

SUMARIO

EDITORIAL

3 Simposio Internacional de Leprología. MONTSERRAT PÉREZ.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

5 Resúmenes del Simposio Internacional de Leprología. Valencia, 29 y 30 de enero de 2009.

49 Ensayos clínicos con tratamientos basados en moxifloxacino: comunicación preliminar. R. GANAPATI, W. PAI, S.A. KHANOLKAR, M. SHINDE.

57 Leprorreacciones de Tipo 1 (reversión) y su control. STEPHEN L. WALKER, DIANA N. J. LOCKWOOD.

77 Asistencia de enfermería en el tratamiento de úlceras crónicas en portadores de deficiencia física causada por la lepra: relato de la experiencia en una excolonia de aislamiento en el Amazonas (Brasil). VÂNIA MARIA SILVA DE CARVALHO.

NOTICIAS

83 I Curso de Actualización en Infectopatología.

83 1.º Simposium "La piel en tinte: dermatosis e inmigración".

84 Fontilles participa en el 1.º Congreso de Asia y el Pacífico sobre Rehabilitación Basada en la Comunidad (RBC).

85 Fontilles en la 67ª reunión anual de la Academia Americana de Dermatología.

86 I Curso de Dermatología General y Tropical: atención enfermera específica en el cuidado de la piel.

87 Reunión anual sobre la úlcera de Buruli - Declaración de Cotonou sobre la úlcera de Buruli.

90 V Convocatoria de becas para la formación de especialistas en el diagnóstico y prevención de la lepra.

94 Reunión científica del Grupo Español de Micobacteriología.

95 Cursos Internacionales de Leprología 2009.

96 Guía técnica de Rehabilitación Comunitaria y Lepra OMS/ILEP.

FORMACIÓN CONTINUADA

97 Leprorreacciones. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.

103 RESÚMENES SELECCIONADOS

Vol. XXVII Núm. 1 - 2009

revista de LEPROLOGÍA



Vista del antiguo laboratorio de Fontilles, 1947

Colaboran:





ILEP

Fédération Internationale des Associations contre la Lèpre
International Federation of Anti-Leprosy Associations

234 Blythe Road
London, W14 0HJ, UK

Tel: +44 (0)20 7602 6925
Fax: +44 (0)20 7371 1621
E-mail: ilep@ilep.org.uk
Web site: www.ilep.org.uk



Aide aux Lépreux Emmaüs-Suisse • American Leprosy Missions • Association Française Raoul Follereau • Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau • LEPRAS, British Leprosy Relief Association • Fondation du CIOMAL • Damien Foundation Belguim • Deutsche Lepra und Tuberkulosehilfe • Fondation Luxembourgeoise Raoul Follereau • Fontilles Lucha contra la Lepra • Le Secours aux Lépreux, Canada • Netherlands Leprosy Relief • Sasakawa Memorial Health Foundation • The Leprosy Mission International •

Registered Charity No. 280676

revista de **LEPROLOGÍA**

EDITORA

Dra. Montserrat Pérez López

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres Muñoz

SECRETARIA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

| | |
|--|--|
| Bottasso, Óscar (Argentina) | Lorente Moltó, Francisco (Etiopía) |
| Caballero, Nelson (Nicaragua) | Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua) |
| Capó, Virginia (Cuba) | Moll, Fátima (España) |
| Cuevas, Jesús (España) | Pérez Arroyo, Mariano (España) |
| Donoghue, Helen (Inglaterra) | Periche, Juan (República Dominicana) |
| Fafutis Morris, Mary (México) | Rodríguez, Gerzaín (Colombia) |
| Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras) | Rojas-Espinosa, Óscar (México) |
| Hernández, José M. ^º (Brasil) | Souza Cunha, Maria da Graça (Brasil) |
| Lockwood, Diana (Inglaterra) | Stanford, John L. (Inglaterra) |

PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

IME (Índice Médico Español), IBECs (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud), CHEMICAL ABSTRACTS, BIOLOGICAL ABSTRACTS, LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

IMPRIME

Federico Domenech, S. A. Valencia

Depósito Legal: V. 420-1958

ISSN: 0367-2743

SECRETARÍA

Biblioteca médica.

03791 Fontilles (Alicante)

España

biblioteca@fontilles.org

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como soporte válido. Ref. SVR N.º 126

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

Revista de LEPROLOGÍA agradece la colaboración científica sobre el campo de la leprología y la dermatología, incluyendo investigaciones científicas, terapéuticas, epidemiológicas y sobre ciencias básicas en conexión con estas especialidades.

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.
b) Los textos se enviarán, preferiblemente, en soporte informático, bien por correo electrónico o en su defecto, se enviará un disquete, en formato Word, a doble espacio y con margen izquierdo de 2,5 cms. Pueden incluirse las fotografías y los gráficos que el autor crea pertinentes, aunque la dirección de la revista se reserva el derecho a introducir cualquier cambio en este aspecto.

c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras; éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH[®] (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.

d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los ***Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas*** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el *Index Medicus-MEDLINE*[®]. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.

e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. E-mail: **biblioteca@fontilles.org**

f) La dirección de la revista se reserva el derecho de no aceptar los originales y el hacer las correcciones de estilo necesarias. Si éstas fueran muy importantes, se hará previa consulta con el autor y preferentemente se indicará a éste la forma en que se debe someter de nuevo el manuscrito para su publicación.

g) Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo orden riguroso de antigüedad en su recepción.

h) Después de publicado en *revista de LEPROLOGÍA* podrá ser transcrito total o parcialmente en cualquier revista, siempre que se haga expresa referencia a su procedencia.

i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores. Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno.

SIMPOSIO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

El 17 de enero de 2009 se conmemoró el Centenario de la apertura del Sanatorio San Francisco de Borja de Fontilles. Uno de los actos celebrados, fue el Simposio Internacional en Leprología, con presencia de expertos de alto nivel nacional e internacional, en la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo (UIMP) de Valencia.

Nuestra Institución tiene ya una larga trayectoria en labores de formación; se han celebrado más de 50 ediciones de cursos internacionales para personal médico y sanitario, con una periodicidad anual. Estos cursos se imparten desde hace ya varios años en diferentes países donde se trabaja en proyectos de cooperación. Por todo ello, y porque es uno de los pilares fundamentales en la actualidad para Fontilles, celebramos un Simposio de estas características que reunió a más de 180 personas de diferentes países. Durante 2 días y de forma intensa, se discutieron diferentes aspectos relacionados con la enfermedad y su agente causal, el *M. leprae*. Se trataron de manera particular los nuevos avances en la genética de las micobacterias, la viabilidad de las mismas, etc., dentro de un amplio temario que incluyó también aspectos relacionados con la historia de la lepra, los descubrimientos científicos que marcaron un hito en la historia de la enfermedad y las nuevas perspectivas en cuanto a métodos diagnósticos y pautas terapéuticas. El número de casos nuevos de enfermos de Lepra sigue siendo preocupante en la actualidad, a pesar del descenso producido en la prevalencia mundial de la lepra, gracias al desarrollo de las estrategias para el control de la enfermedad que se están desarrollando en los últimos años. La principal dificultad para lograr el diagnóstico temprano de los afectados, es el prolongado período de incubación de esta enfermedad. Esta limitación en el diagnóstico temprano, ocasiona un mayor riesgo de contagio en la población sana y un mayor riesgo de secuelas por las lesiones de la enfermedad. Una de las prioridades de la investigación en el campo de la lepra es el desarrollo de un instrumento de diagnóstico de laboratorio, que detecte la multiplicación bacilar en el sujeto asintomático. Una prueba útil para los casos paubacilares y los casos en incubación, es la existencia de antígenos capaces de producir una respuesta en la inmunidad celular, que sea detectable cuantitativamente. Para detectar y cuantificar esa respuesta celular, se está usando medir con ELISA el nivel de interferón gamma en sangre expuesta al antígeno de ML potencialmente específico. Actualmente, hay investigaciones en curso que tratan de buscar mejores alternativas para los actuales esquemas de tratamiento, sea para reducir el tiempo de tratamiento, simplificar la posología y esquemas para posibles resistencias antimicrobiana.

Con esta nota queremos agradecer la colaboración y contribución científica de todos los ponentes. Nos consta el éxito rotundo del mismo así como la repercusión, en el mundo científico, y de su participación. Todo ello ha hecho que los actos de la celebración del Centenario de Fontilles, hayan tenido más relevancia a nivel nacional e internacional. Ha sido muy útil y enriquecedor compartir estos días y discutir las novedades en el campo de la leprología.

Una vez más, nuestro agradecimiento por el esfuerzo de todos y por su contribución, sin la cual el éxito del evento no hubiese sido posible.

En nombre de Fontilles, MUCHAS GRACIAS.

MONTSERRAT PÉREZ



RESÚMENES DEL SIMPOSIO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Valencia, 29 y 30 de enero de 2009

LA HISTORIA DE LA LEPROA

FONTILLES: LA EXPERIENCIA HISTÓRICA DE “CIENCIA Y CARIDAD” CON ENFERMOS DE LEPROA

Vicent Comes Iglesia

*Profesor de Historia Económica
Florida Universitària de Catarroja*

Me propongo ofrecerles una panorámica general del estudio que pronto aparecerá en forma de libro, resultado de tras casi tres años de intenso trabajo. Es un estudio en que he pretendido abarcar cien años de Fontilles analizando en perspectiva histórica la institución como tal desde sus diversos ángulos: funcionamiento interno; relaciones con los poderes públicos; personal interno encargado de la atención sanitaria y religiosa; aspectos médicos y terapéuticos; cuestiones económicas; apoyo social y cívico; instrumentos de comunicación con la sociedad, etc. Por fortuna, la documentación conservada en el Archivo de Fontilles está bastante completa y es muy rica como fuente histórica para diversas disciplinas académicas. La consulta de otros archivos públicos de ámbito nacional y provincial, junto con el acceso a los archivos privados de la Compañía de Jesús, me ha posibilitado trabajar una gran documentación inédita hasta ahora que espero –ya lo juzgarán quienes estén interesados en la lectura– haber aprovechado con el rigor histórico que se me pedía cuando la Asociación Fontilles me confió el encargo.

Para un Simposio dirigido fundamentalmente a especialistas médicos, entiendo que la presente exposición no puede consistir en un relato histórico de carácter cronológico sobre lo que ha sido Fontilles a lo largo de los cien años. Más bien, voy a intentar darles unas pinceladas generales de lo que, en mi opinión, han sido los ejes centrales, los pilares fundamentales que han sostenido y caracterizado a la institución centenaria, y que en buena medida han sido las claves de su pervivencia. Si se me permite la comparación, pretendo elevarme con ustedes a diez mil metros de altura para abarcar en una amplia panorámica los cien años de historia y destacar aquello que considero han sido las constantes que han mantenido viva, muy viva, la institución Fontilles. Las situaciones concretas, los

detalles y anécdotas, la demostración documental de lo que voy a decir lo dejo para quienes deseen leer el libro.

Los cinco ejes que voy a desarrollar brevemente se refieren: El papel de subsidiariedad o suplencia que ha tenido Fontilles; la claridad y firmeza con que ha entendido su “misión”; la implicación de la sociedad religiosa y civil; el estrecho seguimiento de los avances terapéuticos y la apertura a nuevos espacios de intervención.

SUBSIDIARIEDAD O SUPLENCIA

Partiré de una afirmación-marco: no puede entenderse la creación y pervivencia de Fontilles sin tener en cuenta la inoperancia y cortedad de miras que históricamente tuvieron los gobiernos españoles en cuanto a la Sanidad pública (al menos hasta la llegada de la democracia). Dicho de otro modo: el Sanatorio de Fontilles históricamente ha cumplido el papel de llenar un hueco, de cubrir una necesidad a la que el Estado no pudo o no quiso responder.

Hay práctica unanimidad entre los estudiosos sobre la pobreza de recursos, la dispersión administrativa y el atraso comparativo de la Sanidad pública española a lo largo de los siglos XIX y XX. Una Hacienda pública en permanente déficit y una crónica miopía de los gobiernos respecto de su papel y función en cuanto a la salud de los ciudadanos –entre otros factores– explican que los Presupuestos de Sanidad hayan tenido históricamente un puesto muy secundario en los gastos generales del Estado español.

En ese marco hay que situar la iniciativa del jesuita P. Carlos Ferrís y del abogado Joaquín Ballester de crear “algo” que diera respuesta al problema de centenares de enfermos de lepra en el levante peninsular. El problema era conocido gracias a los informes y trabajos de los médicos Juan Bautista Poquet y Salvador Calatayud (éste sobre Pedreguer). Una cierta conciencia del problema había mostrado la Dirección General de Beneficencia y Sanidad (integrada entonces en el Ministerio de la Gobernación), las Diputaciones de Alicante y Valencia, y algunos ayuntamientos alicantinos. En las dos últimas décadas del s. XIX, algún proyecto de lazareto llegó a esbozarse entre las autoridades para recoger a los numerosos enfermos que vivían marginados de los núcleos de población y que constituían un verdadero peligro de contagio y expansión de la lepra. Nada práctico llegó a hacerse por falta de coordinación y, sobre todo, por carencia de recursos económicos.

En este contexto de inoperancia de los poderes públicos ha de explicarse el fuerte impacto y la firme determinación que tomaron el P. Ferrís y Ballester tras escuchar la voz gangosa de un enfermo vecino, anécdota que, como es sabido, fue el arranque de su iniciativa de hacer “algo” que acabaría siendo el Sanatorio-Colonia de Fontilles. En varios documentos de ellos y de uno de sus primeros colaboradores (Jaime González Castellano) pueden entresacarse frases que indican el sentimiento de hartazgo que tenían por la inoperancia de los Poderes públicos ante un problema que tenía sin duda una vertiente humana (la exclusión y marginación de decenas de enfermos), pero también una dimensión de claro peligro

para la salud pública. Cuando tiempo después (verano 1907) entraron en contacto epistolar con Bergen (Noruega) y supieron de su director –el doctor Lie– que el Hospital contaba completamente con la ayuda económica del Estado, entendieron el abismo que separaba a la sociedad española de la noruega.

Compradas las tierras del valle de Fontilles y construidos unos modestos primeros pabellones sin ninguna ayuda económica de las Administraciones públicas, fueron acogidos los primeros enfermos. Entre 1909 (año de apertura del Sanatorio) y 1917, la caridad de centenares de bienhechores y una modesta pensión por enfermo/día pagada por las Diputaciones de Valencia y Alicante y por algunos ayuntamientos en razón de los enfermos de la provincia o localidad, fueron las únicas fuentes de ingresos del Sanatorio. Hasta 1917, fueron estériles las peticiones al Gobierno para que contribuyera económicamente al sostenimiento de los enfermos y a las mejoras de las instalaciones.

Tras reiteradas promesas incumplidas, tan sólo en septiembre de dicho año (1917) aparecía una Real Orden por la que el Ministerio de la Gobernación destinaba 100.000 pesetas a la lucha contra la lepra: era la primera vez en la historia de España que los Presupuestos del Estado recogían una cantidad para dicha finalidad, de las que 40.000 estaban destinadas a Fontilles con la condición de admitir un número determinado de enfermos de otras provincias españolas enviados por el gobierno. De este modo, tras muchos años, Fontilles pasaba a ser un Sanatorio privado subvencionado por el Estado. Tres años después, en 1920, la subvención pública pasó a ser de 75.000 ptas. Puesto que el número de enfermos tuvo que aumentarse (en 1917 había 76 internos, mientras que en 1921 pasaron a ser 110 enfermos), lo relevante en verdad no era la cantidad entregada, sino, por un lado, la nueva consideración de Fontilles como centro subvencionado, y, por otro, que el Estado asumiera por primera vez un compromiso económico con el problema de la lepra en nuestro país.

La Dictadura de Primo de Rivera fue un período privilegiado para Fontilles por el especial trato que recibió del nuevo régimen. Todo indica que las nuevas autoridades optaron por potenciar Fontilles por sus instalaciones, nivel sanitario y prestigio investigador, sin duda a notable distancia de las otras tres leproserías existentes en España. Una institución privada, dependiente en gran medida de los donativos y legados particulares, había logrado superar en todos los sentidos a los tres centros públicos. La suplencia y subsidiariedad inicial, lejos de disminuir con los años, se había afianzado. Así debió de entenderlo el régimen del Dictador y apostó:¹ por atribuirle más recursos económicos (le dio participación en lo recaudado por la Lotería Nacional);² por establecer un marco normativo para las relaciones “Fontilles/Sanidad pública”, que daba al Sanatorio una consideración de entidad semipública; y por instalar en Fontilles el Instituto de Leprología (es decir, un centro especializado para la investigación de la enfermedad). Por primera vez, Fontilles podía tener un horizonte económico relativamente estable y, además, una proyección nacional (y en cierta medida, internacional) en la labor científica. Paralelamente, entre 1923 y 1929, Fontilles casi duplicó su número de enfermos: los 95 de 1923, pasaron a ser 173 al acabar 1929.

La llegada de la República introdujo un giro radical en la trayectoria de Fontilles. Diversos estudiosos han puesto de manifiesto los cambios que las nuevas autoridades sanitarias (que podemos personalizar en Marcelino Pascua) trataron de imprimir a la Sanidad pública durante el Bienio Azañista, de acuerdo sin duda con un planteamiento más “moderno” del papel del Estado en una sociedad en acelerada transformación. Sin embargo, la brevedad de la etapa (dos años) y las tensiones entre los partidos de izquierda apenas dejaron tiempo para asentar los cambios en Sanidad. Por esta razón, en lo que se refiere concretamente a la lucha contra la lepra, muy poco sabemos de los planes de las primeras autoridades sanitarias republicanas, y el dato más relevante que tenemos afectó directamente a Fontilles. Como es sabido, el Sanatorio fue, primero, intervenido por las autoridades sanitarias en mayo de 1932, y un mes después, incautados todos sus bienes e instalaciones y suspendida la Junta de Patronos como asociación civil. Para explicar tales decisiones, la documentación que he podido consultar revela una mezcla de actitudes anticlericales (se creyó en un primer momento que los jesuitas eran los propietarios de Fontilles) con problemas reales de disciplina en el seno de Fontilles, mezcla que de hecho llevó a una drástica medida administrativa (la incautación) sin base jurídica alguna en la legislación republicana vigente. El que me atrevo a calificar de atropello jurídico tuvo, irónicamente, como consecuencia que durante un paréntesis de siete años Fontilles dejó de ser una entidad subsidiaria del Estado para ser verdaderamente el principal centro público de España. Cabe la sospecha razonable de si el gobierno republicano-azañista no se apoderó del Sanatorio por la sencilla razón de que era el mejor para llevar adelante un hipotético plan de lucha contra la lepra. Sin embargo, la precariedad de la financiación pública para sostener por sí sola el Sanatorio (sin los miles de donativos particulares anteriores) hizo que el endeudamiento de Fontilles en los años 1934, 1935 y 1936 fuera ciertamente alarmante y causa de una exagerada rotación de directivos y facultativos.

Devuelto el Sanatorio a la Junta de Patronos como legítimos propietarios, (primero en 1941 y, después, completamente en 1943), el régimen del general Franco optó por crear una Leprosaría Nacional en Trillo (Guadalajara) y por volver a reducir a Fontilles al papel subsidiario para atender a una porción de los 5.000 ó 6.000 enfermos de lepra que algunas estadísticas señalaban en España. El reducido presupuesto dedicado a Sanidad por los diferentes gobiernos del general Franco tuvo su lógico reflejo en las muy limitadas ayudas económicas a Fontilles.

La situación no cambió en los años siguientes: por ejemplo, en 1958, con las 700.000 ptas. que daba el Estado y las 15 ptas. por enfermo/día que pagaban las Diputaciones, Fontilles sólo tenía para cubrir los cinco primeros meses del año; para los restantes siete meses, la atención a los 310 enfermos residentes quedaba a expensas de los donativos y legados que pudiera recibir Fontilles. No obstante, esta precaria ayuda económica oficial no era óbice para que el régimen dedicase a Fontilles toda clase de elogios y reconocimientos públicos.

Ahora bien, paradójicamente, fueron las décadas centrales del franquismo cuando Fontilles recogió las mayores cantidades de donativos de particulares,

que llegaron a representar casi el 50 % de sus ingresos totales. De esta forma, a pesar del carácter público y de la ayuda oficial, nunca Trillo arrebató a Fontilles el primer puesto en la lucha contra la lepra en nuestro país, ni por el número de enfermos internados, ni por el nivel de investigación y experimentación terapéutica, ni mucho menos por su presencia e importancia en los organismos internacionales.

