en un paciente lepro_matoso, al cual se le administro rifampicina a dosis de

600 mg/día, han demostrado que existe *M. leprae* resistente a rifampicina.⁵⁴

c) ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION⁵⁵

Rifampicina se absorbe bien por vía oral, mientras rifamicina SV y otras rifamicinas semisintéticas (rifamide) son pobremente absorbidas por vía oral. Una vez absorbida pasa a la sangre, uniéndose una fracción a las proteínas sericas y permaneciendo libre la otra para distribuirse rápidamente a través de los tejidos y fluidos del cuerpo.

Pero esta distribución no es uniforme, ya que esta tiene de alcanzar concentraciones mas altas en los pulmones, hígado y bilis.

La concentración extremadamente alta en el suero obtenida después de la administración simple de 750 a 900 mg puede ser atribuida a un cierto grado de saturación del hígado o a una probable circulación enterohepática.

Para rifamicina SV y rifamide la eliminación ocurre casi exclusivamente a través del tracto biliar, alcanzando concentraciones muy altas en la bilis, sin embargo las concentraciones terapéuticas del antibiótico son alcanzadas también en la orina.

54- Lancet 2, 1304-1305 (1976)

55- Arzneimittel-Forsch 17, 534 (1967)

d) TOXICIDAD

Las rifamicinas son poco tóxicas. Sin embargo una variedad de efectos adversos pueden ser encontrados en algunos pacientes.

Rifampicina produce pocas manifestaciones gastrointestinales - vómito y diarrea.

Cuando se administra intermitentemente produce trombocitopenia.

e) MECANISMO DE ACCION⁶⁶

El mecanismo de acción de rifampicina es aparentemente prevenir la transcripción del RNA por formar un complejo con DNA-dependiente-RNA polimeraza.

Rifampicina bloquea la biosíntesis del RNA en la iniciación de la cadena.

f) VIA DE ADMINISTRACION Y PRODUCTOS COMERCIALES

Rifampicina, Daral, Eurifam, Richtedin, Rifadin

Se expende en cápsulas de 150 y 300 mg

Vía de administración - Oral

Dosis-600 mg/día

Hay dos obstáculos para el amplio uso de rifampicina en el tratamiento de la lepra, que son: el gran costo del fármaco y la toxicidad (trombocitopenia) del tratamiento intermitente.

6- T A L I D O M I D A

Reacción Lepromatosa

Como se desconoce la naturaleza interna de la reacción leprosa su tratamiento ha sido empírico únicamente, los fármacos empleados han tenido, hasta hace poco una utilidad limitada, cuando no, francamente perjudicial.

Varios fármacos se han usado para la reacción, como son: los antimoniales como el reprodal y la anthiomalina, a los cuales se les atribuye que producen reacción leprosa recurrente y rebelde, lo mismo sucede con los fármacos antipaífúricos (cloroquina y atebrina).

Otros fármacos que se han usado son: el calcio, los analgésicos, la vitamina C, etc.

Los corticoesteroides están formalmente contraindicados por el intenso rebote que se presenta al ser suspendidos, por la dependencia cada vez mayor del paciente a dosis cada vez más altas y cada vez menos útiles, en fin, por todos los peligros e inconvenientes del empleo prolongado de estos fármacos.

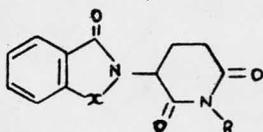
Es por esto que el descubrimiento del efecto supresivo de la talidomida sobre la reacción leprosa, se considera un acontecimiento importante en la leprología.

Otras medidas usadas para tratar las reacciones incluyen discontinuar las sulfonas o reducir su dosis, o dar grandes dosis de B 663.

a) RELACION ESTRUCTURA - EFECTO

Varias imidas ciclicas se han sintetizado con el fin de obtener un compuesto que sea mas efectivo que la talidomida en las reacciones de la lepra y al mismo tiempo libre de teratogenicidad.

Se hicieron las siguientes variaciones en el anillo:



1- $X = SO_2, CH_2$

2- Introducci3n del grupo amino en la posici3n α o β en el anillo glutarimida.

3- Reemplazamiento del hidr3geno en el atomo de nitr3geno del anillo de glutarimida por bases de Mannich

Algunas de las ciclo imidas con configuraci3n α , en diferentes animales tuvieron un efecto sedativo cuando se dan por v3a oral a dosis iniciales de 50 mg/kg o 100 mg/kg respectivamente.

Las nuevas ciclo imidas muestran una toxicidad aguda y cr3nica relativamente bajas (LD_{50} es mas de 2,000 mgm/kg) en ratones, ratas, cobayos, conejos y perros.