Curiosamente, el Convenio entre Fontilles y el Instituto Nacional de Salud que normalizaba la colaboración entre una institución privada y los poderes públicos, vino cuando ya prácticamente la lepra había casi dejado de ser un problema de salud pública en España, en 198, y, por tanto, el papel subsidiario de Fontilles en nuestro país prácticamente carecía de sentido. En definitiva, en relación a la lepra, un ciclo histórico en nuestro país quedaba cerrado, ciclo al que había estado estrechamente unido Fontilles más por su compromiso institucional con los enfermos que por que hubiera contado con el apoyo de los Poderes públicos.

CLARIDAD EN LA MISIÓN

Si en la actualidad no hay empresa o institución que no rotule en sus despachos y documentos lo que se considera “la misión” que pretende desempeñar en el respectivo campo mercantil o social, puede afirmarse que los fundadores del Sanatorio definieron muy pronto su “misión” con dos palabras: “cuidados y consuelos”. En realidad, son las dos líneas de actuación que el P. Ferrís pretendió dejar como huella específica y que quedaron resumidas con la expresión “el espíritu de Fontilles”. “Cuidados” físicos y materiales para proporcionar a los enfermos la higiene, alimentación y medicación necesarias para acabar con la marginación en que la sociedad tenía a los enfermos de lepra. Y “consuelos” de carácter espiritual y religioso para ayudarles a sobrellevar las penalidades de la enfermedad.

En el pensamiento de sus fundadores, no cabían sólo los “cuidados”, puesto que Fontilles nacía como institución confesional, creada por católicos (o, mejor, “social-católicos”) que, desde sus planteamientos cristianos, buscaban catequizar y transmitir la fe a los enfermos para encontrar en la religión una respuesta creyente a su enfermedad. Pero tampoco quisieron limitarse a los “consuelos religiosos”, sino que, desde su sensibilidad “social” respecto de los marginados y con una concepción “moderna” del papel de la ciencia, buscaron proporcionar a los enfermos los “cuidados” que la medicina leproológica en cada etapa histórica fue aportando, tratando de aplicar en el Sanatorio los diferentes avances terapéuticos de la leprología. La combinación y equilibrio de esos dos aspectos constituyen, en mi opinión, una de las claves del carácter innovador que normalmente se le ha reconocido a Fontilles.

Para los cuidados físicos o atenciones sanitarias, en los primeros años Fontilles contó con alguno de los médicos de los pueblos vecinos (que semanalmente girada dos o tres visitas al Sanatorio para atender las enfermedades genéricas) y con un Médico-Director, el dermatólogo Mauro Guillén Comín (que periódicamente se desplazaba desde Valencia para los tratamientos leproológicos). Tan sólo a partir de los años '20 –cuando mejoró la situación económica con la ayuda del

Estado– empezó a tener el Sanatorio una reducida plantilla de practicantes y médicos que residían permanentemente en el Sanatorio, plantilla que iría creciendo en las décadas siguientes (completada, a partir de los años '40, con un número de seis o siete especialistas que semanalmente se trasladaban al Sanatorio).

Para los “cuidados”, una Comunidad de Religiosas Franciscanas de la Inmaculada ha estado presente en Fontilles desde el primer día, encargada de las labores higiénicas y sanitarias de los enfermos. En número variable (unas 7 Hermanas los primeros años; unas 15 al llegar la República; y en torno a 25 en los años '60), a ellas les correspondía también toda la intendencia de servicios que requería una población de 100 ó de 300 enfermos (lavado de ropas, cocina, limpieza, etc.). Indudablemente, junto a su tarea de “cuidados”, ejercían también para los enfermos la catequesis viva y diaria de su testimonio cristiano.

Los “consuelos” religiosos y espirituales han estado siempre a cargo de los Padres Jesuitas. Su labor ha estado marcada, lógicamente, por la propia evolución de la Iglesia y de la sociedad española. Durante décadas, una pastoral sacramental y devocional caracterizó la religiosidad en Fontilles, de forma que la vida interna del Sanatorio giraba en torno a las fiestas y costumbres piadosas de la época. Los enfermos, con mayor o menor convicción en función de sus creencias, se adaptaban a ese ambiente religioso que lo impregnaba todo, y tenemos testimonios de que para muchos esa religiosidad les servía de verdadero “consuelo” para soportar con alegría su enfermedad. Más tarde, los cambios de todo tipo introducidos por el Concilio Vaticano II, junto con la progresiva secularización de la sociedad española, han afectado, lógicamente, a la pastoral de enfermos en Fontilles y al sentido que los enfermos-creyentes pueden dar a su enfermedad.

Creo importante destacar que la defensa de la misión (“cuidados y consuelos”, inseparablemente) ha sido históricamente motivo de frecuentes roces cada vez que los directivos de Fontilles intuían o recelaban que los Poderes públicos –en razón de la subvención económica– pretendían interferir o condicionar alguno de esos dos ámbitos (más frecuentemente el de los “cuidados”, pues el Director General de Sanidad de turno trataba siempre de imponer al Sanatorio alguno de los médicos de su confianza). En estas ocasiones, los directivos de Fontilles procuraron preservar la independencia con igual firmeza ante las autoridades sanitarias de la Restauración, de la República, o del franquismo, pues en todas las etapas tropezó con similares propósitos de interferir en la organización médica del Sanatorio.

IMPLICACIÓN DE LA SOCIEDAD RELIGIOSA Y CIVIL

Uno de los fundadores, Joaquín Ballester, confesaba en una ocasión cuál había sido el gran acierto de Fontilles: decía que él y el P. Ferrís tuvieron claro desde el principio que para no repetir el error del doctor Francisco Moliner y su Sanatorio para tuberculosos en Portacoeli (se había creado en 1894 y nueve años después había tenido que cerrarse por falta de financiación pública) vieron necesario que el proyecto de Fontilles contase con el mayor número posible de personas implicadas para no quedar a merced de los Poderes públicos.

En efecto, en perspectiva histórica, no es exagerado afirmar que Fontilles fue un proyecto colectivo en su fase de gestación, y ha sido después una obra sostenida principalísimamente por la sociedad cívico-religiosa (puesto que la contribución del Estado ha sido históricamente la que ya hemos visto).

En los primeros pasos (1902) fue un grupo de social-católicos de Gandía y Valencia los que fueron convocados para que aportasen su apoyo moral y económico. Poco después, una amplia red de Juntas locales de los pueblos de alrededor sirvió para recoger los primeros donativos populares. La edición de un lujoso libro y la publicación de una primera revista (denominada La Lepra) fueron útiles instrumentos para recabar apoyos particulares en un círculo más amplio (en otras provincias españolas). Así se encontró la primera financiación económica para levantar los primeros edificios y abrir el Sanatorio en 1909. Es decir: una clara estrategia de buscar permanentemente financiación privada (miles de pequeños o grandes donativos y algunos legados o herencias) ha sido siempre para los directivos de Fontilles la forma de compensar la limitada (limitadísima) ayuda pública. Pero la estrategia de los fundadores tenía –además del importante objetivo económico– otra vertiente que me parecen destacable (y que creo que no se le ha prestado atención). Lo diré directamente: si por una parte había que recoger a los enfermos y tenerlos recluidos en un espacio apartado, por otra había que conseguir que no quedasen olvidados por la sociedad que los apartaba; la sociedad, los ciudadanos, debían estar informados e interesados de lo que ocurría en el valle de Fontilles.

Este ha sido el importante papel que históricamente ha cumplido la revista mensual Fontilles llegando a 3.000 suscriptores (años 1910-1920), o a 8.000 suscriptores (años 1960-1980). Así, la revista ha sido el principal instrumento para recordar cada mes (durante cien años) a miles de lectores que la sociedad tenía un problema en el que debía implicarse de una u otra forma (también dando donativos). Como una ventana, la revista trasladaba al exterior la vida interna de los enfermos (sus actividades religiosas o recreativas) y sus necesidades, a la vez que servía para que los ciudadanos se asomasen y acercasen al problema humano del enfermo de lepra. Ciertamente, a menudo el lenguaje de la revista y de los lectores nos choca por su literatura lastimosa, pero ello no nos ha de impedir ver la importante función social que históricamente ha estado cumpliendo. Pero la revista no pasaba de ser una publicación que dejaba al lector en su domicilio. Hacía falta dar un paso más, y el oportuno marketing del Sanatorio lo dio a partir de los años '40. Con el mismo objetivo de buscar la complicidad de la sociedad ha de entenderse el interés de Fontilles en fomentar la presencia de grupos locales que anualmente se acostumbraron a visitar Fontilles. La constitución de Peñas en muchos pueblos de la Comunidad Valenciana y de algunas ciudades (especialmente, San Sebastián, Zaragoza o Barcelona) dio lugar a una red asociativa que bien puede considerarse un fenómeno de solidaridad y compromiso social (verdaderos embriones de las posteriores ONGs). En los años '60, '70 y '80, cualquiera de esas peñas podía reunir un domingo en Fontilles a varias decenas de visitantes (costumbre que algunas conservan todavía). Puede decirse que cada año, una partecita de la sociedad re-

presentada por los miles de visitantes, entraba y se metía en la vida dominguera de los enfermos rompiendo su forzado aislamiento. Con esa convivencia anual, después de representar una obrita de teatro, o de actuar el coro visitante, o de asistir a una película de cine, (o de reproducir una fiesta local, como hacen los de Alcoi con sus Moros y Cristianos), los visitantes volvían a sus casas con menos prejuicios sobre la enfermedad, y los enfermos, por su parte, veían allanarse el camino para su más o menos próxima inserción social y laboral. Sin duda, como fenómeno sociológico que en los últimos cincuenta años ha contribuido a reducir el estigma social de los enfermos de lepra, bien merecería un estudio específico.

En ese interés por implicar a la sociedad en el problema de la lepra, se ha de mencionar también el fenómeno del Voluntariado en Fontilles, cuya presencia se remonta a los inicios del Sanatorio. En efecto, a las pocas semanas de abrirse el Sanatorio ya tenemos constancia de que un grupo de señoras se había sumado a colaborar con las Religiosas Franciscanas en las cotidianas tareas de curar y cuidar a los internos. Eran mujeres que buscaban en el servicio a los enfermos un compromiso de entrega personal que brotaba de su modo de entender la fe y la caridad cristiana, permaneciendo muchas de ellas en el Sanatorio de por vida (es decir, treinta y cuarenta años en varios casos, y algunos de cincuenta). Al año (en 1910) se incorporaba el primer voluntario que se había ofrecido para cuidar de los internos como practicante-enfermero.

Pero si en las primeras décadas el Voluntariado fue casi exclusivo de mujeres, a partir de la década de los '40 se amplió también con hombres, constituyendo muchos de ellos testimonios vivos de compromiso cristiano para los enfermos. No hace falta subrayar que la revista Fontilles había sido en muchos casos su primer conocimiento de la realidad de la lepra y estímulo para despertarles los sentimientos de entrega generosa.

Un salto se dio a partir de los años '70, cuando el Voluntariado pasó a ser para centenares de jóvenes un período de experiencia personal o de colaboración profesional en determinadas épocas (en verano o en vacaciones escolares). Podían ser estudiantes o simplemente jóvenes que iban al Sanatorio en su tiempo libre para ayudar en cualquier tarea. En los archivos de Fontilles se conservan fichas con datos personales de casi dos mil voluntarios, cifra seguramente incompleta (no siempre se rellenaron las fichas, y otras se han perdido). Procedían principalmente de la Comunidad Valenciana, País Vasco, Navarra, Aragón, Andalucía, y algunos del extranjero. Si el Voluntariado anterior a los años '70 tenía el valor del compromiso personal, el Voluntariado de los últimos treinta años –más numeroso, aunque temporal– ha tenido además la virtud de romper barreras y prejuicios sobre la lepra en centenares de jóvenes generosos.

ESTRECHO SEGUIMIENTO DE LOS AVANCES TERAPÉUTICOS

Es significativo que los fundadores del Sanatorio desde el primer momento asociasen a su proyecto a un modesto (aunque ilustre) médico de pueblo (Jaime González Castellano) que, según dice él mismo, había convertido el lema “cien-

cia y caridad” en la guía directriz de su vida. Y ese lema parece que pasó también a convertirse en el del Sanatorio. No parece que haya habido conflictos por el protagonismo o relevancia de alguno de los miembros del binomio (“ciencia” o “caridad”). Lo diré más directamente: no he percibido en la documentación de Fontilles ningún temor o recelo de nadie del estamento religioso porque el avance de la ciencia desplazase, redujese o incluso hiciera innecesaria la “caridad” (espero que se me entienda) y, en cierto sentido, el papel del Sanatorio en España. Más bien, ocurre lo contrario: en una institución confesional como Fontilles lo que se percibe es una actitud abierta, de activo y verdadero interés por lo que la ciencia pudiera aportar a la lucha contra la lepra en cada momento. Tal vez esto pueda juzgarse como lógico y normal, pero es cierto que algunas instituciones de la Iglesia han dado la sensación a veces de que lamentaban perder su papel de suplencia por el avance de la sociedad.

En los primeros años, cuando la lepra era considerada incurable por todos, Fontilles quiso denominarse “Colonia-Sanatorio” para destacar el ambiente humano que se pretendía crear en fuerte contraste con los tradicionales lazaretos de los hospitales. Se buscó el beneficio psicológico que podía suponer para los enfermos la ocupación y entretenimiento en pequeñas tareas agrícolas. Asimismo, en una época en que la medicina sólo podía dar paliativos y analgésicos para los dolores, en Fontilles se ensayó, primero el “606” (tras una estancia del doctor Mauro Guillén en Frankfurt, en 1910, con el doctor Ehrilch) y, más tarde, el aceite de semillas de chaulmoogra, que durante décadas sería el principal remedio, aplicado por vía intravenosa o en cápsulas gelatinosas (para quienes mostraban intolerancia). En realidad, en los años veinte se hacía en Fontilles lo mismo que en Europa (lo que no dejaba de ser un mérito): baños calientes; unciones y curas con pomadas; el clásico antileprol; nieve carbónica para reducir los tubérculos; preparados arsenicales por vía digestiva e hipodérmica; inyecciones de sales aúricas; etc. Paralelamente, la investigación de Laboratorio y los ensayos clínicos que empezó a hacer el dermatólogo Mauro Guillén Comín, siendo en verdad muy limitados, resultaban una verdadera novedad en la España de la época. El citado Guillén inició la costumbre en 1923 de que una representación médica de Fontilles asistiera y participara en los Congresos Internacionales de Leprología (él estuvo dicho año en el III Congreso Internacional, celebrado en Estrasburgo), costumbre que ya no se abandonaría nunca (a excepción, lógicamente, del Congreso de El Cairo, en 1938).

En los últimos años de la década de los '40, puede afirmarse que Fontilles fue pionera en la aplicación en España de las sulfonas (concretamente, el Promín, enviado directamente desde EE.UU. por un miembro del Patronato de Fontilles). Cuando la terapéutica de la lepra dio el salto con las primeras sulfonas que empezaron a convertir en bacilarmente negativos a un número creciente de enfermos, se produjo la natural reorientación en las funciones del Sanatorio: ahora se trataba de preparar profesionalmente a los internos para que un día más o menos próximo pudiesen reincorporarse a la sociedad, a sus domicilios y trabajos. Entre los años '50 y '70, con el tratamiento de la monoterapia y las primeras altas de no-bacilíferos, Fontilles convirtió una parte de sus instalaciones en verdaderos talle-

res de formación profesional, preparó aulas para impartir estudios de Educación Primaria, posibilitó que algunos se sacasen el carné de conducir, etc. El cambio interno fue radical: el Sanatorio dejaba de ser un internado definitivo para los enfermos, para convertirse en un lugar de transición. Esta situación quedó consolidada definitivamente en los años '80 cuando la Organización Mundial de la Salud recomendó el tratamiento a base de la llamada "multiterapia", convirtiéndose Fontilles desde entonces en una especie de Hospital especializado en leprología al que acudían los enfermos con los primeros síntomas y aquellos otros que tenían que someterse a revisiones y controles periódicos.

Al margen de lo anterior, hay que mencionar la Revista de Leprología. Fontilles que empezó a publicarse en 1945. Con una tirada que se acercaba entonces a los dos mil ejemplares. Su existencia es una verdadera prueba de la voluntad del equipo médico de Fontilles –encabezado por su Médico-Director, Félix Contreras Dueñas– de difundir tanto los trabajos de investigación que se hacían en el Sanatorio, como de dar a conocer los artículos de leprología que se escribían en todo el mundo (cada revista tenía al final un listado largo de reseñas o referencias de los artículos aparecidos en otras publicaciones). Durante muchos años, esta revista médica de Fontilles fue la única de Europa, y todavía hoy es la única especializada que se publica en castellano.

Junto a la revista médica, a finales de los años '40 empezaron a impartirse en Fontilles Cursos de Formación Especializada para médicos dermatólogos interesados en profundizar en los diversos aspectos clínicos y de investigación sobre la lepra. Cada dos años, un reducido grupo de especialistas (principalmente españoles, pero también extranjeros) permanecían quince días en Fontilles recibiendo formación específica. Un dato, señala que hasta la actualidad han pasado por dichos Cursos más de 1.300 médicos.

APERTURA A NUEVOS ESPACIOS

Como última característica que explicaría la pervivencia de Fontilles en estos cien años, cabría señalar su capacidad e iniciativa para ir ampliando históricamente su radio de acción.

Hay que recordar que el propósito inicial de los fundadores fue crear una "Colonia-Sanatorio Nacional" (ésta fue la denominación primera que figura en los primeros Estatutos y documentos), pues pretendían a coger a los enfermos de cualquier punto de España. Las circunstancias (una fuerte oposición de los pueblos vecinos a su ubicación en Fontilles) aconsejaron reducir el ámbito de acogida únicamente al levante peninsular, y éste fue el espacio exclusivo de Fontilles durante las primeras décadas de funcionamiento. Tan sólo a finales de los años veinte, el Estado (con su compromiso de ayuda económica) le comprometió a recibir leprosos de toda la geografía española, compromiso que quedó generalizado cuando la República convirtió Fontilles en Leprosería Nacional del Estado (principalmente, por la inferioridad de condiciones de las otras leproserías españolas). Después, en el franquismo, Fontilles siguió recibiendo enfermos de cualquier pro-

vincia, a pesar de existir Trillo como leprosería pública nacional. Siempre tuvo Fontilles un número notablemente mayor de enfermos que Trillo.

Fueron los contactos de Fontilles, primero (años '50) con la Soberana Orden de Malta y, después (años '60) con su integración en la "Federación Europea de Asociaciones contra la Lepra" (ELEP, que pasaría un tiempo más tarde a ser ILEP), los que en la década de los '70 le abrieron las puertas a la lepra en el Tercer Mundo. En una primera fase, su colaboración fue fundamentalmente formativa: cada dos años, sacerdotes, religiosas y seglares que trabajaban en misiones recibían una formación básica sobre la lepra. Después, fue el envío de medicamentos y ayudas económicas a algunas leproserías de Asia. Y desde el año 1986, en que Fontilles inició su primer proyecto propio en Harapanahalli (India), ha venido ampliando en los últimos años esta labor internacional con nuevos proyectos en países afectados por la lepra y otras enfermedades ligadas a la pobreza. A finales de los '90, se inician los primeros proyectos en Brasil, China, Guinea Ecuatorial y Nicaragua, al mismo tiempo que se emprenden nuevos proyectos en la India.

La modificación en 1989 y en 1995 de los Estatutos de Fontilles para ampliar al ámbito internacional su campo de acción contra la lepra y otras enfermedades dermatológicas ligadas a la pobreza, es la prueba, por un lado, de la fidelidad de Fontilles al programa de sus fundadores, y, por otro, de que el sentido y papel de Fontilles no ha acabado en estos cien años, sino que le queda por delante una perspectiva de al menos otros cien años más.

NOTAS

- 1 Las 100.000 ptas. debían repartirse entre las leproserías públicas de Granada, Santiago y Las Palmas (a 20.000 ptas. cada una) y la privada Fontilles (40.000 ptas.)
- 2 Un estudio fija: (1) años 40-50: para Sanidad, entre el 1 y el 1,5 % de los gastos del Estado; (2) años 1958-1967: menos del 1% de los gastos generales del Estado; (3) desde 1967: un aumento progresivo hasta el final del franquismo.

LEPRA EN NORUEGA: SU SIGNIFICADO PARA EL RESTO DEL MUNDO

Lorentz M. Irgens

*Professor of Preventive Medicine
Department of Public Health and Primary Health Care
University of Bergen, Norway*

ANTECEDENTES

En 1816, el religioso J. E. Welhaven (1775-1828) del Hospital San Jorge de Bergen, consiguió llamar la atención general de la población publicando un artículo en una revista médica sobre las condiciones inhumanas de los pacientes de lepra.

Hasta aproximadamente 1830 no se obtuvieron resultados apreciables ya que Noruega era quizás el país más pobre de Europa y los políticos consideraban

que había otros temas de más interés. Sin embargo, a partir de esta época dos planteamientos paralelos, médico y político, abrieron el camino a los potenciales logros científicos y de salud pública.¹

El arranque político se inició con la visita del virrey Óscar al Hospital San Jorge en 1833 por iniciativa de un miembro local del parlamento. Este miembro del parlamento propuso la creación de cuatro hospitales para atender la gran cantidad de pacientes y una comisión médica para el seguimiento de este tema. En 1836 se registraron todos los casos mediante un censo de la población, obteniendo un total de 659 (5/10.000) pacientes.

La comisión médica evaluó los informes sobre las condiciones generales de los pacientes por los registros de los médicos que cribaron todo el país y sugirieron medidas de carácter preventivo. Sin embargo, el acontecimiento médico más significativo fue el nombramiento en 1839 de D. C. Danielssen (1815-94) como médico asesor del Hospital San Jorge. Danielssen logró coordinar ambas iniciativas, ya que tuvo la capacidad de convencer a los políticos sobre la importancia de este trabajo y la necesidad de su apoyo económico para llevar a cabo esta labor. Por consiguiente, ya en 1840 el Ministerio de Sanidad le pidió continuar el control de los pacientes del Hospital San Jorge con el objetivo de obtener una evaluación científica de la enfermedad. Además en 1842 el Parlamento establece un hospital en Bergen con 90 pacientes de lepra para investigar e intentar curar la enfermedad. En 1847 publicó su gran obra "*Om spedalskhed*" que en 1848 se tradujo al francés como "*Traité de la Spedalskhed*".

Otro gran avance fue el Decreto Real del 30 de julio de 1856 que constituía las bases legales para la creación de un Registro Nacional para la Lepra de Noruega, el primer registro nacional creado en el mundo para esta enfermedad. Con este Decreto se crearon Comités de Salud locales en todos los municipios con personas afectadas de lepra.

DESCUBRIMIENTO DEL BACILO DE LA LEPRÁ

En 1868 se incorpora al hospital de Bergen para investigar un médico joven, G. H. Armauer Hansen (1841-1912), bajo la dirección médica de Danielssen. Hansen, al contrario que Danielssen que consideraba la lepra como hereditaria, opinaba que su origen era infeccioso. En 1873 descubrió el bacilo y al año siguiente publicó el trabajo, que en 1875 se tradujo al inglés. El Registro Nacional reveló la evidencia de que la incidencia de la enfermedad había disminuido más en las áreas donde se había impuesto el aislamiento de los pacientes.²

EL PROGRAMA NORUEGO PARA EL CONTROL DE LA LEPRÁ

El descubrimiento constituyó la base para el programa de control. En 1877 se aprobó el Acta para el mantenimiento de los pacientes de lepra pobres, indicando que el sistema para el mantenimiento de los pobres por el cual los individuos se desplazan de un grupo a otro, quedó abolido para los pacientes de lepra. En

1886, los datos del Registro Nacional no presentaban una disminución de la incidencia como era deseado y se aprobó un Acta para el Aislamiento de los pacientes de lepra donde se especifica que los pacientes tenían que disponer de habitación propia en su casa y si no ser internados en el hospital.

Este programa de control tuvo gran aceptación y reconocimiento internacional, sirviendo de modelo para otros países. El primer Congreso Internacional de la Lepra celebrado en Berlín en 1897 declaró que “el sistema de notificación, vigilancia y aislamiento obligatorio establecido en Noruega debía ser reconocido por todas las naciones”.

MÁS INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL REGISTRO NACIONAL PARA LA LEPROSIS DE NORUEGA

En 1970 el Registro para la Lepra fue informatizado y utilizado como bases para estudios epidemiológicos, p. ej. Determinando las causas de la erradicación de la lepra en Noruega.³

En primer lugar, el aislamiento en forma de hospitalización aparentemente resultó efectivo, ya que se detectó una asociación entre hospitalización y la “consecuente disminución de la incidencia”. La emigración a los Estados Unidos de grupos de elevado riesgo, p. ej. varones jóvenes de zonas de elevada incidencia, representa otro motivo. Por último, la información de las zonas más endémicas sugiere que el aumento en la ingestión de proteínas también pudo haber influido.

El Registro para la Lepra también proporciona evidencias que pueden resultar muy importantes para la evaluación de las tendencias más recientes de la incidencia. Al parecer cuando la incidencia disminuye, la edad de los nuevos pacientes aumenta, representando un fenómeno de agrupamiento.⁴ También se ha detectado este patrón en otros países y en otras enfermedades crónicas con largos períodos de incubación. Todavía en el mundo hay lugares donde el registro de los casos es incompleto, pero la edad de inicio siempre se registra y si la edad media de detección de nuevos pacientes aumenta, lo más probable es que disminuya la incidencia. Aún queda camino hasta poder erradicar esta enfermedad y se necesitan más medios efectivos para su vigilancia.

SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL MUNDO DE LA LEPROSIS

PAPEL DE ILEP Y LAS ONGs EN EL MUNDO DE LA LEPROSIS

Douglas Soutar

ILEP General Secretary

ILEP es una Federación Internacional constituida por 14 asociaciones que pretenden conseguir un mundo sin lepra. Su objetivo es apoyar las actividades

médicas, científicas, sociales y humanitarias a través del mundo, para la ayuda y rehabilitación de las personas afectadas de lepra y para la prevención y eventual erradicación de la enfermedad por uno o varios de los medios siguientes:

- Promocionando y facilitando la cooperación y colaboración entre miembros al coordinar su apoyo a los programas de la lepra, representando sus intereses comunes y facilitando experiencia técnica a ILEP y a sus miembros y otras instituciones.
- Apoyando a sus miembros para conseguir la meta común de un mundo sin lepra, reconociendo al mismo tiempo su autonomía en conformidad a sus respectivas instituciones.
- Apoyando la diversificación de las actividades de sus miembros, en tanto esto promocióne la sostenibilidad de los servicios y beneficie a las personas afectadas por la enfermedad.

ILEP fue constituida hace aproximadamente 40 años, pero muchos de los miembros ya existían años antes. Fontilles es uno de los miembros más veteranos y celebra actualmente su centenario.

El presupuesto total aportado por los miembros de ILEP para desarrollar su labor en la lepra ronda los 65 millones de libras al año, incluyendo 3 millones en investigación y apoyo científico.

El punto común que une a todos los miembros de ILEP ha sido el deseo y el empeño de conseguir el cuidado de los afectados con la más efectiva calidad. Históricamente, los miembros de ILEP empezaron con una labor asistencial. Posteriormente, colaboraron en el desarrollo de nuevos fármacos consiguiendo una curación real, y después iniciaron sus actividades para prevenir las discapacidades causadas por la lepra y facilitar la rehabilitación física y socio-económica a las personas afectadas. Esto representa la evolución histórica de la mayoría de los miembros de ILEP y ONGs desde facilitar bienestar y asistencia, es decir modelo médico, hasta el modelo social/derechos humanos y de desarrollo.

Todavía se detectan anualmente más de 250.000 casos de lepra con más de 17 países que registran más de 1.000 nuevos casos al año. A nivel mundial parece que el número total de casos disminuye, pero si se separan los datos de la India, que experimentó una rápida disminución de nuevos casos entre 2000 y 2006, parece que en la mayoría de países el número de nuevos casos ha permanecido estable o incluso ha aumentado. Es obvio que el objetivo de interrumpir la cadena de transmisión no se ha conseguido todavía.

La eliminación como problema de salud pública (menos de 1 caso/10.000 personas) ya ha sido alcanzada en la mayoría de países. Esta meta con objetivo-diana resultó útil hasta 2005 y constituyó una campaña motivadora que consiguió grandes logros, pero todavía queda mucho por hacer. Tecnológicamente hablando todavía no podemos conseguir la erradicación y permanece como

una aspiración. La Estrategia Global actual de la OMS, desarrollada con colaboración de expertos de ILEP, está más orientada al sostenimiento de una calidad efectiva de los servicios para el control de la lepra, centradas en el paciente en un futuro inmediato.

Este planteamiento será vital para evitar que la lepra sea una enfermedad emergente en un futuro próximo. Así, para ILEP y sus socios, resulta esencial que se mantengan los servicios para la lepra, junto a la capacidad diagnóstica y de tratamiento en todos los países endémicos.

ILEP continúa promocionando la Estrategia Global OMS y apoyando el Programa Nacional. Su énfasis ha cambiado desde su planificación de campañas y metas de eliminación basada en la prevalencia hacia el control sostenible orientado a metas, como la detección de nuevos casos y completar los tratamientos.

ILEP mantiene un estatus de Relación Oficial con la Organización Mundial de la Salud que se continúa mediante la excelente colaboración con el Programa Global para la Lepra de Nueva Delhi y la Unidad para Discapacidades y Rehabilitación de la OMS de Ginebra. La Federación está ampliando sus campos en discapacidades, rehabilitación comunitaria y desarrollo de los derechos de las personas afectadas por la lepra. La Secretaría de ILEP de Londres sigue trabajando en la racionalización de su sistema de obtención de datos, integrando las web de ILEP e INFOLEP y adaptando su propia Estrategia ILEP para colaborar con las necesidades futuras de sus miembros.

La Comisión Técnica de ILEP tiene un programa muy importante de trabajo orientado a:

- Controlar e interpretar la información.
- Implantar la Estrategia OMS-ILEP a través de la formación.
- Afrontar el estigma y la discriminación.
- La defensa del afectado
- Sintetizar los resultados obtenidos por la investigación en todas las áreas de trabajo.

Para las personas afectadas, la carga de la enfermedad se presenta más en los problemas físicos que encuentran y el rechazo social que experimentan en forma de comportamiento y actitudes estigmatizantes y discriminatorias. Hay más de 3 millones de personas con discapacidades relacionadas con la lepra e ILEP cree que hay que incrementar los esfuerzos para prevenir la discapacidad, apoyando la rehabilitación como medio de lucha contra el estigma.

Cualquiera que sea la dirección que ILEP y sus miembros decidan tomar en el futuro, tendrá un gran y positivo impacto sobre la vida de los afectados, otorgando significado a la famosa cita de Mohandas Gandhi:

“Un reducido número de espíritus decididos e inspirados por una fe inquebrantable en su misión puede cambiar el curso de la historia.”

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUAL EN FONTILLES

LA INMUNOTERAPIA DURANTE LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS EN EL MUNDO, DESDE 1985 EN FONTILLES HASTA EL 2009

JL Stanford* y CA Stanford

**Senior Lecturer in Medical Microbiology
Center for Infectious Diseases and Internacional Health Windeyer Institute
of Medical Sciences*

El concepto de inmunoterapia para la lepra, basado en preparados de tipo biológicos se inició con los trabajos de la Tuberculina Antígena de Koch, poco después de la inauguración del Sanatorio de Fontilles. Las primeras investigaciones oficiales para seleccionar posibles candidatos se iniciaron con el grupo de trabajo de la OMS IMMLEP, dirigidos por Tore Godal y sus colaboradores de los laboratorios Armauer Hansen, en Addis Abeba. Se originaron distintos procedimientos: BCG con *M. leprae* inactivado apoyado por Convit en Venezuela, el *Mycobacterium "W"* por Talwar y su grupo en Delhi y *Mycobacterium vaccae* por mi grupo en Londres y Fontilles. Al mismo tiempo se evaluó la eficacia de la BCG como inmunoprolifaxis frente a la lepra.

Estudios realizados en 1970 en Uganda compararon el patrón de especies micobacterianas que podrían ser aisladas del medioambiente con la epidemiología de la lepra en esa zona donde la BCG ha demostrado una buena protección frente a la lepra, y diversos estudios en Londres comprobaron que combinar pequeñas dosis de *M. vaccae* con BCG incrementaba esta protección. Al añadir una dosis de 10^7 bacilos *M. vaccae* inactivados a una dosis estándar de BCG la conversión de contactos sanos de pacientes de lepra a la Leprosina A positivos era alrededor del 50%, superior a cuando se administraba BCG sola. Cuando la dosis de 10^8 se administró a vacunados BCG Leprosina A negativos, una considerable proporción se convirtió en positivos.

Los primeros ensayos administrando solamente *M. vaccae* en pacientes de lepra se llevaron a cabo en Fontilles alrededor de 1980. Mediante la aplicación de reacciones intradérmicas múltiples, incluyendo el nuevo reactivo soluble obtenido a partir de armadillos experimentalmente afectados de lepra se obtuvo un sistema para determinar la dosis terapéutica más efectiva del *M. vaccae* y su efecto inmunológico en pacientes lepromatosos ya tratados y bacteriológicamente negativos durante muchos años. Posteriormente, otros ensayos llevados a cabo en el Middlesex Hospital y el University College de Londres descubrieron los mecanismos de acción tanto bacteriológicos como inmunológicos del *M. vaccae*. Aunque ya se intuía la existencia de dos tipos de inmunidad mediada por células, fueron los trabajos de Mossman *et al.* los que demostraron definitivamente la existencia de los distintos perfiles de citocinas originadas por los linfocitos Th1 y Th2. Los ensayos también pasaron al campo de la tuberculosis y se iniciaron estudios en el Reino

Unido, Líbano, Gambia, Rumania y Vietnam. Posteriormente, el estudio llevado a cabo en Argentina determinó que la dosis óptima era de 3 dosis en total, una cada mes, y ensayos clínicos en Iran y Vietnam confirmaron su utilidad en casos de tuberculosis multiresistente (MDRTB). Actualmente, se está estudiando la incorporación de dosis orales de *M. vaccae* a la multiterapia administrada a los pacientes tuberculosos, para ser incluida en los programas estándar tipo DOTS.

Aunque los estudios inmunológicos iniciales del *M. vaccae* se limitaron a lepra y tuberculosis, su campo se amplía a enfermedades no-micobacterianas, desde asma a psoriasis, artritis reumatoide y cáncer, sobre todo en el campo de los adenocarcinomas. Aunque se ha demostrado que muchas especies micobacterianas son incapaces de desconectar Th2 y facilitar los mecanismos Th1, algunas son capaces de conseguirlo, entre ellos *M. obuense* con el que se han iniciado estudios para evaluar su eficacia inmunoterapéutica frente al cáncer. En concreto, este año se empezó un ensayo en fase III para el cáncer de pulmón con *M. obuense* inactivado por calor.

Los últimos datos clínicos sobre el *M. vaccae* provienen del ensayo llevado a cabo en Tanzania por un equipo combinado de Tanzania y América bajo la supervisión del Profesor Fordham von Reyn. El ensayo aleatorio y controlado mediante placebo administró a 2000 adultos tuberculina negativos HIV seropositivos. Recibieron 5 dosis inyectadas de *M. vaccae* inactivado o placebo con suero salino y siendo controlados durante un año. Los resultados revelan una importante disminución en la infección por tuberculosis en los recibieron la administración de *M. vaccae*.

Los trabajos con *M. vaccae*, así como otras especies de actinomicetales, también pueden contribuir a tratar las infecciones que afectan más a los animales.

DETECCIÓN MOLECULAR DE LEPPRA Y LEISHMANIASIS EN AMÉRICA CENTRAL

Helen Donoghue

*Senior Lecturer in Medical Microbiology
Center for Infectious Diseases and International Health Windeyer Institute
of Medical Sciences, London*

Los informes de la Organización Mundial de la Salud indican que hay muy pocos casos de lepra en Centroamérica, pero quizás sea por la falta de detección de los mismos y el consiguiente registro. El diagnóstico se hace de acuerdo al criterio clínico e histológico. En un estudio iniciado en Nicaragua y que ya se ha extendido a Honduras, los pacientes incluyendo muchos niños que presentan lesiones cutáneas clínicamente sugestivas de leishmaniasis cutánea o lepra tuberculoide. La histología, aunque en algunas muestras detectó bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), no diferencia ni puede diagnosticar de qué enfermedad se trata. En algunos casos las lesiones remitieron después de una terapia farmacológica estandarizada para lepra. El objetivo de nuestro estudio fue mejorar el diagnóstico e investi-

gar la diseminación y alcance de estas enfermedades. Las zonas estudiadas en Nicaragua comprenden la región de Chinandega, al norte del país, área con población inmigrante por sus minas de oro y está comunicada por la Autopista Panamericana y otra área más remota al sur, que bordea el lago Managua. En Honduras, la zona de estudio comprende el otro lado de la frontera limítrofe y al norte de Chinandega entre esta zona y la región central de Choluteca.

Se analizaron las muestras con la técnica PCR detectando DNA *M. leprae* de la secuencia RLEP repetitiva. Para la detección de DNA *Leishmania* spp. la técnica PCR se basaba en una secuencia del kinetoplasto y posteriormente PCR más específico para la detección de especies *L. donovani* y *L. mexicana*. Se detectó DNA *Leishmania* en 39/49 biopsias cutáneas fijadas en formalina procedentes de Nicaragua; DNA *M. leprae* también estaba presente en 6 de estas muestras. También hubo 4/ 32 positivos para DNA *M. leprae* en sangre. Casi todos los casos positivos proceden de la región de Chinandega. Hubo 13/160 muestras nasales DNA *M. leprae* positivo de pacientes no tratados o convivientes de la región de Chinandega (8%), pero ningún de 60 del área del lago Managua. Todavía se está examinando las muestras de Honduras sin descifrar los códigos de los individuos en estudio. La *Leishmania* estaba presente en 19/22 biopsias, incluyendo algunas con evidencia histológica de lepra. Se detectó DNA *M. leprae* en 18/98 muestras de sangre y 12/107 torundas nasales, la mayoría procedentes de controles sanos.

En conclusión, la lepra y leishmaniasis están presentes en ambos países y en estas regiones los casos de lepra están muy diseminados. Queda por aclarar la posible relación entre estos patógenos y la epidemiología de las infecciones.

NUEVOS AVANCES EN BIOLOGÍA MOLECULAR

EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA DE LA LEPRÁ

Patrick J. Brennan

Mycobacteria Research Laboratorios
Department of Microbiology, Immunology and Pathology
Colorado State University, USA

Modelos matemáticos recientes sobre la transmisión y control de la lepra han demostrado que la estrategia actual de eliminación reduce la transmisión muy gradualmente, con una disminución anual de la incidencia estimada del 2-12%, y estimaciones futuras sobre la casuística global de la lepra indican que habrá 5 millones de nuevos casos entre el 2000-2020 con un millón de casos con discapacidad grado 2.¹ La conclusión fue que para conseguir una verdadera eliminación "es necesario desarrollar intervenciones efectivas que interrumpan la transmisión del *M. leprae* e instrumentos diagnósticos prácticos para detectar niveles de infección que conllevan a la transmisión".

En el año 2003 se fundó con el Consorcio IDEAL (Iniciativa para la Determinación sobre el Diagnóstico Epidemiológico de la Lepra) que compromete a más de 30 laboratorios para investigar las micobacterias de la Universidad de Colorado State con fondos procedentes del Programa Heiser para Investigación en Lepra y Tuberculosis y pudo evaluar formas de transmisión de la enfermedad, epidemiología, resistencia a los fármacos y detección precoz, incorporando técnicas moleculares como la huella dactilar DNA, bioinformática, marcadores inmunológicos de la lepra durante las distintas fases de la enfermedad, entre otros. El impulso científico fue la secuenciación en el 2002 del genoma de *M. leprae*,² que facilitó nuevas dianas para nuevos fármacos y antígenos diagnósticos específicos. Además, la evidencia de marcadores genómicos que diferencian unas bacterias de otras y manipulaciones nuevas *in vitro*, ofrecen nuevas áreas para conseguir avances en la investigación.

Por ejemplo, mediante la genómica comparativa se llegó a la conclusión que todos los casos de lepra son atribuibles a un solo clon de *M. leprae* cuya diseminación a través del mundo puede ser seguida mediante el análisis de 4 polimorfismos de nucleótido único (SNPs).³

La enfermedad parece haberse originado en el este de África u Oriente Medio y se ha diseminado en las sucesivas migraciones humanas con los europeos o los africanos del norte, introduciendo la lepra en el oeste de África y las Américas durante estos últimos 500 años.

También se han investigado numerosas variables de repeticiones tándem (VNTRs) en *M. leprae*^{4,5} y se está demostrando su utilidad para estudios epidemiológicos a nivel de un país o de comunidad. Por ejemplo, la Dra. Vara Vissa en CSU, mediante el apoyo del NIAID, NIH e IDEAL, en colaboraciones con (el Instituto Médico de Investigación Tropical de Beijing - China, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Instituto Nacional Thai de la Salud, Centro de Investigación Blue Peter y Laboratorio Stanley Brown en India, Leonard Wood Memorial de Filipinas, Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) de Brasil, Universidad Yonsei de Corea y Programa Nacional para la Enfermedad de Hansen de Estados Unidos) están aplicando análisis VNTR multilocus (MLVA) para seguir el origen de las muestras obtenidas de *M. leprae* en aldeas y grupos familiares, para concretar todas las posibles fuentes de infección y rutas de transmisión más probables. Por ejemplo, la tipificación de cepas MLVA realizada en un condado de la Provincia de Yunnan en China, identificó varios agrupamientos de pacientes cuyos bacilos *M. leprae* compartían perfiles VNTR similares y los casos múltiples en la misma familia son muy frecuentes en esta área.⁶ Los perfiles VNTR intrafamiliares estaban muy emparejados en muchas familias, pero había diferencias entre ellas. Además, los patrones VNTR relacionados con los encontrados en familias con múltiples casos también se detectaron en pacientes del mismo pueblo o pueblos adyacentes. Por tanto, la tipificación VNTR está demostrando su utilidad en identificar brotes de transmisión local.