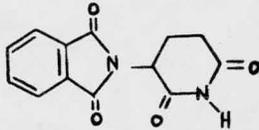
En conejos blancos de Nueva Zeilandia las cicloimidas con configuraci3n β y el 3cido imido o-sulfobenzoico, no

mostraron teratogenicidad en investigaciones preliminares, en cambio los compuestos con el radical ftalimido o ftalimidino en la posición α fueron teratogénicos. Los compuestos que no tuvieron efecto teratogénico en conejos, tampoco tuvieron dicho efecto en monos. Estos resultados en ratas, conejos y monos no siempre van ligados a las conclusiones concernientes en el hombre, pero son de gran ayuda para el desarrollo de nuevas ciclo imidas sin riesgo teratogénico para el tratamiento de la reacción leprosa humana.⁵⁷



b) TALIDOMIDA

Talidomida fue sintetizada por Kunz, Keller y Mucker en 1953 en Alemania. Se uso como hipnótico y sedante.



Ftalimida, N-(2,6-dioxo-3-piperidil).

La eficacia de la talidomida en suprimir las manifestaciones clínicas del eritema nudoso lepromatoso (ENL) fueron descritas primero por Sheskin (Jerusalen) en 1965, quien utilizo con fines sedativos la talidomida (100 mg 3 veces/día) en 6 pacientes con reacción lepromatosa, en quienes noto la desaparición rápida de los síntomas de la reacción, lo empleo en mas casos y vio con sorpresa, el mismo efecto, por lo que emprendio mas estudios minuciosos clínicos y experimentales.⁵⁸

En una segunda comunicación Sheskin refiere una nueva experiencia en 13 pacientes, 12 de ellos lepromatosos y 1 dimorfo durante 10 meses, con dosis diarias de 400 mg.

Los efectos fueron buenos en todos los casos. No se observaron anormalidades urinarias o sanguineas y los efectos colaterales fueron, discretos, en 10 de ellos, anotándose somnolencia, constipación, resecaimiento de mucosas

58- Academia Nacional de Medicina
Actualidades Médicas y Quirúrgicas 1970
XII Jornadas Médicas Nacionales 204-229

nasal y oral, eritema de cara y tórax y asegura que las mejoras en la reacción suceden dentro de las 48 h.⁵⁹

Se llevo a cabo un estudio doble ciego en 173 pacientes, 85 recibieron talidomida y 88 recibieron placebo. Debido al peligro conocido de la talidomida en el embarazo, las mujeres incluidas en este ensayo estuvieron sometidas constantemente a exámenes ginecológicos y a pruebas de laboratorio, para asegurar que no estaban embarazadas.

Después de la administración de la talidomida se observó mejoría en el 91.76%, mientras con el placebo hubo una mejoría en el 27.26%. La mejoría que siguió a la talidomida fue observada de 8 a 48 h.

Las preparaciones histológicas demostraron que solamente bajo la influencia de la talidomida hubo regresión del estado inflamatorio de la manifestación reaccional, aunque no del leproma mismo.

Los efectos colaterales no fueron significativos y no influenciaron el curso del tratamiento en el período de 7 días.⁶⁰

165 pacientes fueron tratados con talidomida durante un período de 6 años.

Todos los pacientes se recobraron completamente y la dosis inicial óptima fue de 300 a 400 mg. Aquellos pacientes quienes tuvieron tratamiento previo con esteroides requirieron dosis de 500 a 600 mg y las lesiones tomaron

59- Leprosy Rev. 38, 183 (1965)

60- Int. J. Leprosy 37, 135-146 (1969)

2 o 3 tiempos mas en desaparecer.

La tolerancia fue buena.⁶¹

c) ABSORCION, METABOLISMO Y EXCRECION⁶²

Cuando talidomida es administrada en una dosis oral de 100 mg/kg, un 50% es absorbida en la rata y un 30% en el perro.

La absorción en la rata toma lugar rápidamente, alcanzando una concentración máxima en la sangre y en los órganos después de 4 h. La sustancia circulante en la sangre a este tiempo consiste de talidomida inalterada.

Talidomida es uniformemente distribuida a través de casi todos los órganos, con la excepción de los riñones y el tracto gastrointestinal donde se encuentra en una mayor concentración.

Usando talidomida marcada se observo que el 68% era excretada por la orina y el 10% en las heces después de 24 h. La eliminación por la orina se realiza en forma de metabolitos.