Con la próxima supervisión de cepas de *M. leprae* se estima poder disponer de un más amplio repertorio de marcadores genéticos para mejorar las técnicas actuales y ayudar a definir patrones de utilidad local e incluso más extensos y diseminados de la enfermedad.

También se ha demostrado recientemente mediante análisis genéticos del *M. leprae* de zonas hiperendémicas o casos de lepra lepromatosa difusa (DLL) con fenómeno de Lucio (que se detecta principalmente en México), el Caribe y países de Suramérica, que la enfermedad está causada por una cepa genética y fenotípicamente distinta al *M. leprae*.⁷

También se ha progresado mucho bajo la supervisión de IDEAL sobre la detección precoz de la infección con *M. leprae* basada en marcadores de inmunidad mediada por células. El origen del progreso en esta área ha sido la secuenciación del genoma, permitiendo la identificación de genes particulares de *M. leprae* y la generación de sus correspondientes antígenos. En un estudio de estas características se ensayaron los antígenos más prometedores para evaluar su capacidad de liberar citocinas de los genes específicos del *M. leprae* mediante células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y cultivo con sangre total y controles en 5 áreas endémicas distintas.⁸ Un total de 250 individuos de Brasil, Nepal, Bangladesh, Pakistan y Etiopía se incluyeron para determinar sus respuestas IFN- γ frente a 5 proteínas recombinantes (ML1989, ML1990, ML2283, ML2346 y ML2567) y 22 péptidos sintéticos. De entre ellas la mayor respuesta se obtuvo con ML1989 y ML2283 fue la más específica para indicar infección/exposición al *M. leprae* ya que sólo un número mínimo de pacientes de tuberculosis respondieron a este antígeno. Sin embargo, un número bastante significativo de controles endémicos también reaccionaron frente a estas proteínas. Estas respuestas celulares T se correlacionaron con la respuesta *in vitro* al *M. leprae* sugiriendo que los contactos sanos de zonas endémicas de lepra están expuestos al *M. leprae*. Sin embargo, la producción de IFN- γ en respuesta a los péptidos en ensayos en sangre total (WBA) fue menor y no permitió distinguir respuestas *M. leprae*-específicas. Sin embargo si se emplea PBMC, las respuestas celulares T-específicas para los pacientes de lepra y convivientes se detectaron con ML2283 y ML0126. Estos datos revelan que los péptidos *M. leprae* presentan potencial como instrumentos diagnósticos. En el futuro hay que concentrarse en el desarrollo de una técnica con WBA más sensible y cribaje del genoma de *M. leprae* para identificar péptidos y antígenos *M. leprae*-específicos.

Por tanto, se están consiguiendo avances para desarrollar nuevos planteamientos hacia la identificación de las vías de transmisión de la enfermedad y su interrupción y técnicas de diagnóstico práctico para detectar niveles de infección la principal necesidad para una nueva estrategia hacia una verdadera eliminación de la lepra.

REFERENCIAS

- 1 Richardus, J. H. and Habbema, D. F. 2007. *Lepr. Rev.* 78 : 330-337
- 2 Cole, S. T. *et al.* 2001. *Nature* 409 : 1007-10011
- 3 Monot, M. *et al.* 2005. *Science* 308 : 1040-1042
- 4 Matsuoka *et al.* 2004. *J. Clin. Microbiol.* 42 : 741-745
- 5 Groathouse *et al.* 2004. *J. Clin. Microbiol.* 42 : 1666-1672
- 6 Weng *et al.* 2007. *J. Clin. Microbiol.* 45 : 1728-1734
- 7 Han *et al.* 2008. *Am. J. Clin. Pathol.* 130 : 856-864
- 8 Geluk *et al.* 2009. *Clin. Vaccine Immunol.* (in press)

GENOTIPAJE DEL *M. LEPRAE* Y SU APLICACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE LA TRANSMISIÓN DE LA LEPROA

Masanori Matsuoka

*Leprosy Research Center
National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japón*

INTRODUCCIÓN

El número de nuevos casos de lepra ha estado disminuyendo progresivamente durante estos últimos años en todo el mundo.¹ Pero todavía siguen sin conocerse todos los mecanismos sobre la transmisión de esta enfermedad. Uno de los puntos más importantes y esenciales para establecer una adecuada estrategia para la prevención de nuevos casos es el modo de transmisión de la lepra, incluyendo la fuente de infección. Hay que poder distinguir entre recidiva y reinfección entre los casos reactivados para evaluar los resultados del tratamiento y descubrir las posibles fuentes de infección. En muchas enfermedades infecciosas² el fenotipaje, serotipaje, tipificación de fagos y genotipos son métodos sólidos y contrastables para analizar y seguir la transmisión. Estos instrumentos tan útiles no estuvieron disponibles para el estudio de la lepra hasta que se identificaron los números variables de repetición tándem (VNTR)^{3,4} seguido por el descubrimiento de un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el genoma del *M. leprae*.⁵ Los estudios epidemiológicos con estas dos técnicas han aumentado desde 2004 y los hallazgos generados por ellos están cambiando los fundamentos clásicos sobre la transmisión. Los VNTR con amplia diversidad alélica son vitales para analizar modelos de transmisión comunitarios.^{6,7,8,9} Los SNP y VNTR con menor diversidad son prácticos para caracterizar la distribución global de los distintos genotipos de *M. leprae* y son útiles para el seguimiento de la diseminación de la lepra en tiempos prehistóricos junto a los modelos globales actuales migratorios en relación a la lepra.^{10,11,12,13,14} Los últimos avances en la epidemiología molecular de la lepra para estudios de infecciones comunitarias y su disminución global se revisan en este trabajo.

UTILIDAD DE LOS VNTRs PARA ANALIZAR LA TRANSMISIÓN DE LA LEPROA

Durante mucho tiempo se ha considerado al paciente infectado como el principal transmisor de la lepra, sin embargo hoy día hay evidencias que contradicen estas premisas por ejemplo, un estudio sobre la distribución geográfica de los individuos positivos frente a los anticuerpos *M. leprae* en casas muy alejadas de los casos índice detectados y conocidos, detectó algunos casos.¹⁵ El efecto limitado de la quimioprofilaxis¹⁶ significa que el medicamento previene la progresión de una infección activa a un caso de enfermedad manifiesta¹⁷, pero no interrumpe la transmisión. Los intentos de frenar la transmisión y reducir nuevas

infecciones mediante la quimioprofilaxis en los Estados Federales de Micronesia (FMS) han fracasado. El número de nuevos casos en FMS ha vuelto a incrementarse después de 1999 y durante los últimos años ha alcanzado prácticamente el mismo nivel anterior al programa de quimioprofilaxis.¹ Se han reportado muchos casos sin relación con casos conocidos de lepra.^{18, 19} Estos hallazgos sugieren que no conocemos todos los mecanismos de transmisión de la lepra e implica la existencia de una fuente infecciosa de *M. leprae* aparte del paciente infectado.

Los estudios mediante PCR han revelado que en muchas áreas con una elevada prevalencia de lepra, hay muchos portadores nasales positivos de DNA *M. leprae*.^{20, 21} Esto indica que muchas personas en esas áreas están expuestas a la infección con *M. leprae*. Se comprobó la hipótesis de que los genotipos de las bacterias de los convivientes en otros contactos de lepra deben ser identificadas si el bacilo es transmitido mediante contacto por un paciente mediante la comparación de genotipos de mucosa nasal de pacientes y sus familias y también de nuevos pacientes y el supuesto caso índice de un caso multifamiliar.⁶ El genotipaje basado en el número de repeticiones TTC^{4, 6} y otros métodos con elevado resolución fuerte discriminatoria fueron aplicados para su comprobación.⁸ Los resultados revelaron que los genotipos de *M. leprae* en la mucosa nasal eran distintos entre el paciente y los contactos de un mismo hogar. También, se reveló la existencia de cepas *M. leprae* con diversidad alélica en un caso multifamiliar en China.⁹ Por otro lado, un estudio en India no detectó divergencia entre 3 VNTR de dos pacientes familiares.⁷ Se podría explicar la falta de divergencia en el caso de esta familia por la poca capacidad discriminatoria al genotipar, ya que sólo se utilizaron tres polimorfismos VNTR. En otro estudio, las muestras que se habían evaluado como de genotipos idénticos mediante algunos VNTR, fueron al final separadas en distintos genotipos por un método más resolutivo, mediante la combinación con otros VNTR.⁸ Por tanto, postulamos que las muestras clínicas de la India con genotipos idénticos se podrían diferenciar en bacilos con distintos genotipos con una mejor y más precisa metodología. Aunque los VNTR parecen variar en una misma biopsia del paciente^{22, 23} es porque pueden ocurrir co-infecciones con distintas cepas de *M. leprae* que presentan distintos VNTR. Mientras que la variación de VNTR en un paciente es normalmente de 1-2 repeticiones, el número de repeticiones TTC del bacilo de la muestra de un supuesto índice era de 18, y el número de repeticiones TTC del bacilo de su hijo era 10, en un caso multifamiliar.⁶ No queda claro si los genotipos de los bacilos del padre e hijo son distintos y por tanto, no provienen de la misma fuente de infección.⁶ Esto sugiere la presencia de una fuente o reservorio alternativo de infección.

Los depósitos y suministros de agua de uso habitual por la población pueden ser fuentes potenciales de infección por *M. leprae*, ya que se sabe que existen muchas infecciones micobacterianas de origen acuático.^{24, 25, 26} Para comprobarlo se recogieron muestras de agua de 6 aldeas de Indonesia con una elevada prevalencia de lepra para su análisis mediante PCR. De las 44 muestras, 21 fueron positivas mediante amplificación PCR de una secuencia de la proteína codificada por el gen 65 kDa.²⁷ El riesgo relativo de infección para los que utilizan

los reservorios de agua PCR-positivos fue de 3.24 para los que la emplean para aseo personal, pero no había diferencias en cuanto al riesgo en el hogar para el uso del agua como potable. El agua para uso doméstico se calienta previamente y en consecuencia, los bacilos estarían inactivados.²⁷ Estos resultados aportan pruebas de que el agua es un reservorio medioambiental de *M. leprae* y un foco de infección. Todavía no se ha dilucidado el posible papel del bacilo en las muestras de tierra.²⁸

APLICACIÓN DE SNP Y VNTR CON POCA DIVERSIDAD PARA ANALIZAR LA DISEMINACIÓN GLOBAL DE LA LEPROA

Se ha detectado un patrón de distribución geográfica global de la lepra utilizando VNTR de una secuencia de 6 pb con 3 o 4 copias^{3, 10, 11, 13, 14} La cepa con 3-copias es la más abundante en la mayoría de países del mundo, mientras que la de 4-copias se encuentra predominantemente en el Este de Asia, incluyendo Japón, Corea y zonas del este de China, así como otras zonas del oeste de México.^{3, 10, 11, 12} No se han obtenido cepas de 4-copias de las Islas Okinawa y Amami de Japón. Estas islas están en el sur del Japón y tienen su propia cultura. El estudio de genotipos de otros microorganismos también ha evidenciado diferencias entre estas dos regiones del Japón.^{29, 30} Se cree que el predominio de la cepa de 4-copias de países del sureste asiático se originó en tiempos prehistóricos por la migración de los mongoles de la región. En Japón es muy probable que la distribución característica de cada genotipo se estableciera por el movimiento de dos grupos étnicos que migraron al Japón hace unos 30.000 años a través de las Islas Okinawa y entre 1.700-2.800 años atrás a través de la península coreana.³¹ Probablemente la cepa de 4-copias fue llevada por la migración al Japón a través de la Península de Corea, mientras que la cepa de 3-copias se diseminó hacia las Islas Okinawa por la población que emigró al Japón del sureste asiático hace 30.000 años. Este ejemplo demuestra cómo los VNTR con poca variación polimórfica, como la del gen *rpoT* son útiles para seguir los pasos de la transmisión global de la lepra.

La distribución geográfica de los alelos SNP 1-4 también es útil para analizar la diseminación global de la lepra.⁵ Se utilizó una combinación de SNPs y VNTR del gen *rpoT* para determinar si los pacientes de origen brasileño detectados en Japón y diagnosticados ya en Japón fueron infectados en Japón o Brasil.¹² Se detectó el SNP tipo 4 en dos pacientes brasileños de Japón que no estaban presentes en 46 pacientes autóctonos japoneses. La muestra con SNP tipo 3 y el polimorfismo 3-copias del gen *rpoT* aislado en 7 muestras de los casos brasileños de Japón son inusuales en el Japón. Por tanto, es muy probable que los pacientes fueran infectados en Brasil y desarrollasen los síntomas de la enfermedad de la lepra ya en el Japón. La prevalencia de la lepra en Brasil es elevada, pero no había evidencia microbiológica para afirmar ese supuesto origen de la infección, aunque se suponía. La técnica que combina SNPs y la VNTR del gen *rpoT* contribuye al análisis de la diseminación a nivel global de la incidencia de la lepra con los movimientos migratorios humanos.

Otro estudio examinó la distribución de cada genotipo SNP en países asiáticos.¹² La mayoría de las muestras (26 de 29) de Myanmar presentan el tipo SNP 1. La frecuencia de este SNP disminuye proporcionalmente con la distancia de los países a India, como se observa por la poca proporción de este tipo en Indonesia, Corea y Japón. Lógicamente, el SNP tipo 2 puede tener su origen en un progenitor tipo 1, seguido por una evolución a los tipos 3 y 4. Todas las muestras de la parte sur de la India presentan el tipo SNP 1.⁵ Si se combinan estos datos con los de otros estudios, parece probable que la lepra se originó en el subcontinente indio y se diseminó desde allí hacia otras partes del mundo. Esta hipótesis es compatible con la que afirma que la lepra se originó en el subcontinente indio y fue introducido en Egipto como resultado de la invasión de Persia durante el siglo VI d.C. o por las tropas de Alejandro Magno en el siglo IV d.C.³²

El analizar la epidemiología molecular empleando la genotipificación como medio de determinar el origen de la transmisión de la lepra se inició en 2004, sobre la base del descubrimiento en el genoma del *M. leprae* de dos VNTRs. Este nuevo campo de investigación puede aportar evidencias sobre los mecanismos todavía desconocidos de la transmisión de esta enfermedad con respecto a orígenes, reservorios, modo de transmisión e historia de la lepra.

REFERENCIAS

1. WHO: Global leprosy situation, beginning 2008. Weekly epidemiological record. 83: 293-300, 2008 (<http://www.who.int/wer/en/>).
2. Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. J Int Med 249: 1-26, 2001.
3. Matsuoka M, Maeda S, Kai M *et al.* *Mycobacterium leprae* typing by genomic diversity and global distribution of genotypes. Int J Lepr 68: 121-128, 2000.
4. ShinYC, Lee H, Lee H *et al.* Variable numbers of TTC repeats in *Mycobacterium leprae* DNA from leprosy patients and use in strain differentiation. J Clin Microbiol 38: 4535-4538, 2000.
5. Monot M, Honore N, Garmier T *et al.* On the origin of leprosy. Science 308: 1040-1042, 2005.
6. Matsuoka M, Zhang L, Budiawan T *et al.* Genotyping of *Mycobacterium leprae* on the basis of polymorphism of TTC repeats for analysis of leprosy transmission. J Clin Microbiol 42: 741-745, 2004.
7. Young SK, Taylor GM, Jain S *et al.* Microsatellite mapping of *Mycobacterium leprae* populations in infected humans. J Clin Microbiol 42: 4931-4936, 2004
8. Zhang L, Budiawan T, and Matsuoka M. Diversity of potential short tandem repeats in *Mycobacterium leprae* and application for Molecular typing. J Clin Microbio 43: 5221-5229, 2005.
9. Weng X, Wang Z, Liu J, Kimura M *et al.* Identification and distribution of *Mycobacterium leprae* genotypes in a region of high leprosy prevalence in China: a 3-year molecular epidemiological study. J Clin Microbio 45: 1728-1734, 2007.

10. Chae GT, Lee SB, Kang TJ *et al.* Typing of clinical isolates of *Mycobacterium leprae* and their distribution in Korea. *Lep Rev* 73: 41-46, 2002.
11. Matsuoka M, Zhang L, Fafutis M *et al.* Polymorphism in the *rpoT* gene in *Mycobacterium leprae* isolates obtained from Latin American countries and its possible correlation with the spread of leprosy. *FEMS Microbiol Lett* 243: 311-315, 2005.
12. Matsuoka M, Lopez Roa RI, Budiawan T *et al.* Genotyping analysis of *Mycobacterium leprae* isolates from Japan and other Asian countries reveals a global transmission pattern of leprosy. *FEMS Microbiol Lett* 261: 150-154, 2006.
13. Lavania M, Katoch K, Singh H *et al.* Predominance of three copies of tandem repeats in proT gene of *Mycobacterium leprae* from Northern India. *Infect Genet Evol* 7: 627-631, 2007.
14. Srisungam S, Rudeeaneks J, Wattanpokayakit S *et al.* Typing of Thai clinical isolates of and analysis of leprosy transmission by polymorphism of tandem repeat. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 38: 714-720, 2007.
15. Abe M, Ozawa T, Minagawa F *et al.* Immunoepidemiological studies on studies on substantial infection in leprosy II. Geographical distribution of seropositive responders with special reference to their possible source of infection. *Int J Lepr* 59:162-168, 1990.
16. Moet FJ, Pahan D, Oskam L *et al.* Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ* doi:10.1136/bmj.395000.885752. BE, 2008.
17. Smith CM, and Smith WCS. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 41:137-142, 2000.
18. Fine PE, Sterne JM, Ponnighaus JM *et al.* Household and Dwelling contacts as risk factors for leprosy in northern Malawi. *Am J Epidemiol* 146:91-102, 1997.
19. Nordeen SK The epidemiology of leprosy. In: Hastings RC (eds) *Leprosy*, 2nd edn. Churchill Livingstone, cp 3, pp 29-45
20. Saeki K, Budiawan T, Matsuoka M *et al.* Epidemiological significance of *Mycobacterium leprae* in the residential environment: Detection of *M. leprae* on the surface of nasal cavity of inhabitants in a leprosy endemic area using the polymerase chain reaction (in Japanese). *Jap J Dermatol* 110:153-160, 2000.
21. van Beers SM, Izumi S, Madjid B *et al.* An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chain reaction. *Int J Lepr* 62:1-91, 1994.
22. Monot M, Honoré N, Balière C *et al.* Are variable-number tandem repeats appropriate for genotyping *Mycobacterium leprae*. *J Clin Microbiol* 46: 2291-2297, 2008.
23. Young SK, Ponnighaus LM, Jain S *et al.* Use of short tandem repeat sequences to study *Mycobacterium leprae* in leprosy patients in Malawi and India. *PLoS Ngl Trop Dis* 2:e214, 2008.
24. Goslee S, and Wolinsky E. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. *Am rev Resp Dis* 113:287-292, 1976.

25. Gruft H, Loder A, Osterhout M et al. Postulated source of *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum* infection: Isolation of Mycobacteria from estuaries and ocean waters. *Am Rev Resp Dis* 120:1385-1388, 1979.
26. Stinear T, and Johnson PDR. First isolation of *Mycobacterium ulcerans* from an aquatic environment: The end of a 60-years search. *PLoS Ngl Trop Dis* 2:e216, 2008.
27. Matsuoka M, Izumi S, Budiawan T et al. *Mycobacterium leprae* DNA in daily using water as a possible source of leprosy infection. *Ind J Lepr* 71:61-67, 1999.
28. Lavania M, Katoch K, Sachan P et al. Detection of DNA from soil samples by PCR targeting RLEP sequences. *J Comm Dis* 38: 269-373, 2006.
29. Falush D, Wirth T, Linz B et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 299: 1582-1585, 2003
30. Sugimoto C, Kitamura T, Guo J et al. Typing of urinary JC virus DNA offers a novel means of tracing human migrations. *Proc Nat Aca Sci USA* 94: 9191-9196, 1997
31. Hanihara K. Dual structure model for the population history of the Japanese. *Japan Review* 2: 1-33, 1991.
32. Trautman JR. The history of leprosy. In: Hastings RC (eds) *Leprosy*, 2nd edn. Churchill Livingstone, cp 2, pp 11-25

NEUROPATÍA HANSENIANA Y SUS CONSECUENCIAS

LA NEUROPATÍA EN LA LEPRO

Wim H. van Brakel

Head of the Leprosy Unit of the Royal Tropical Institute (KIT), Amsterdam

A pesar de los últimos avances en la comparación de algunos mecanismos implicados en las reacciones inmunológicas y neuropáticas de la lepra, todavía quedan muchas dudas e incógnitas. La resolución de estos interrogantes conlleva a una mejor comprensión de los mecanismos que inician y modelan las reacciones para conseguir mejores métodos de prevención y tratamiento. La detección precoz de la afectación de la función neural (NFI), probablemente sea el método más efectivo de prevención. Por tanto, el estudio de las neuropatías comprende básicamente 3 áreas:

- La búsqueda de factores pronósticos neurológicos e inmunológicos de la NFI y leproreacciones.
- Determinar qué métodos o combinación de métodos para evaluar la función neural será la más sensible para la detección de la afectación sensitiva y motora en la lepra.

- Estudiar la patogénesis de la neuropatía periférica y las leproreacciones con respecto a la presentación de características inmunológicas, patológicas, neurofisiológicas y clínicas.

Una de las principales conclusiones de los estudios llevados a cabo hasta el momento indica que las lesiones cutáneas sobre los troncos nerviosos principales incrementa el riesgo de forma significativa de que estos nervios estén afectados, independientemente de que estas lesiones presenten o no signos de reacción cutánea. El engrosamiento neural, dolor o parestesia a la palpación se asocian a un mayor riesgo de reacción o NFI en el momento del diagnóstico, pero esta correlación no es muy significativa, aunque a un paciente que presenta estas características hay que evaluarlo clínicamente de forma continua y regular. También hay que considerar como factores de riesgo para la NFI ser un paciente de tipo MB, cambios en los niveles hormonales de anticuerpos IgG anti-ceramida o PGL-I durante el tratamiento junto a posibles factores genéticos. De todos estos parámetros destacan algunas características útiles para predecir una posible NFI.

| Características | Riesgo de NFI |
|---|----------------------|
| PB, no NFI | 2% |
| PB + NFI durante diagnóstico MB, no NFI | 16% |
| MB + NFI durante diagnóstico | 65% |

Los mensajes clave a tener en cuenta serán que hay un número considerable de casos ya afectados en el momento del diagnóstico, que la neuropatía subclínica está muy extendida y que se pueden presentar más afectaciones y deterioro neural durante y después del tratamiento. De entre las funciones neurológicas, las que más precozmente resultan afectadas son la SNC y WDT.

Por último, los resultados obtenidos con el tratamiento no son del todo satisfactorios, lo cual parece indicar la necesidad de una detección más precoz y disponer de un tratamiento más efectivo que el tratamiento actual.

DESAFÍOS FRENTE A LA NEUROPATÍA Y PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES EN LA ENFERMEDAD DE HANSEN

Linda F. Lehman

*Technical Consultant
American Leprosy Mission*

De entre los desafíos que plantea la neuropatía de la lepra y la prevención de sus discapacidades hay que destacar que todavía desconocemos algunos conocimientos y mecanismos implicados sobre las causas que la originan y la evolución de este fenómeno.

También resulta fundamental enseñar a los afectados cómo evitar situaciones y complicaciones en la realización de sus actividades diarias sin olvidar que no se deben sentir marginados en sus comunidades, sino ser partícipes activos manteniendo sus trabajos y actividades comunitarias.

Las neuropatías son causadas por la penetración de la célula de Schwann por el bacilo *Mycobacterium leprae* que causa una desmielinización crónica y que en sus inicios presenta poca sintomatología. En esta fase inicial resulta más afectada la pérdida de la sensibilidad que la motora.

Actualmente, la mejor arma de la que disponemos para prevenir la discapacidad es el diagnóstico precoz de la neuropatía. Esto se consigue incrementando la percepción de la enfermedad, administrando el tratamiento con MDT y examinando a los convivientes y contactos más cercanos. Las variaciones en la conducción de la velocidad y amplitud sensorial y ausencia de respuestas a la sensibilidad nos indican la conveniencia de obtener una biopsia de ese nervio afectado.

Entre los objetivos del control de las discapacidades hay que detener tanto la aparición de nuevas afectaciones como el deterioro de las ya existentes. Para ello hay que organizar grupos de autoayuda, fomentar la rehabilitación comunitaria y la rehabilitación socioeconómica. Con ello se consigue mejorar la autoestima y la integración y participación comunitaria de los afectados.

HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA: ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

HISTOPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA EN LAS MICOBACTERIOSIS ATÍPICAS

Félix Contreras* y Jesús Cuevas**

**Director del Servicio de Histopatología del Hospital La Paz de Madrid*

***Director del Servicio de Histopatología, Hospital Central de Guadalajara*

FONTILLES, desde 1909, en sus primeros 100 años de historia, ha vivido dos etapas bien distintas. Una primera, con contenido humano, caritativo, cristiano y solidario y con actividad médica admirable aunque no fuese resolutive porque los tratamientos únicamente podían ser paliativos. Fue la etapa presulfónica. En esta etapa, no obstante, su director médico el Dr. Mauro Guillén estableció las bases y la organización modélica en aquellos tiempos e hizo de FONTILLES un Instituto Oficial de Leprología en España.

A partir de 1932, la nacionalización del Sanatorio, su “*democratización gerencial, sanitaria e incluso médica*”, dio lugar a un período de funcionamiento poco eficaz con resultados difícilmente valorables.

En 1942 la incorporación del Prof. Fernández de la Portilla como director médico y del Dr. Contreras Dueñas como subdirector, supuso el comienzo de una etapa brillante de FONTILLES coincidente con la utilización de las sulfonas y

por tanto con la consecución de las primeras curaciones reales. Desgraciadamente el fallecimiento del Prof. Fernández de la Portilla en 1943 truncó los planes de desarrollo establecidos, pero bajo la dirección del Dr. Félix Contreras Dueñas y de su subdirector el Dr. Javier Guillén, en los 25 años siguientes, FONTILLES desarrolló una enorme actividad que se continuó en los 32 años siguientes bajo la dirección del Dr. José Terencio de las Aguas, y desde el año 2000 hasta la actualidad bajo la coordinación de la Dra. Montserrat Pérez-López con sus colaboradores los Drs. José-Ramón Gómez Echevarría y Pedro Torres. En nuestra opinión la excelente actividad leproológica de FONTILLES podría resumirse en los siguientes puntos:

- Diagnóstico precoz y diagnóstico diferencial
- Prevención en los convivientes de los pacientes
- Actualización permanente del tratamiento paliativo y específico
- Atención médica y quirúrgica general y especializada
- Rehabilitación fisioterápica, médica, quirúrgica y laboral
- Colaboración activa en la reinserción familiar y social
- Divulgación y actualización bibliográfica mediante la Revista FONTILLES
- Docencia leproológica en Cursos para médicos y personal auxiliar
- Investigación clínica, bioquímica, inmunológica y anatomopatológica
- Colaboración internacional en la lucha contra la lepra

El progreso científico en el conocimiento de la Patología de la lepra realmente comenzó, en nuestra opinión, a partir del Congreso Internacional de Leprología celebrado en Madrid en 1953 y pocos años después, a la par con el desarrollo de la Inmunopatología, con la clasificación de Ridley y Jopling al aplicar los nacientes conceptos inmunológicos al espectro de la lepra.

La Patología de la lepra en FONTILLES, tanto en la actividad asistencial (diagnóstica, clasificatoria, terapéutica y de seguimiento), como en la actividad investigadora y docente, ha estado siempre inspirada y orientada por las aportaciones de Ridley.

Dennis Snow Ridley ha sido, en nuestra opinión, el más decisivo contribuyente al conocimiento de la Patología de la lepra, hasta finales de la década de los 80. Desde entonces, han sido escasas las novedades en éste terreno. Por ello, querríamos en éste Simposio rendir especial homenaje y tributo de admiración, recuerdo y respeto, a éste insigne leprologo.

Podrían resumirse al menos algunas conclusiones de los trabajos de Ridley en los siguientes puntos:

- La histopatología de las lesiones de la lepra expresa el estado inmunitario del paciente en el momento de realizar la biopsia.
- El estudio histopatológico es necesario para establecer con absoluta certeza el diagnóstico y las biopsias sucesivas son necesarias para conocer

con exactitud la evolución, el pronóstico y determinar la orientación terapéutica o el efecto del tratamiento.

- La histopatología de las lesiones permite evaluar la actividad, hiperactividad, regresión, exacerbación, tipo de leproreacción o recaída en la lepra. La clínica es con frecuencia insuficiente para determinar estas situaciones.

También podríamos resumir en los siguientes puntos, algunas de las cuestiones surgidas del Trabajo de Ridley:

- En la hiperactividad de las lesiones o en las lesiones de recaída (*relapse*), las células macrófágicas, aún cargadas de bacilos, son fusiformes o poligonales no vacuolizadas. ¿Son macrófagos derivados de fibroblastos y no de monocitos? ¿Son macrófagos convencionales pero modificados inmunopatológicamente?
- La morfología de los macrófagos es diferente en las lesiones de cada compartimento del espectro de la lepra ¿por la diferente carga bacilar? o por la influencia de la reacción inmunológica diferente a lo largo del espectro?
- Los cambios morfológicos en los macrófagos son escasos en los estados reaccionales de la lepra. ¿Habría alguna otra forma de evaluar las leproreacciones?

Probablemente lo más novedoso en la Patología de la lepra haya surgido como consecuencia de los estudios inmunopatológicos. En la histopatología, en concreto, en relación con los hallazgos inmunohistoquímicos. Destacamos los siguientes puntos en éste campo:

- La demostración morfológica de que la clasificación de Ridley y Jopling tiene un substrado inmunohistoquímico objetivo.
- Que las leproreacciones son episodios evolutivos resultantes de cambios inmunopatológicos que tienen traducción inmunohistoquímica.
- Que de los estudios inmunohistoquímicos hasta ahora realizados y de los futuras aportaciones en éste campo se podrán obtener conclusiones que aclaren problemas leprológicos todavía no resueltos.
- Que probablemente por un peculiar condicionamiento genético y con muy escasa relación con las características del bacilo, la patología de la lepra resulta peculiar y muy diferente a la patología de la Tuberculosis o de otras Micobacteriosis atípicas.

Las publicaciones sobre inmunohistoquímica en la lepra, han sido, sin embargo, muy escasas en los últimos años y casi exclusivamente referidas a la ayuda que representan las técnicas que demuestran células de Schwann o neurofilamentos para evaluar el daño en los fascículos nerviosos cutáneos o la demostración de “actividad” de inmunidad retardada demostrando expresión de HLA-DR.

En el III Congreso de Hansenología de Países endémicos, celebrado en Alicante en 1990 FONTILLES presentó los primeros resultados de la aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas en la Patología de la Lepra, demostrando:

- 1.º La utilidad de la expresión de proteína S100 por las células de Schwann en la evaluación de los fascículos nerviosos en las lesiones cutáneas de la lepra.
- 2.º El hallazgo sorprendente de la gran expresión de proteína S100 en los macrófagos de la lepra lepromatosa y la falta de expresión en las células epitelioides de la lepra tuberculoide.

Estos hallazgos abrían grandes posibilidades a la exploración inmunohistoquímica del espectro inmunopatológico de la Lepra y fue el tema que FONTILLES ofreció al Dr. Jesús Cuevas para su Tesis Doctoral, al tiempo de proponerle como nuevo patólogo-consultor de FONTILLES. En ésta Tesis Doctoral y en la publicación en J. Cutan Pathol de 1998 que hicimos con la colaboración de NS McNutt, establecimos las siguientes conclusiones:

- Los macrófagos de lesiones LL, Ls y BL expresan proteína S100 de forma intensa y constante. En contraste, los macrófagos de lesiones TT, Tts y BT no expresan proteína S100.
- En la lepra lepromatosa las células de Langerhans son muy escasas. En la lepra tuberculoide existe hiperplasia en la epidermis y son numerosas en el infiltrado dérmico
- En la lepra lepromatosa no existe expresión de HLA-DR mientras en la lepra tuberculoide la expresión es intensa tanto en los queratinocitos como en los macrófagos.
- En la lepra histioide, las células, con gran carga bacilar, no expresan proteína S100 y sin embargo expresan intensamente Factor 13a como es propio de los dendrocitos dérmicos.

La histopatología de las leprorreacciones, a partir de las descripciones de Ridley o de las consideraciones de Wade sobre su "lepra histioide" o las reacciones de recidiva, reactivación o "*relapse*", resulta, en nuestra opinión confusa y en los últimos años, hemos intentado definirla mejor mediante técnicas de inmunohistoquímica. Nuestras conclusiones son las siguientes:

1. En las leprorreacciones de tipo 1 ("*reversal*"), los macrófagos no expresan proteína S-100 pero con ésta técnica o mediante CD1a es posible demostrar hiperplasia de células de Langerhans en la epidermis y abundantes y salpicadas en los infiltrados inflamatorios coincidiendo con una intensa expresión de HLA-DR por los queratinocitos y por los macrófagos dérmicos. Durante las reacciones existe un notable incremento de la población linfocitaria a expensas de Linfocitos T4 que predominan notablemente sobre los linfocitos T8.

2. En nuestra opinión es dudoso que podamos calificar como reaccionales a los episodios de lepromatización ("*downgrading reaction*"), considerados como variante de la leproreacción tipo 1, pero ciertamente durante estos episodios también se aprecia en queratinocitos y macrófagos, mayor expresión de HLA-DR. La expresión de S-100 pone en evidencia la aparición de células en el seno de los nidos epitelioides demostrando la lepromatización de las lesiones.
3. En todas las variantes clínico-patológicas de las leproreacciones tipo 2, se pone de manifiesto la expresión de HLA-DR en la epidermis y en los macrófagos junto con moderada hiperplasia de células de Langerhans demostrando que aunque fundamentalmente la esencia de este tipo de leproreacción es el depósito de inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III), existe un componente de hipersensibilidad tipo IV, no apreciable histológicamente. En las leproreacciones de exacerbación hay además un componente de hipersensibilidad tipo I, demostrable por la presencia de eosinófilos en las lesiones.
4. En las lesiones calificadas por Ridley como de hiperactividad lesional probablemente equivalentes a las lesiones de recaída ("*relapse*") de las que son máximo exponente los lepromas histioides de Wade, los macrófagos, antes de comenzar su expresión de proteína S100, expresan intensamente Factor 13a, tan característica de los dendrocitos dérmicos. No creemos que sean células diferentes las que constituyan las lesiones de hiperactividad o recaída, sino los mismos macrófagos bajo influencias inmunopatológicas diferentes.

Probablemente el trabajo de Word y colaboradores en 1986 fue el primero en dar a conocer el hecho de que micobacterias atípicas del grupo MAI ("*Mycobacterium avium intracellulare*") podían dar a lugar a lesiones pseudotumorales totalmente superponibles a la lepra histoide descrita por Wade.

Como aportación a éste Seminario hemos revisado nuestro material histopatológico de lesiones por Micobacterias (excluida la tuberculosis) para comparar los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos son los referidos en las lesiones de la lepra.

En todas las lesiones producidas por micobacterias atípicas es posible encontrar alguno de los siete patrones descritos por Santa Cruz y Strayer: absceso, granuloma tuberculoide, infiltrado histiocitario, paniculitis o inflamación dérmica inespecífica, granuloma sarcoide o granuloma tipo reumatoide.

En nuestro material estos patrones pueden simplificarse de la siguiente forma:

NECROSIS

- Supurativa, con neutrófilos, la más frecuente e inicial en la mayor parte de las micobacteriosis
- Caseificante, como es típica en la tuberculosis
- Fibrinoide, rara y muy focal en algunas micobacteriosis
- Coagulativa, intensa, extensa y profunda, típica de la úlcera de Buruli

GRANULOMAS HISTIOCITARIOS

- Con mínima o moderada activación epitelioides en la mayoría de las lesiones moderadamente evolucionadas, incluso en la úlcera de Buruli muy evolucionada, con escasa carga bacilar
- Con intensa activación epitelioides (g. sarcoideos)
- Con necrosis fibrinoide central (g. en empalizada) en ninguno de nuestros casos
- Con células poligonales o fusiformes (g. histioides) en algunas lesiones producidas por *M. avium intracellulare*

Nuestras conclusiones del estudio inmunohistoquímico realizado en nuestro material de micobacteriosis atípicas, han sido las siguientes:

- Las células histiocitarias con menor o mayor activación epitelioides, nunca expresan proteína S-100. Incluso con muy escasa activación, tanto en la epidermis como en los granulomas, existe expresión de HLA-DR.
- En la epidermis, las células de Langerhans son abundantes y en los granulomas se demuestran con facilidad.

Ambos hallazgos parecen demostrar estimulación por linfocinas tipo IFN-gamma.

Únicamente en algunas lesiones producidas por *Mycobacterium avium intracellulare*, hemos encontrado similitud con las lesiones lepromatosas. Las células vacuolizadas expresan S-100 y en las lesiones constituidas por células no vacuolizadas incluso fusiformes, superponibles a lesiones hiperactivas o de recaída (*relapse*) de la lepra lepromatosa (formas pseudotumorales o histioides) existe expresión de Factor 13^a.

REFERENCIAS

- Ridley D S, Jopling W H. Classification of leprosy according to immunity. *Int J Lepr.* 1966; 34: 255.
- Ridley D S, Job Ch K. The Pathology of leprosy. En Hastings R C. *Leprosy.* Churchill Livingstone. Edinburgh 1985.
- Ridley D S. La biopsia de piel en la lepra 2^a ed. Ciba-Geigy S A. Basilea 1987.
- Ridley D S. Pathogenesis of leprosy and related diseases. Wright. London 1988.
- Ridley MJ, Ridley DS. Unique expression of HLA-DR (Ia-like) antigen in the lesions of polar tuberculoid leprosy. *Lepr Rev.* 1982; 53: 249.
- Rea TH, Shen JY, Modlin RJ. Epidermal keratinocyte Ia expression, Langerhans hyperplasia and lymphocytic infiltrate in skin lesions of leprosy. *Clin Exp Immunol.* 1986; 65: 253.
- Fleury RN Bacchi CE. S100 protein and immunoperoxidase technic as an aid in the histopathologic diagnosis of leprosy. *Int J Lepr.* 1987;55: 338.

- Cuevas Santos J. Estudio inmunohistoquímico básico de las células del sistema monocito-macrófago, en el espectro inmunopatológico de la lepra. Doctoral Thesis ed. Alcalá de Henares University. Facultad de Medicina. Alcalá de Henares. Spain. 1996.
- Cuevas-Santos J, Contreras F, McNutt N S. Multibacillary leprosy: lesions with macrophages positive for S100 protein and dendritic cells positive for Factor 13a. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 530.
- Thomas M M, Jacob M Chandi S M. Role of S-100 staining in differentiating leprosy from other granulomatous diseases of the skin. *Int J Lepr* 1999; 67: 1.
- Gupta S K, Nigam S, Mandal A K, Kumar V. S-100 as a useful auxiliary diagnostic aid in tuberculoid leprosy. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 482.
- Wade H W. The histoid variety of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1963;31: 129.
- Rea T H, Ridley D S. Lucio's phenomenon: a comparative histological study. *Int J Lepr* 1979; 47: 161.
- Ridley D S, Radia K B. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. *Int J Lepr*.1981; 49:383.
- Ridley MJ, Ridley DS. The immunopathology of erythema nodosum leprosum: the role of extravascular complexes. *Lepr.Rev.*1983;54: 95.
- Sehgal V N. Reactions in leprosy. *Int J Dermatol* 1987; 26: 278.
- Vazquez-Botet m, Sanchez J L. Erythema nodosum leprosum. *Int J Dermatol* 1987; 26: 436.
- Wood C, Nickoloff B J, Todes – Taylor N R. Pseudotumour resulting from atypical mycobacterial infection a "histoid" variety of *Mycobacterium avium* intracellular complex infection. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 524.
- Boyd A S, Robbins J. Cutaneous *Mycobacterium avium* intracellular infection in an HIV+ patient mimicking histoid leprosy. *Am J Dermatopathol* 2005; 39: 41.
- Perrin Ch. Letter to the editor. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 422.
- Santa Cruz D J, Strayer D S. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses. *Hum Pathol* 1982; 13: 485.

INMUNOLOGÍA DE LA LEPRA

PANORAMA ACTUAL DE LA INMUNOLOGÍA DE LA LEPRA

Mary Fafutis Morris

*Directora del Departamento de Inmunología
Profesora Titular de Inmunología
Universidad de Guadalajara, México*

La lepra se presenta en un amplio espectro de manifestaciones clínicas e histopatológicas. Esta gran diversidad, confundió y frustró por años a los clínicos e investigadores, sin embargo al tiempo, se apreció esta diversidad como la habilidad de hospedero para desarrollar una Respuesta Inmune contra *M. leprae*.