Estudios realizados en perros demostraron que una vez absorbida talidomida, esta es rápidamente excretada en la orina y en las heces. En la orina es excretada casi enteramente en la forma de metabolitos. Los metabolitos son producto de hidrolisis de talidomida y consisten prin

61- Int. J. Leprosy 41, 698 (1973)

62- Experientia XVIII, 389-397 (1962)

principalmente de derivados del ácido glutámico ejem. ácido N-ftalil-D,L-glutámico, N-ftalil-D,L-glutamina, ácido N-[carboxil]-D,L-glutámico, N-[-carboxibenzoil]-D,L-glutamina, etc. En las heces se excreta en la forma de talidomida inalterada.

d) TOXICIDAD

Produce toxicidad en la piel (edema de los tobillos y prurito), somnolencia, constipación y efectos teratogénicos.

e) MECANISMO DE ACCION

El mecanismo anti-eritema nudoso lepromatoso todavía no es claro.

Hastings en 1973 encontro que la talidomida inhibe varios espasmógenos en preparaciones de tejidos aislados, incluyendo acetilcolina, histamina, 5-hidroxitriptamina, prostaglandina E₂ y prostaglandina F_{1a}.⁶³

Hastings en 1974 realizo otro estudio y encontro que la talidomida estabiliza la membrana del lisosoma con lo cual suprime la inflamación de una manera similar a como actuan los corticoides.⁶⁴

63- Int. J. Leprosy 41, 494 (1973)

64- Star 34 (2), 1, 15 (1974)

Algunas publicaciones sugieren que la talidomida actúa deprimiendo la inmunidad celular, basándose en hallazgos como disminución de la transformación blástica, leucopenia, disminución de linfocitos T y mayor tolerancia a los injertos cutáneos principalmente.⁶⁵

En un estudio que realizó Romero P. G. en pacientes con lepra lepromatosa en reacción demostró que la talidomida actúa produciendo un aumento en la subpoblación de los linfocitos T, lo cual no va de acuerdo con lo que algunos autores dicen (como antes se mencionó), que la talidomida actúa como un inmunodepresor celular.⁶⁶

- 65- Bol. Div. Nac. Dermat. Sanit. 34(1/4), 73-79 (1975)
66- Tesis: Estudios Inmunológicos de Lepromatosos
en Reacción Leprosa Tratados con Talidomida
Romero Prado Germán UNAM 1978

f) VIA DE ADMINISTRACION

Vía de administración-Oral

Dosis — Se empieza con dosis de 200 mg diarios para ir bajando hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 25 mg al día. Si la reacción es muy intensa se puede llegar a dar hasta 600 mg/día.

Con el uso de la talidomida se obtiene un gran beneficio, ya que se logran suprimir los corticoesteroides, los cuales provocan el típico efecto de rebote. Es de notar sin embargo, que los casos en que también hubo de suspenderse la talidomida una vez desaparecida la reacción leprosa, esta reapareció bajo la acción de la DDS, pero sus efectos supresivos fueron mucho mas duraderos que los logrados por los corticoesteroides.

Desgraciadamente sus efectos teratogénicos bien conocidos impiden su uso corriente en personas del sexo femenino.

Mas experiencia es necesaria para recomendar definitivamente el empleo libre e indiscriminado de este fármaco.

CONCLUSIONES

De la gran mayoría de fármacos que se han utilizado en el tratamiento de la lepra solo unos cuantos han sido eficaces. Esto se debe a que no se conoce bien al *M. leprae* y también a las características únicas de la lepra como son su prevalencia y larga duración.

De los fármacos aquí estudiados los mas eficaces en la lepra son la clofazimina, rifampicina y dapsona. Los dos primeros son eficaces pero debido a su alto costo en comparación con la dapsona hacen que su uso sea limitado.

La dapsona es el fármaco de selección en el tratamiento de la lepra. Aunque su acción es mas lenta que la de la rifampicina y clofazimina, esta tiene ciertas ventajas ya que se conocen mas sus efectos secundarios y tiene un bajo costo.

Para que un fármaco tenga actividad en la lepra (de acuerdo a los fármacos aquí estudiados), es necesario que tenga en su molécula anillos bencénicos o anillos bencenicos y un anillo heterocíclico. También es necesario que tenga de 1 a 4 nitrógenos en su molécula, de estos (1 o 2) deben ir directamente unidos a los anillos bencenicos o al anillo heterocíclico o uno unido al anillo bencenico y el otro unido al anillo heterocíclico. Los otros 2 nitrógenos, en el caso que los haya, deben formar parte de un anillo heterocíclico de 6 miembros. Estos 2 nitrógenos deben estar colocados en las posiciones 1,3; 1,2 y 1,4 siendo la posición 1,4 la mas efectiva.



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25

FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.
TEL. 548-49-79