La primera fórmula completa de este concepto fue descrita por Skinsnes, como un espectro inmunopatológico en 1964. Poco tiempo después, un esquema práctico de clasificación basado en los mismos principios fue el propuesto por Ridley y Joplin, estableciendo un grado de uniformidad en la práctica clínica que dio un renovado ímpetu a la investigación en esta enfermedad.

En la misma década, el descubrimiento de los inmunólogos de las diferencias fenotípicas y funcionales entre linfocitos T y B y sus respectivos roles en la Respuesta Inmune Celular (RIC) y Humoral (RIH), revolucionaron la inmunología y la óptica de esta enfermedad. Los científicos rápidamente desarrollaron un conjunto de herramientas y simultáneamente descubrieron a la lepra como un reto en las enfermedades humanas además de aparecer como el modelo ideal en el cual se podían estudiar las teorías relacionadas con la RIC y RIH. La convergencia de todos estos factores dio un gran impulso a la investigación de la lepra durante las últimas tres décadas.

La clasificación de Ridley y Jopling presentó un espectro a lo largo de toda la enfermedad, donde en uno de los extremos se presentaba la llamada Lepra Tuberculoide polar (TT), los pacientes que se encontraban en este polo, presentaban una simple y bien marcada lesión con hipo pigmentación central así como hipostesia, también una fuerte RIC con hipersensibilidad retardada positiva. Las biopsias revelaban inflamación granulomatosa bien desarrollada y raramente se encuentran bacilos ácido alcohol resistentes. Al otro extremo de la enfermedad, los pacientes aparentemente no ofrecen resistencia a *M. leprae*. Estos pacientes, presentan lesiones numerosas y pobremente demarcadas, diseminadas o nodulares y en todas las partes del cuerpo. Las biopsias revelan, series de macrófagos espumosos infestados con una gran cantidad de bacilos y microcolonias denominados Globias, esta forma de la enfermedad altamente infectante y no resistente se denomina Lepra Lepromatosa polar (LL).

RESPUESTA DEL HOSPEDERO A *M. LEPRAE* (INFLUENCIA GENÉTICA)

Antes que Hansen descubriera al bacilo de la lepra en 1874, la lepra era ampliamente considerada como una enfermedad hereditaria. Evidencias de estudios con gemelos enfermos de lepra y de grupos de familias con varios casos, continúan sugiriendo algún factor genético que confiera susceptibilidad para esta enfermedad.

La idea de que al menos dos diferentes tipos de genes pueden controlar la respuesta inmune contra la lepra, fue propuesta en los 70s y ha seguido apoyada por subsecuentes investigaciones. Un cuerpo sólido y convincente de evidencias indica que diferentes genes pueden influenciar la respuesta inmune contra *M. leprae* en el humano y estos operan en dos niveles diferentes.

El primer nivel, la susceptibilidad/resistencia a la infección, se da por una manifestación de resistencia innata mediada por células de la serie Monocítica/macrofágica. Si la resistencia innata es insuficiente y la infección se establece, la influencia genética se expresa en un segundo nivel, el de la RIC. Esta RIC es mediada primariamente a través de la función de los linfocitos T, en cooperación con las células presentadoras de antígeno (APC).

La asociación entre los genes involucrados en ambas en la RII y RIA, han sido ampliamente estudiados.

INFLUENCIA GENÉTICA DE LA RESISTENCIA INNATA A *M. LEPRAE*

i) *PARK2/PACRG*. Uno de los avances más relevantes en el entendimiento de la lepra, ha sido el identificado por Mira y cols. Este radica en la identificación del locus dentro del gen *PARK2/PACRG* asociado con la susceptibilidad global de las poblaciones humanas, a *M. leprae*. En su escrutinio inicial en pacientes vietnamitas, identificaron un locus en este gen, que se asocia fuertemente con la lepra (lepra *per se*) independientemente del tipo de lepra que desarrollan. Estos resultados se confirmaron en un segundo análisis de familias Brasileñas, con una o más personas afectadas por la lepra. El locus específico es en la región promotora del *PARK2* y un gen co-regulado, *PACR*, localizados ambos en el cromosoma 6q25-q27. Se les denominó *PARKIN* por su asociación con una forma temprana de la enfermedad de Parkinson. Funcionalmente la especificidad del locus identificado, codifica para la síntesis de una ligasa, de la vía de ubiquitinación del proteasoma y la degradación de las proteínas intracelulares.

Recientes trabajos han mostrado los mecanismos por los cuales esta vía regula el procesamiento de las proteínas antigénicas en los macrófagos y como esto afecta la presentación a los linfocitos y por ende a la respuesta inmune. Los mecanismos exactos por los cuales este gen influencia la susceptibilidad global a la lepra, permanecen sin ser determinados.

ii) *NRAMP1*. La primera evidencia de un determinante genético relacionado con la susceptibilidad o resistencia a la lepra fue la demostración de Skamene y cols, quienes demostraron un gen en ratón que controla la susceptibilidad o resistencia contra patógenos intracelulares. Localizado como un locus simple en el cromosoma 1 del ratón, este gen inicialmente fue denominado BCG, el nombre le fue cambiado por *NRAMP1* con base a su función natural resistencia asociada a proteínas macrófagicas 1. Funcionalmente las proteínas *NRAMP* murinas, influyen sobre la viabilidad y/o la replicación del patógeno dentro del macrófago, por transporte de cationes bivalentes como el hierro a través de la membrana fagosomal. Sin embargo la función precisa de *NRAMP1* en el humano no ha sido definitivamente establecida. El gen se localiza en el cromosoma 2q35 y es altamente homólogo con el de ratón. Una asociación de este gen con la susceptibilidad global a la lepra fue primero reportada en un estudio de familias con múltiples casos de lepra. Estudios posteriores han sugerido que *NRAMP1* puede ser asociada con los diferentes tipos de lepra en algunas poblaciones, probablemente a través de su influencia en la expresión de las moléculas clase II del MHC, en la regulación de la expresión de *TNF- α* , y en la inducción de la Sintasa de Óxido Nítrico (*NOS*). La capacidad (o incapacidad) de un individuo para desarrollar una respuesta granulomatosa a una inyección intradérmica de *M. leprae*, se ha asociado a *NRAMP1* en algunos estudios, pero no en otros, posiblemente debido a la frecuencia de diferentes polimorfismos en las distintas poblaciones.

INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RIA EN LEPROSIS

i) HLA Muchos estudios se han realizado en este respecto, dentro de los que destacan los de T. Ottenhoff y de Vries quienes, a través de estudios de serotipificación, lograron asociar HLA-DR2 y DR3 con la lepra tuberculoide, sin embargo en otros estudios se demostró la asociación de HLA-DR2 y lepra lepromatosa, no se ha demostrado ninguna otra asociación de LL y otros loci del HLA-D.

ii) Cromosoma 10p13. Un estudio con 244 familias de sur de India, reveló un ligamiento significativo de una serie de microsatélites en el cromosoma 10p13 y la susceptibilidad a desarrollar lepra tuberculoide.

iii) TAP. El complejo transportador de proteínas antigénicas que permite que migren desde el citoplasma hacia el retículo endoplásmico y se unan al complejo MHC I para la presentación antigénica, está compuesto por dos polipéptidos TAP1 y TAP2. Sus genes se localizan en el cromosoma 6p21 donde se encuentra también la región de

MHC clase II entre HLA-DP y DQ. El gen de TAP2 se ha asociado con lepra tuberculoide, pero debido a que se encuentran tan cerca otros genes relacionados con HLA, la interpretación de estos resultados es algo complicada.

iv) TNF- α TNFR1 y TNFR2. El TNF- α es citocina proinflamatoria que ejerce sus funciones a través de la unión con sus dos receptores específicos TNFR1 y TNFR2. Es producida principalmente por macrófagos, y ejerce una retroalimentación positiva con ellos activándolos nuevamente. También activa a los linfocitos T, desempeñando un papel muy importante en la inflamación no específica y es uno de los más potentes estimuladores de la RIC. En lepra el TNF- α se asocia generalmente a la resistencia contra *M. leprae*. Por ejemplo, niveles séricos elevados de TNF- α los presentan pacientes resistentes, es decir pacientes tuberculoides y pacientes con reacción del tipo I. El gen *TNFA* está localizado en la región del MHC III, en el cromosoma 6p21. Algunos polimorfismos de este gen se han identificado, especialmente en la región promotora. Debido a la gran influencia que ejerce el TNF α en la RIC, los polimorfismos en este promotor, resultan de gran interés, como posibles moduladores del grado de respuesta y los tipos clínicos de la lepra. Algunos estudios han reportado la asociación de alelos de *TNFA* con los diferentes tipos de lepra. En la población India, se observó la asociación de un alelo con lepra lepromatosa y en la población Brasileña, otro tipo de alelo se ha asociado con lepra tuberculoide. En población Mexicana, no encontramos ninguna asociación entre los pacientes con diferentes tipos de lepra y el polimorfismo en el promotor del TNF. Sin embargo para el caso de los receptores de TNF, en población mexicana encontramos una asociación del genotipo A/A del polimorfismo -383 *TNFR1* y lepra lepromatosa, mientras que para el polimorfismo +196 *TNFR2* (que permite la liberación del receptor de la membrana de manera más eficiente), encontramos que el genotipo MR se encuentra en el 80% de los pacientes con lepra Tuberculoide. Como en los casos anteriores, se requieren más estudios con poblaciones diferentes para tratar de encontrar evidencias genéticas más contundentes que nos permitan asociar la resistencia o susceptibilidad con estas moléculas tan importantes en la RIA.

v) **TLRs.** Es una familia de proteínas transmembranales altamente conservadas a través de las especies encargadas de orquestrar la RII contra patrones moleculares de patógenos (PAMPS). Los TLR humanos, poseen un dominio extracelular rico en repeticiones de leucina, y el dominio intracelular es homólogo a IL-1R (dominio TIR).

Bajo la estimulación, el dominio TIR se une a proteínas adaptadoras como MyD88, la cual a su vez activa a una serie de moléculas intermediarias, que culminan con la traslocación de NF- κ B y la activación y transcripción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y Péptidos Naturales Antimicrobianos como la Catelicidina. El binomio TLR1-2, TLR2-6 que reconoce algunas secuencias micobacterianas como lipopeptidos, la proteína de 19 kDa así como lipoarabinomana (LAM). Existen reportes controversiales respecto a la asociación del polimorfismo TLR2Arg677 con la susceptibilidad a desarrollar LL en diferentes poblaciones. Y en lo que respecta a TLR1 se ha asociado un polimorfismo el *TLR1602S* con decremento en la incidencia de lepra, y el *TLR 805G* con la protección de presentar reacción reversa.

Otras de las moléculas muy importantes involucradas en la RIC, son la IL-12, IL-18 e INF- γ , involucradas en la respuesta Th1 contra patógenos intracelulares, tal como *M. leprae*. En un trabajo reciente, encontramos que los pacientes LL tienen concentraciones disminuidas de estas, a diferencia de los TT, sin embargo al adicionar IL-12+IL18 exógena, logramos restablecer los niveles de INF- γ . En el trabajo más reciente (en prensa) encontramos además que se presentan anomalías tanto en el procesamiento como en expresión del INF γ R2 en pacientes LL, factor clave de señalización para la eliminación de patógenos intracelulares.

Hemos visto a vuelo de pájaro, la panorámica actual de la Inmunología de la lepra, pero solo abordando los dos polos de la enfermedad TT y LL, dejando por un lado los estadios intermedios así como los estado reaccionales, que son otro complejo de manifestaciones tanto clínicas como inmunológicas. Además solo tratamos a la Respuesta Inmune en el contexto clásico de Th1 y Th2, en la actualidad los inmunólogos han descrito al menos otras tres sub-poblaciones T reg, Th17 y Th9, con estas nuevas herramientas del conocimiento, esperamos que la lepra vuelva a ser blanco de investigación básica de diversos grupos a nivel mundial, y que esto ayude a la generación de una vacuna eficiente o tratamientos efectivos con los que se logre disminuir o en el mejor de los casos erradicar la incidencia de esta estigmática enfermedad.

NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Maria de Graça Souza Cunha

*Ex-directora y responsable de la OMS de nuevas terapias en lepra
Hospital Dermatológico Alfredo da Matta – Manaus, Brasil*

Los principios básicos del control de la lepra se fundan en la detección oportuna de casos nuevos, la terapia eficaz en forma de tratamiento polioquimioterá-

pico (PQT), la prevención de discapacidades y la rehabilitación. Para instaurar un correcto tratamiento farmacológico es fundamental el diagnóstico clínico y la clasificación del paciente. Con el objetivo del tratamiento farmacológico como finalidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ideó una clasificación sencilla. La clasificación OMS se basa en características clínicas (y cuando es posible bacteriológica) y divide a los pacientes multibacilares (MB, 6 o más lesiones cutáneas y/o un índice bacteriológico - IB positivo) y pacientes paucibacilares (PB, hasta 5 lesiones cutáneas y un IB negativo). La PQT como recomendada por la OMS ha demostrado ser un tratamiento muy efectivo. Las presentaciones blister y los criterios simplificados para la clasificación de los pacientes como PB y MB han facilitado el uso de la PQT, tanto para los enfermos como para el personal sanitario.

La menor duración del tratamiento ha reducido la cantidad de casos registrados y su carga laboral. Los efectos secundarios y las recaídas son escasos. Todavía no se consigue lograr que todos los pacientes nuevos que comienzan el tratamiento poliquimioterápico completen la totalidad del tratamiento en un período razonable. En el tratamiento en larga escala de cualquier enfermedad infecciosa con agentes antimicrobianos, la emergencia de resistencia medicamentosa es virtualmente inevitable. La emergencia de fármaco-resistencia representa un riesgo para muchos programas de intervención en enfermedades infecciosas, especialmente cuando la prevención secundaria (quimioterapia) es el principal componente de la estrategia de control. Algunos pacientes con lepra que presentan problemas de resistencia a la rifampicina (componente esencial de la PQT) y algunos casos de multifármaco-resistencia han sido identificados.

Para el enfrentamiento de este nuevo desafío y observando el mantenimiento de la reducción de la lepra, la OMS estableció y está coordinando una red internacional de monitoreo centinela sobre fármaco-resistencia. Como parte de la estrategia para el manejo de la emergencia de resistencia antimicrobiana, seguros y efectivos esquemas alternativos deben ser desarrollados especialmente para aquellos pacientes con lepra resistente a la rifampicina. Investigaciones actualmente en curso recurren a la búsqueda de mejores alternativas para los actuales esquemas de tratamiento, sea para reducir el tiempo de tratamiento, simplificar la posología y esquemas para pacientes que presentan problemas de resistencia antimicrobiana: inclusión de nuevos derivados de la rifampicina, como la rifabutina o la rifapentina; nuevas quinolonas, como el pefloxacino, levofloxacino, maxifloxacino; nuevos macrólidos y derivados, la claritromicina, la telitromicina y la roxitromicina. Derivados de la clofazimina (riminofenacínicos) están siendo estudiados, como el B746 y el B4157, que además de demostrar mayor actividad contra la micobacteria producen una menor pigmentación de la piel y mucosas.

A continuación se intenta describir los resultados de la utilización de ofloxacino asociado a la rifampicina, tanto para pacientes MB como para PB. El ensayo clínico tuvo como objetivo evaluar la eficacia terapéutica en términos de tasa de recaída, la viabilidad y tolerancia de dos nuevos esquemas de poliquimioterapia conteniendo ofloxacino, comparando con PQT/MB durante 12 meses o 24 meses en los pacientes MB y PQT/PB durante 6 meses en los PB. Los esquemas fueran

comparados en estudio multicéntricos internacionales, doble ciego, randomizados con apoyo de la OMS/THELEP, utilizando protocolo estandarizado. Quince centros de ocho países endémicos, entre ellos el Brasil, participaron del estudio.

Los criterios de inclusión para los enfermos fueron: paciente MB sin tratamiento previo con IB \geq 2, paciente PB (I, TT e BT) sin tratamiento previo, disponibilidad de comparecer diariamente en el primer mes de tratamiento, edad entre 15 y 65 años y no presentar comorbilidades u otras condiciones que puedan interferir en el tratamiento.

Los esquemas testados en los enfermos MB fueron:

- A. PQT – MB/OMS* 12 meses
- B. PQT-MB/OMS* 12 meses + OFLOX 28 días
- C. RMP 600 mg + OFLOX 400mg diarios 28 días
- D. PQT-MB/OMS* 24 meses (grupo control)

* PQT – MB/OMS: 600 mg RMP y 300 mg CLO mensuales supervisados; 50 mg CLO + 100 mg DDS diarios auto-administrados.

Para los enfermos PB los esquemas testados fueron:

- E. PQT – PB/OMS* 6 meses
- F. RMP 600 mg + OFLOX 400mg diarios 28 días

*PQT –PB/OMS: Rifampicina 600 mg/mes supervisados; Dapsona 100mg/día auto-administrado.

El período de seguimiento para los casos MB fue de 7 años mínimo después del alta y para los PB fue de 5 años mínimo después del alta. La recaída fue confirmada si el IB \geq 2 en relación al valor anterior (casos MB), demostración de *M. leprae* viable por inoculación en almohadilla plantar de ratón (casos MB), test terapéutico con corticoide (casos PB).

RESULTADOS OBTENIDOS Y REVELACIÓN DE LOS CÓDIGOS DE LOS ENFERMOS

Tabla 1: Centros brasileros participantes del estudio: casos MB incluidos –1993 a 1994– y seguimiento

| <i>Centro</i> | <i>Inclusión</i> | <i>Concluyeron Tratamiento</i> | <i>7 Años seguimiento</i> |
|---|------------------|--------------------------------|---------------------------|
| BAURU (Campo Grande, Rondonópolis , Rio de Janeiro) | 98 | 89 | 47* |
| MANAUS | 100 | 94 | 67 |
| TOTAL | 198 | 183 | 114 |

* Excluyendo Campo Grande - información no disponible.

Durante el seguimiento de los casos MB, se diagnosticaron 23 casos de recaída de los cuales 19 pacientes habían recibido el esquema rifampicina 600 mg asociado a ofloxacino 400 mg durante 28 días. La tasa bruta de recaída en los diversos grupos fue de 4,3% (2 en 48 pacientes) en el régimen A (PQT 12 meses), 5,0% (2 en 40 pacientes) para el régimen B (PQT 12 meses + ofloxacino 28 días) y 38,8% (19 en 40 pacientes) en el régimen C (ofloxacino+rifampicina 28 días). No hubo diferencia estadística significativa cuando se compararon los esquemas A y B. Alta tasa de recidiva en los casos MB tratados con régimen C con significancia estadística comparado a los demás esquemas. No hubo recaída en el grupo D, tratado con PQT 24 meses. La media del índice baciloscópico de los casos de recidiva antes del tratamiento fue $4,3 \pm 0,86$ mientras que la de todos los pacientes incluidos fue $3,2 \pm 1,5$.

En muestras testadas para viabilidad y susceptibilidad a las drogas en 9/23 casos de recidiva hubo multiplicación del *M. leprae* en 7/9 casos, resistencia al ofloxacino en 1/7 casos y a Dapsona 1/7 casos.

El grupo PB lo forman 142 pacientes, de estos 131 completaron el tratamiento. La prevalencia de recaída en los casos PB del segundo régimen terapéutico es presentada en la Tabla 2.

| Grupos | fi/n | % | IC95% |
|----------------------------|-------------|----------|--------------|
| PQT-PB | 3/69 | 4,3 | 1,1 – 13,0 |
| Oflox + Rifampicina | 6/73 | 8,2 | 3,4 – 17,6 |

p = 0,547 (qui-cuadrado con corrección de Yates)

En la comparación de los dos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa al nivel de 5%. La prevalencia general de recidiva se quedó en 6,3% con IC95% (3,1 - 11,3).

Entre las causas de suspensión del tratamiento según régimen de tratamiento se registró un caso de Hepatitis (régimen C), un caso de Fotodermatitis (régimen F), y un caso de Anemia Hemolítica (régimen F).

COMENTARIOS

En el grupo MB no hubo diferencia estadística significativa cuando se compararon los esquemas A y B. Alta tasa de recaída en los casos MB tratados con esquema C con significancia estadística comparado a los demás esquemas. Los IBs permanecieron positivos al final del tratamiento y declinaron durante el seguimiento, a excepción de los casos de recidiva. Los resultados indicaron relación entre recidiva y alto IB inicial. A los enfermos MB tratados con RMP + OFLOX 28 días se les recomendó tratamiento PQT/MB. Los resultados contribuyeron para la adopción de 12 meses de tratamiento para los enfermos MB. En el grupo PB no fue encontrada diferencia estadísticamente significativa cuando fueron comparados los esquemas E y F; casos de recidiva ocurrieron en pacientes clasificados como PB, con varias lesiones en el inicio del tratamiento.

REFERENCIAS

- Rao, Os; Ramachandran, A; Sekar, B; Ravi, S.; Subramanian, M: Ofloxacin containing combined drug regimens in the treatment of lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1994 Sep; 65(3):181-9.
- Ji, B; Sow, S; Perani, E; Lienhardt, C; Diderot, V; Grosset, J: Bactericidal activity of a single-dose combination of ofloxacin plus minocycline with or without rifampin, against *Mycobacterium leprae* in mice and in lepromatous patients.
- Yoder, LJ; Jacobson, RR; Hasting, RC: The activity of rifaputin against *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 1991 Sep; 62(3):280-7.
- Ji, B; Grosst, J: Combination of rifapentine-moxifloxacin-mynocycline (PMM) for the treatment of leprosy. *Lepr Rev* 2000 Dec; 71 Suppl: S81-7.
- Matsuoka, Masanory *et al.* The frequency of drug resistance in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia, and the Philippines. *Lepr Rev* 20007: (78) 343-352.
- Ji, Bahong. New multi-drug regimes are needed for better leprosy control. Paper presented at the 17 International Leprosy Congress, Hyderabad, India 30 January to 4 February 2008.
- Oliveira, C R; Ramos, J M H: Actualización en tratamiento de la lepra. *Revista de Leprológia de Fontilles*. Vol. XXVI, núm 1- (9-18-págs.) Enero/abril, 2007.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEPRO Y LEPRORREACCIONES. UNA EXPERIENCIA EN BOMBAY

R. Ganapati* y VV Pai**

**Director Emeritus Bombay Leprosy Project*

***Director Bombay Leprosy Project*

El Centro de Referencia del Bombay Leprosy Project (BLP) es un centro de investigación orientado hacia el trabajo de campo situado en el corazón de la metrópolis de Bombay que con 12 millones de habitantes constituye un punto ideal para el inicio y admisión a estudio de pacientes de lepra. La enfermedad y sus complicaciones son todavía endémicas y las metas de eliminación proclamadas por el gobierno no son admisibles. Esta presentación describe cómo se trata y controla la lepra en el BLP tanto en el centro de la ciudad como en las comunidades rurales vecinas, en base a nuestros conocimientos actuales sobre la lepra.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

Aunque hay disponibles técnicas de laboratorio todavía no están disponibles para la gran mayoría de pacientes.

TRATAMIENTO MÉDICO

Aunque el impacto de la MDT es muy conocido, se ha acumulado a través de estos años mucha más información sobre los tratamientos a intervalos fijos (24 y 12 meses). La presunción de la OMS de que las recidivas en lepra MB eran mucho más probables 5 años después del alta es contraria a la evidencia actual revelando que se pueden presentar recidivas pasados los 5 años e incluso hasta los 15 años, e indica la posibilidad de reciclaje de la transmisión. Se detectan bastantes casos de recidivas en todas las pautas empleadas, incluyendo las que se basan en ofloxacino administrado a intervalos mensuales (28 días rifampicina-ofloxacino). Todavía faltan más datos epidemiológicos sobre esta pauta.

Los ensayos clínicos con la más bactericida de las fluoroquinolonas, el moxifloxacino, combinada con rifampicina y minociclina administradas a dosis mensuales está actualmente en fase clínica de estudio. Los resultados preliminares revelan una mejoría general muy significativa en cuanto a remisión clínica en un período relativamente corto, pero serán necesarias observaciones y evaluaciones a largo plazo antes de poder cuantificar las posibles reacciones o recidivas.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Las leprorreacciones y la afectación neural se presentan en aproximadamente el 30% de los pacientes de lepra. Si no se tratan adecuadamente presentan una gran carga por su poder de causar discapacidades para el individuo y la comunidad. Se necesita más investigación y control médico junto a algunos aspectos operativos para controlar estos casos.

Todavía no se conoce cual es la dosis ideal ni la duración del tratamiento con la prednisolona que lleva administrándose durante más de 5 décadas. Nuestros estudios indican que dosis iniciales elevadas seguidas de 20 mg como pauta de mantenimiento durante más tiempo que el recomendado por los procedimientos estándar originan menos episodios de recidivas.

Aunque se sabe que la talidomida es el mejor principio activo para controlar las reacciones tipo 2, la duración de la dosis de mantenimiento es todavía desconocida. Nuestra experiencia indica que en algunos casos hay que tratar durante más de un año.

La siguiente tabla resume nuestra experiencia con medicamentos antiinflamatorios:

| <i>Principio activo</i> | <i>Efecto sobre reacción tipo 1</i> | <i>Efecto sobre reacción tipo 2</i> |
|--------------------------------|--|--|
| Corticosteroides | ++++ | +++ |
| Talidomida | 0 | ++++ |
| Clofazimina | ++ | +++ |
| Pentoxifilina | + / - | + / - |
| Ciclosporina | ++ | +/- |
| Azatiopirina | + | + |

Se está ensayando con otros medicamentos como metotrexato y montelukast/zafirlucast.

CUIDADO DE LAS DISCAPACIDADES

Se ha llevado a cabo por primera vez desde que los servicios y programas de lepra fueron integrados en el sistema nacional de salud en India en 1977, la obtención de datos a través de encuestas y estudios empleando de forma coste/efectivo voluntarios rurales para evaluar la situación general de los afectados por lepra. Los resultados ponen de manifiesto unos niveles totalmente inaceptables de prevalencia (28 por 10.000) de discapacidades visibles (grado 2) en algunas poblaciones atendidas por los "centros de salud primarios" en aldeas cerca de Bombay. La tecnología a base de férulas y calzado de goma microcelular ha demostrado ser efectiva y capaz de revertir entre un 40-50% de las afectaciones de tipo moderado.

REHABILITACIÓN

Los planteamientos actuales son contrarios al aislamiento de los pacientes de lepra y se basan en la investigación. Se está en fase de progresión hacia el concepto ideal de "Rehabilitación Comunitaria" con la disposición de atender a los discapacitados en el área de la rehabilitación institucional. Los experimentos y trabajos de Bombay intentan facilitar el escenario para la reafirmación de los "derechos humanos" de los pacientes de lepra a los que todavía en este mundo civilizado de hoy día se les deniega este derecho.

ENSAYOS CLÍNICOS CON TRATAMIENTOS BASADOS EN MOXIFLOXACINO: COMUNICACIÓN PRELIMINAR

*Ganapati R, **Pai VV, ***Khanolkar SA y ****Shinde M

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la fluoroquinolona-moxifloxacino es la más bactericida frente al *M. leprae*. Es un agente antibacteriano sintético de amplio espectro, 8-metoxifluoroquinolona. La acción bactericida del moxifloxacino es por inhibición de la DNA girasa necesaria para la replicación DNA bacteriana.

En la Tabla 1 se presenta un resumen de algunos medicamentos con actividad bactericida frente al *M. leprae*, basada en recomendaciones de la OMS. (2008)⁴.

Tabla 1: Comparación de actividad bactericida de principios activos

| <i>Principio activo</i> | <i>Clase</i> | <i>Actividad bactericida en ratones*</i> | <i>Actividad bactericida en humanos*</i> |
|-------------------------|------------------|--|--|
| Pefloxacin | Fluoroquinolonas | ++ | ++ |
| Ofloxacin | | ++ | ++ |
| Moxifloxacino | | +++ | +++ |
| Claritromicina | Macrólidos | ++ | ++ |
| Minociclina | Tetraciclinas | ++ | ++ |
| Rifampentina | Rifampicina | +++ | No realizado |

* Basado en la actividad (+) para dapsona y (+++) para Rifampicina.

En el año 2000 (Ji and Grosset 2000)¹, ya recomendaron un ensayo en humanos con una combinación de moxifloxacino con rifampentina y minociclina. Sin embargo, todavía no hay datos disponibles sobre resultados con estas combinaciones. Un ensayo clínico por (Fe Eleanor, F Pardillo *et al* 2008)² con monoterapia de moxifloxacino resultó ser muy efectivo en ocho pacientes multibacilares.

INTRODUCTION

The fluoroquinolone Moxifloxacin has been shown to be the most powerful bactericidal agent against *M. leprae*. It is a synthetic broad spectrum 8-methoxy-fluoroquinolone antibacterial agent. The bactericidal action of moxifloxacin results from inhibition of the DNA gyrase required for the bacterial DNA replication.

*Director Emerito, **Director, ***Asst. Director, ****Trabajador sanitario
Bombay Leprosy Project, Vidnyan Bhavan, 11, V.N.Purav Marg, Sion-Chunabhatti, Mumbai – 400 022

A summary of some drugs displaying bactericidal activities against *M. leprae* is shown in Table 1 which is based on WHO recommendations (2008)⁴.

Table 1: Comparative Bactericidal activity of Drugs

| Drug | Class | Bactericidal activity in mice* | Bactericidal activity in human* |
|---------------------|----------------|---------------------------------------|--|
| Pefloxacin | | ++ | ++ |
| Ofloxacin | Fluroquinolone | ++ | ++ |
| Moxifloxacin | | +++ | +++ |
| Clarithromycin | Macrolide | ++ | ++ |
| Minocycline | Tetracycline | ++ | ++ |
| Rifapentine | Rifamycin | +++ | Not Done |

*Based on the activity (+) for dapsona and (+++) for Rifampicin.

A combination of moxifloxacin with rifapentine and minocycline was recommended for human trials as early as 2000 (Ji and Grosset 2000).¹ However no reports of clinical trials using this combination are still available. In a clinical trial by (Fe Eleanor F Pardillo *et al* 2008)² with moxifloxacin alone was proved highly effective in eight multibacillary patients.

MATERIAL Y MÉTODOS

Informamos de nuestra experiencia preliminar con un ensayo clínico sin finalizar en 54 pacientes de lepra (21 frotis cutáneos positivos y 33 frotis negativos) en tratamiento supervisado de 400 mg de moxifloxacino, 600mg de rifampicina y 200 mg de minociclinas por recomendación del 17º Congreso Internacional de Leprología en Hyderabad (2008)³ y más recientemente por la OMS, Informe del Grupo Asesor Técnico, (2008)⁴.

El objetivo de este informe preliminar es registrar el programa clínico inicial mediante fotografías e informes de efectos adversos y la presentación de cualquier posible complicación. Todos los casos admitidos fueron pacientes no tratados que acudieron al Centro de Referencia del Proyecto para la Lepra de Bombay, después de descartar cualquier otro trastorno coexistente.

Las Tablas 2 a 4 presentan el perfil clínico y bacteriológico de la muestra de pacientes estudiados.

Tabla 2: Tipo de pacientes incluidos

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Frotis cutáneo +VE (BB – BL – LL) | 21 |
| Frotis cutáneo –VE (I- TT- BT) | 33 |
| Total | 54 |

Tabla 3. Grado de positividad bacteriológica inicial

| | |
|--------------|-----------|
| BI > 3 | 6 |
| BI < 3 | 15 |
| Total | 21 |

Tabla 4. Distribución de lesiones

| <i>Frotis cutáneo – pacientes</i> | |
|--|--------------------------------|
| <i>N.º de lesiones</i> | <i>N.º de pacientes</i> |
| Lesión única | 17 |
| 2 a 5 lesiones | 10 |
| Más de 5 lesiones | 6 |

Los pacientes bacteriológicamente positivos recibieron dosis mensuales durante 12 meses y los negativos durante 6 meses. Se obtuvieron registros básicos, como diagnóstico corporal, evaluación bacteriológica y neurológica. Los pacientes fueron seguidos regularmente para registrar lo más precozmente cualquier cambio clínico.

La Tabla 5 revela la duración del seguimiento.

Tabla 5: Duración del seguimiento

| <i>Frotis cutáneo + pacientes</i> | |
|--|--------------------------------|
| <i>Duración del seguimiento</i> | <i>N.º De pacientes</i> |
| Más de 6 meses | 10 |
| 3 a 6 meses | 5 |
| Menos de 3 meses | 6 |

OBSERVACIONES PRELIMINARES

- 1) Destacada mejoría y regresión clínica a los dos-tres meses de tratamiento en todos los casos (ver fotografías).
- 2) Todavía no se puede evaluar la incidencia del tratamiento sobre el grupo bacteriológico positivo.
- 3) No se observan efectos adversos.
- 4) En una paciente se detectó un ENL mediado y en otro una reacción de Tipo 1 que respondió bien a la administración de corticoides.
- 5) Los resultados son muy preliminares y se informará debidamente de los sucesivos seguimientos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Dr. V. Rathod y del Sr. Rahul G. Gupta del *Bombay Leprosy Project* en la elaboración de este artículo.

A MK / Hembra / 11 años - IB : -ve



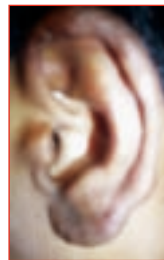
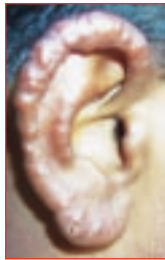
22.08.2008
Inicial



21.01.2009
5 dosis

Regresión clínica en pacientes seleccionados

M.R. / Varón / 25 años - IB : 4.7



13.03.2008
Inicial

25.09.2008
7 dosis

17.11.2008
9 dosis

G.Y. / Varón / 63 años - IB : 4.4



01.04.2008
Inicial



01.01.2009
10 dosis

P.G. / Hembra / 35 años - IB : 3.5



05.06.2008
Inicial



18.08.2008
4 dosis

A.M. / Varón / 56 años - IB : ve



17.12.2008
Inicial



16.01.2009
2 dosis

Reacción Tipo 1

Y.S. / Hembra / 12 años - IB : -v



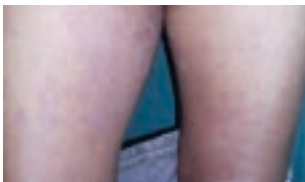
25.09.2008
Inicial



13.01.2009 Reacción Tipo 1 después de 4 dosis

Reacción Tipo 2

U.C. / Varón / 28 años - IB : 4.8



ENL mediado después de seis dosis con respuesta al tratamiento con esteroides



Reacción Tipo 2 después de seis dosis. El edema remitió después de administrar esteroides

REFERENCIAS

1. Baojing Ji and J Grosset. Combination of Rifapentine – Moxifloxacin – Minocycline for the treatment of leprosy, Asian Leprosy Congress, Agra, 2000.
2. Fe Eleanor F Pardillo, Jasmin Burgos, Tranquilino T Fajardo, Eduardo Dela Cruz, Rodolfo M Abalos, Rose Maria D. Paredes, Cora Evelyn S Andaya, and R H Gelber. Powerful Bactericidal Activity of Moxifloxacin in Human Leprosy, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008, 52: 3113-3117
3. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, Pre Congress Workshop, 2008.
4. WHO Technical Advisory Group, Report of the Ninth meeting on Leprosy Control, 2008.

LEPORREACCIONES DE TIPO 1 (REVERSIÓN) Y SU CONTROL

Stephen L. Walker* y Diana N.J. Lockwood*

RESUMEN

La respuesta inmunológica del huésped es el responsable del tipo de lepra que afectará al individuo. Todo esto conlleva a un espectro clínico que se puede ver complicado por fenómenos inmunológicos denominados reacciones. El tratamiento farmacológico administrado frente a la lepra es eficaz, pero hasta un 30% de los individuos con lepra borderline experimentan reacciones de Tipo 1 (T1Rs). Las T1Rs son episodios inmunológicos, localizados en piel y nervios y son la principal causa de deterioro neural. Esta afectación neural puede resultar en discapacidades y deformidades irreversibles. Se revisa la frecuencia y características de las reacciones Tipo 1 junto a los datos de los pocos ensayos clínicos aleatorios y controlados sobre su tratamiento. Estos cuatro ensayos se llevaron a cabo en el sur de Asia. El tratamiento habitual de las T1Rs es con corticosteroides orales pero no hay consenso sobre la dosis o su duración por falta de información y evidencia científica. En un ensayo se demostró que pacientes tratados con 5 meses de prednisolona (dosis total 2.31 g) necesitaban más prednisolona que los tratados durante sólo 3 meses (dosis total 2.94 g). Este estudio no utiliza la evaluación de la función neural como medida de respuesta. La mejoría de la función neural mediante tratamiento con esteroides es muy variable, con un 33-73% de recuperación total neural. Hay que identificar las pautas terapéuticas óptimas para los esteroides además de tratamientos alternativos si queremos minimizar las discapacidades asociadas a la lepra. Los trabajos obtenidos como "búsqueda estratégica" para esta revisión se obtuvieron del Registro de Ensayos Clínicos Cochrane, PubMed y LILACS con distintas combinaciones de los términos de búsqueda: "lepra", "leporreacción", "esteroides", "corticosteroides", "reversión" "Tipo 1", "Hansen*". Las búsquedas finalizaron en noviembre de 2008.

SUMMARY

The type of leprosy that affects an individual depends on the immune response mounted against the organism. This leads to a spectrum of disease which may be complicated by immunological phenomena called reactions. Antimicrobial che-

* *Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London WC1E 7HT, UK.*

Correspondencia a: Steve Walker (e-mail: drstevewalker@hotmail.com)

Este trabajo es una reproducción de Lep Rev 2008; 79(4): 372-386

motherapy is effective in treating the *Mycobacterium leprae* infection but up to 30% of individuals with borderline disease experience Type 1 reactions (T1Rs). T1Rs are immunologically mediated episodes, localised in skin and nerves, which are a major cause of nerve function impairment. Nerve function impairment may result in disability and deformity. We review the frequency and features of Type 1 reactions. The data from the limited number of randomised controlled trials of treatment are discussed. These four randomised controlled trials were all conducted in south Asia. The accepted treatment of T1Rs is with oral corticosteroids but there is no consensus about the dose or duration of treatment due to the lack of data. One randomised controlled trial showed that patients treated with a 5 month course of prednisolone (total dose 2.31 g) were less likely to need additional prednisolone than those treated with a 3 month course of prednisolone (total dose 2.94 g). This study did not use nerve function as an outcome measure. The improvement in nerve function impairment with steroid treatment is highly variable, with 33-73% of nerves recovering fully. Optimal steroid regimes and alternative treatments need to be identified if the disability associated with leprosy is to be minimised. Search strategy Papers for this review were identified by repeated searches of the Cochrane Clinical Trials Register, PubMed and LILACS with various combinations of the following search terms 'leprosy', 'lepra', 'reaction', 'steroids', 'corticosteroids', 'reversal', 'Type 1', 'Hansen*'. Searches were complete to the end of November 2008.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de Tipo 1 (T1Rs) son una de las causas principales de la afectación de la función neural (NFI) en la lepra comprometiendo hasta el 30% de los individuos susceptibles.¹ Las T1Rs pueden ser el síntoma que ponga de manifiesto un caso de lepra o puede presentarse durante el tratamiento con multiterapia (MDT) o incluso después de haberla completado. Los corticosteroides se han utilizado durante los últimos 50 años para las T1Rs y NFI, pero con información limitada e incompleta procedente de ensayos clínicos. La respuesta de la NFI a los corticosteroides es muy variable con una recuperación neural entre el 33-73%.^{2,3} Se revisa la evidencia actual sobre el uso de corticosteroides en el tratamiento de T1Rs y se indican las áreas donde se requieren más investigaciones.

REACCIONES TIPO 1 (REVERSIÓN)

La clasificación de Ridley-Jopling⁴ clasifica a los pacientes de lepra en un espectro con las formas polares tuberculoide y lepromatosa y los tipos intermedios de borderline tuberculoide (BT), borderline-borderline (BB) y borderline lepromatoso (BL). Los pacientes con distintos tipos de lepra presentan distintas respuestas inmunológicas frente al *M. leprae*.⁵

Una T1R se caracteriza por un incremento de las lesiones cutáneas o de los nervios o ambos. Las T1Rs afectan de manera predominante a los tipos borderline

de la lepra. El tipo borderline constituye un fuerte factor de riesgo para la presentación de las T1Rs¹ pero también aunque menos afecta a pacientes con las formas polares de la lepra.⁶ Las lesiones cutáneas se vuelven eritematosas y/edematosas y pueden ulcerarse. Otras características son edema de las manos, pies y cara, siendo muy poco frecuentes las complicaciones sistémicas.

El diagnóstico es normalmente clínico, pero una biopsia cutánea puede ser útil para confirmar el diagnóstico. Incluso patólogos experimentados pueden no detectar estas reacciones en las secciones de piel de pacientes con clínica muy aparente de T1R.⁷ Las características diagnósticas importantes son edema por granuloma de células epiteliales, edema dérmico, presencia de células plasmáticas y fracción de granuloma. Se requiere un criterio estandarizado para el diagnóstico histopatológico de los T1Rs.

Se diagnostica neuritis si presenta alguna de las siguientes características: dolor neural espontáneo, parestesia, dolor a la palpación o afectación motora.⁸ El dolor neural, parestesia o dolor a la palpación puede preceder a la afectación de la función neural (NFI) que si no se trata rápidamente y de forma correcta resulta permanente. El NFI puede ocurrir en ausencia de síntomas y puede pasar desapercibido por el paciente – “neuropatía silenciosa”.

La detección de la NFI es clínica. Los monofilamentos Semmes-Weinstein (o bolígrafos) se utilizan para la detección de la pérdida de sensibilidad. La evaluación de los músculos voluntarios se utiliza para evaluar la función neural motora.

Un trabajo reciente de van Brakel *et al*, mediante estudios sobre conducción neural y evaluación cuantitativa de la sensibilidad ha demostrado que los individuos que experimentan neuritis, NFI o episodios recientes solos o en combinación presentan evidencias de neuropatía subclínica hasta 12 semanas antes de la observación de cambios clínicos evidentes.⁹ Los individuos que presentan discapacidades tipo OMS en los grados 1 y 2 en el momento del diagnóstico presentan probabilidades significativamente mayores de presentar T1Rs graves.¹⁰ Frecuentemente, las T1Rs son recurrentes y esto puede conllevar a más deterioro neural.¹¹ Las T1Rs pueden presentarse en cualquier momento, pero se observan frecuentemente después de iniciar la multiterapia (MDT) o durante el puerperio.¹² Los estudios en India y Etiopía revelan que los pacientes continúan experimentando reacciones y neuropatías durante el tercer año o incluso más de su seguimiento.^{9,13}

Un estudio retrospectivo de 1.026 pacientes de lepra de Brasil detectó que una mayor proporción de los 54 pacientes con coinfección-HIV presentan lepra BT comparado con los pacientes de lepra HIV negativos. Este grupo HIV positivo presentó un mayor número de reacciones (tipo no especificado) en el diagnóstico que el total del grupo HIV negativo, pero el índice acumulativo de reacciones en los dos grupos es similar.¹⁴

Las T1Rs han sido frecuentemente reportadas en individuos con coinfección HIV como parte de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, después de iniciar un tratamiento con antivirales.¹⁵ La influencia de los recuentos CD4, carga viral y terapia anti-retroviral sobre las T1Rs y neuropatías asociadas requieren más investigaciones en estudios controlados.

Las T1Rs son reacciones de hipersensibilidad retardada que se presentan sobre todo en las formas borderline de la lepra.¹⁶ Se han detectado antígenos *M. leprae* en los nervios y piel de pacientes con T1Rs. Los antígenos se localizan en las células de Schwann y macrófagos.¹⁷ Un estudio en pacientes de Brasil reveló que los pacientes paucibacilares de lesión única con baciloscopia negativa, pero con DNA *M. leprae* detectable por PCR en la piel, eran más propensos a experimentar una T1R que los que eran DNA *M. leprae* negativos.¹⁸ Las células de Schwann expresaron receptores tipo Toll (TLR)2.¹⁹ La infección con *M. leprae* puede conllevar a la expresión de MHC II en la superficie de las células y esto puede provocar la presentación de antígenos que desencadenaran la actividad de los linfocitos CD4 mediada por citocinas como la TNF.²⁰

Pacientes de Etiopía con un polimorfismo tipo microsatélite en el gen *tlr2* presentan una mayor frecuencia de T1R. Sin embargo, los individuos con un polimorfismo de nucleótido único (SNP) 597C→ T en el gen *tlr2* presentaba menores frecuencias de T1R.²¹ Tener el SNP 1805T→ G en el gen *tlr1* se asocia a una disminución en el riesgo de T1R en pacientes nepalíes.²² Este polimorfismo aparentemente conlleva una pérdida de la expresión del receptor sobre la superficie de los monocitos de sangre periférica.²³

Se detectó mayor cantidad de proteína TNF mediante técnicas inmunohistoquímicas en la piel y nervios durante las T1Rs.²⁴ Las T1Rs estarían mediadas vía células Th1 y las lesiones de la reacción expresan IFN- γ , IL-12 y óxido nítrico sintétasa productor de radicales libres.²⁵ Es mayor la expresión del mRNA de distintas quimiocinas, incluyendo la IL-8, la proteína 1 factor quimiotaxis para macrófagos, y el RANTES en la piel durante la reacción.²⁶

Sin embargo, los niveles de citocinas circulantes no reflejan los cambios locales que tienen lugar en la piel durante las T1Rs. El tratamiento de la reacción produce mejoría clínica, pero el cambio en las citocinas inflamatorias es posterior y en algunos casos no varía.²⁷ También se ha detectado este hecho paradójico en la meningitis tuberculosa.²⁸ Esta variación de la actividad inflamatoria entre distintos compartimentos es importante tenerlo en cuenta cuando se diseñan experimentos para estudiar T1Rs y quizás pueda explicar porqué el tratamiento no resulta siempre efectivo.

Las citocinas inflamatorias producidas durante una T1R pueden afectar la conversión local de los corticosteroides endógenos (la vía cortisol-cortisona) en la piel lesionada de los pacientes de lepra con T1Rs.²⁹ La expresión del gen de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenada Tipo 2 que convierte el cortisol activo en cortisona inactivo está más diseminado en la piel de los pacientes con T1R comparado con controles sin reacciones. Esto apoya la hipótesis de que la activación local de los esteroides endógenos está incrementada durante la T1R en respuesta a la inflamación tan marcada que se ha iniciado, pero sin embargo resulta insuficiente para suprimirla.

FRECUENCIA DE LAS COMPLICACIONES REACCIONALES TIPO 1 Y NEURITIS EN LA LEPROSIS

Hay pocos estudios epidemiológicos sobre T1Rs o neuritis en lepra. La Tabla 1 resume algunos de los informes sobre la frecuencia de T1Rs.

La variación de estos índices es debida a las distintas metodologías empleadas y la definición tan variable en el tiempo sobre pacientes paucibacilares y multibacilares.

El 30.1% de los individuos con lepra borderline en Nepal desarrollaron una T1R.¹¹ La mitad presenta nuevas NFI. Estos datos proceden de un estudio retrospectivo llevado a cabo en un centro de referencia para lepra y estudios similares llevados a cabo en India han repetido índices T1R de 8.9% en un grupo de Hyderabad durante 1 año (1985) y con seguimiento de hasta 6 años; 10.7% en Orissa entre 1992 y 2002 y 24.1% en Chandigarh durante más de 15 años.^{6, 30, 31} El índice acumulativo en Hyderabad era del 24% para paucibacilares (tuberculoides y borderline tuberculoides) en un período de 5 años, entre 1982-1987.³² El 19% del estudio sobre Afectación de la Función Neural y Reacción (INFIR) de ILEP presentó una T1R al darse de alta en el estudio.⁸ Un 39% (74 de 188) experimentaron una reacción o NFI durante los 2 años de seguimiento. Una T1R se detectó en el 10% (19 de 188) de individuos durante el período de estudio. Los 12 individuos diagnosticados con una T1R limitada a la piel presentaron implicación neural subclínica demostrada mediante estudios sobre la conducción de la sensibilidad neural y/o umbrales de detección del calor (P. Nicholls, comunicación personal).

El 35.7% de un grupo de pacientes MB en Malawi experimentó una T1R o un déficit de función neural,³³ El 19.9% de los individuos incluidos en un estudio prospectivo de un centro de referencia en Tailandia desarrollaron un T1R y cada paciente fue seguido durante un mínimo de tres años después de ser diagnosticado de lepra.³⁴ Un estudio prospectivo hospitalario de Vietnam demostró una prevalencia de T1Rs del 29.1% en 237 pacientes.¹ Otro estudio retrospectivo en el campo en Bangladesh identificó T1Rs en el 8.8% de individuos.³⁵ Un estudio prospectivo en Bangladesh con 5 años de seguimiento demostró una incidencia de T1Rs de 17% en pacientes MB. Un trabajo en el campo con 594 individuos y 10 años de seguimiento en Etiopía informó de un indicador T1R del 16.5%.¹³ El trabajo prospectivo de Bangladesh sugiere que la afectación de la función neural y T1R es 17 veces más frecuente en hombres que en mujeres.³⁷ Este hallazgo requiere una mayor confirmación mediante más estudios.

ESTUDIOS SOBRE REACCIONES TIPO 1 Y NEURITIS TRATADAS CON CORTICOSTEROIDES

Había muy pocos datos para tomar decisiones basadas en la evidencia sobre el control de las T1Rs o NFI. Esto se puso de manifiesto mediante la revisión efectuada en la base de datos Cochrane "Corticosteroides para tratar el deterioro neural en la lepra" por van Veen *et al.*³⁸ Se incluyeron 3 ensayos aleatorios controlados en la revisión. El único ensayo que examinó el efecto de los corticosteroides en T1R no cumplía todos los criterios de inclusión en este trabajo.

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones de tipo 1. *Estos estudios emplean definiciones de lepra PB y MB que difieren de las definiciones actuales de la OMS

| Zona del estudio | Tipo de estudio | N.º de pacientes | Tipo de lepra | Duración del seguimiento (años) | Frecuencia de la reacción tipo 1 y/o afectación de la función neural (%) |
|--------------------------------------|---|------------------|--|---------------------------------|--|
| ESTUDIOS PROSPECTIVOS | | | | | |
| Etiopía ¹³ | Estudio de cohortes | 594 | Nuevos pacientes | 6-11 | 16.5 |
| Bangladesh ³⁶ | Estudio de cohortes | 2664 | Paucibacilares (PB) y multibacilares (MB) | PB 3 | PB 0.9 |
| Naini y Faizabad, India ⁸ | Estudio de cohortes | 303 | Multibacilares | MB 5 | MB 17 |
| Tailandia ³⁴ | Estudio de cohortes | 176 | Todos los tipos nuevos diagnosticados | 2 3 mínimo | 19.8 19.9 |
| Vietnam ¹ | Estudio casos-control | 237 | Todos los tipos, excepto lepra indeterminada | Sin esclarecer | 29.1 |
| Malawi ³³ | Ensayo aleatorio de MB MDT | 305 | Multibacilares IB ≥ 2 en cualquier punto | Promedio seguimiento 3 años | 35.7 |
| ESTUDIOS RETROSPECTIVOS | | | | | |
| Hyderabad, India ³⁰ | Revisión archivos, Centro de investigación de lepra | 494 | Todos los tipos | ≤ 6 | 8.9 |
| Orissa, India ³¹ | Revisión historias, Centro regional de investigación en lepra | 942 | Pacientes registrados entre 1992-2002 | Sin esclarecer | 10.7 |
| Hyderabad, India ³² | Revisión archivos, Centro de investigación de lepra | 1226 | Paucibacilares (Tuberculoide y Borderline Tuberculoide, 1982-87) | Sin esclarecer | 24 |
| Chandigarh, India ⁶ | Revisión historias clínicas, Centro de referencia terciario | 2867 | Todos los tipos, excepto lepra neurítica | 3-13 | 24.1 en la presentación, 33 en total |
| Brasil ⁶⁶ | Revisión historias clínicas de lepra | 162 | Baciloscopias pacientes positivos no tratados | Sin esclarecer | 25.9 |
| Nepal ¹¹ | Revisión de historias clínicas, hospital de lepra | 386 | Pacientes sin tratar, excepto aquellos con lepra neurítica | Promedio 1.73 | 30.1 |

Tabla 2: Estudios prospectivos empleando esteroides en reacción tipo 1 y/o afectación de la función neural

| Autor, año, país | Tipo de estudio | Criterio de admisión | Números | Intervención | Evaluación | Conclusión |
|---|---|---|----------------|--|---|--|
| Marlowe, 2007, Etiopía, Nepal ⁵⁴ | Abierto, no controlado | Reacción tipo 1 grave y aguda | 43 | 12 semanas ciclosporina 5 mg/kg y prednisolona 40 mg primeros 5 días. Ciclosporina hasta 7.5 mg/kg si es necesario | Evaluación piel y nervios Mejoría en resultado clínico y recidivas | Mejoría variable en relación signos cutáneos y neurales. Elevada proporción de reacciones en particularmente en pacientes de Etiopía |
| Rao, 2006, India ⁴⁶ | Doble ciego, aleatorio, control mediante grupo paralelo | "Grave" reacción tipo 1 | 334 | 3 pautas prednisolona: 3.5 g durante 5 meses 2.31 g durante 5 meses 2.94 g durante 3 meses | Cantidad de prednisolona extra necesaria | Las pautas de 5 meses igual de efectivas y se requiere menos prednisolona extra para estos 2 grupos que el grupo de 3 meses |
| Marlowe, 2004 Nepal ⁵³ | Aleatorio, controlado | Reacción tipo 1 cutánea o cutánea y neural | 40 | 12 semanas azatiopirina y 8 semanas prednisolona comparado con 12 semanas prednisolona monoterapia | Signos cutáneos, inflamación neural, evaluación sensibilidad y motora y cantidad extra de prednisolona necesaria. | Igualmente efectivo |
| Richardus, 2003, Nepal, Bangladesh ⁵⁰ | Aleatorio, control con placebo, doble ciego | NFI de 6-24 meses duración. Deterioro afectación | 92 75 | 16 semanas pauta prednisolona estándar 16 semanas pauta prednisolona estándar | Evaluación sensibilidad y función motora | Sin diferencia. |
| Van Brakel, 2003, Nepal, Bangladesh ⁶⁷ | Aleatorio, control con placebo, doble ciego | sensibilidad aislada | | prednisolona estándar | Mejoría detectada en monofilamentos | entre grupos tratados y no tratados |
| Saunderson, 2000, Etiopía ² | Estudio prospectivo, observación en el campo | Neuropatía, incluyendo inflamación neural | 594 | Pauta esteroides para PB (12 semanas) y MB (24 semanas) | Evaluación motora y sensibilidad, mejoría de los síntomas | 73% de las neuropatías mejoran con esteroides en 73 pacientes sin deterioro en el diagnóstico |

Tabla 2: Continuación. *Estudios prospectivos empleando esteroides en reacción tipo 1 y/o afectación de la función neural*

| Autor, año, país | Tipo de estudio | Criterio de admisión | Números | Intervención | Evaluación | Conclusión |
|--|--------------------------------------|--|----------------|--|----------------------------|---|
| Croft, 2000, Bangladesh ³ | Prospectivo, abierto, no controlado | NFI | 132 | 16 semanas pauta prednisolona estándar | Mejoría | 33% de nervios motores y 37% de nervios sensitivos totalmente recuperados a los 12 meses 67% de los nervios mejoran |
| Schreuder, 1998, Tailandia ⁴⁶ | Estudio observación | Nuevos pacientes diagnosticadas de lepra | 640 | Sin esclarecer | Función neural | Afectación neural en el momento de admisión mejora en 44%, comparado con el 82% mejora en tratamiento |
| Wilder-Smith, 1997, Nepal ⁶⁸ | Prospectivo | Signos cutáneos-obligatorio Signos neurales opcional Edema/fiebre-opcional | 18 | 40 mg prednisolona al empezar y disminuir gradualmente según respuesta del individuo | Función neural | 21.2% mejoras en función sensitiva y 1.3% en función motora |
| Kiran, 1985, India ⁶⁹ | ?Prospectivo, abierto, sin controles | VMT o ST afectados | 33 | Pauta semi-estándar de prednisolona | Evaluación neural | Buen resultado en 74% de los nervios |
| Touw-Langendijk, 1984, Etiopía ⁷⁰ | Abierto, sin controles | Pérdida reciente función neural | 36 | Pauta 6 meses de prednisolona | Función sensitiva y motora | 63% (59/93) de los nervios afectados experimentaron mejoría |

Tabla 3: Informes retrospectivos de esteroides en reacción de tipo 1 y/o afectación de la función neural*

| Autor, año, país | Tipo de estudio | Criterio de admisión | Casos analizados | Cuantificación | Conclusión |
|--|--|--|---------------------------------------|---|--|
| Santaram, 2004, India ³¹ | Retrospectivo | Todas las reacciones | 101 reacciones de tipo 1 en 942 casos | "Respuesta satisfactoria" | 95.2% de todas las reacciones satisfactorias |
| Bernink, 1997, Indonesia ⁷¹ | Estudio de campo retrospectivo | Afectación función neural en todos los tipos de reacción | 154 | Mejora, igual o peor | 75% de los nervios mejoraron en todos los tipos de reacción |
| Van Brakel, 1996, Nepal ⁴⁹ | Retrospectivo | Deterioro función neural | 168 | Comparación de función neural a los 3-6 meses después de esteroides | Hasta un 47% no revelaron mejoría funcional |
| Lockwood, 1993, India ³⁰ | Revisión retrospectiva de todos los casos desde 1985 | Reacción tipo 1 | 44 reacciones de tipo 1 en 494 casos | Mejora en síntomas y signos | 93% de lesiones cutáneas y 50% de episodios neuríticos respondedores |
| Becx-Bleumink, 1992, Etiopía ⁷² | Revisión retrospectiva de todas las reacciones | Todas las reacciones | 365 reacciones de tipo 1 | Reacción recurrente Pérdida función neural | Aproximadamente un tercio de los pacientes BL con recidivas al disminuir esteroides el 25% de los nervios no mejoraron |
| Kiran, 1991, India ⁷³ | Retrospectivo | ≤ 6 meses de afectación nervio facial con lagofthalmos | 27 (36 ojos) | Medida de caída de párpados en mm. | 64% con buena respuesta |
| Naafs, 1979, Etiopía ⁷⁴ | Revisión retrospectiva de reacciones y neuritis | Neuritis de pacientes seleccionados | 48 | Déficit VMT | Un tratamiento más largo mejor que uno corto |

* Lista de criterios de comprobación de pacientes con pauta elevada de corticosteroides: Control presión sanguínea y peso en cada visita; Urianálisis o determinación de glucosa en sangre; Protección gástrica con bloqueante H2 o inhibidor de bomba de protones; Tratamiento con albendazole o ivermectina con riesgo de *Strongyloides stercoralis*; Prevención de osteoporosis.

La Tabla 2 resume los estudios publicados sobre cohortes prospectivos en los que los corticosteroides sistémicos u otro tipo de inmunosupresores se utilizan para tratar T1Rs y/o compromiso neural por lepra. Los estudios que no eran ensayos clínicos formales se incluyeron si reflejaban un resultado clínico muy evidente. Sólo hay 4 estudios aleatorios, todos en el sur de Asia.

La Tabla 3 resume los informes sobre estudios retrospectivos del efecto de los corticosteroides sobre la T1R y/o afectación de la función neural en series de pacientes de Etiopía, India, Nepal e Indonesia.

De estos trabajos sólo se pueden deducir conclusiones parciales. Los trabajos sugieren más respuestas favorables a los corticosteroides que los datos prospectivos de los trabajos más controlados de la Tabla 2. A pesar de esto, indican claramente una respuesta poco satisfactoria de las T1Rs o afectación neural aislada a los corticosteroides.

Resulta difícil comparar los estudios porque se emplean distintas metodologías con distintos criterios de admisión y resultados. El agrupamiento de todos los individuos con T1R sin considerar si una nueva NFI detectada es una característica o no de la reacción dificulta la evaluación del impacto sobre la función neural. La dificultad de encontrar números significativos de pacientes es un problema logístico y lo más conveniente es organizar estudios multicéntricos.

Se está desarrollando una escala clínica para medir la gravedad de las reacciones.³⁹ Una escala sobre la gravedad clínica basada en las escalas utilizadas en el estudio INFIR ha sido validada en Bangladesh y Brasil (Walker *et al.* PLoS Negl Trop Dis, pendiente de publicación). Este instrumento facilitará la comparación de individuos incluidos en un estudio y la evaluación de los resultados entre ensayos. Se necesitan más estudios para determinar la utilidad de esta escala validada para evaluar respuestas al tratamiento.

Algunos estudios han empleado distintas características del compromiso neural como el deterioro en la función neural y neuritis como criterio de entrada al estudio y resultados finales. Otra dificultad es comparar estudios que utilizan la mejoría clínica como resultado con los que emplean la característica más restrictiva de su recuperación. Algunos estudios publicados han analizado conjuntamente las T1Rs y eritema nodoso leproso (reacciones Tipo 2) juntos a pesar de su distinta etiología, presentación clínica y respuesta al tratamiento.

Otros estudios indican que la afectación de la función neural experimentó mejoría clínica sin terapia esteroide. Esta mejoría puede ser espontánea o atribuible a la MDT.^{2, 3, 40} El grupo prospectivo BANDS incluyó 69 individuos con NFI que debían pero no recibieron prednisolona. En estos pacientes el 33% de los nervios motores y el 62% de los nervios sensitivos comprometidos presentaron algún tipo de mejoría a los 12 meses del seguimiento.³ El grupo AMFES incluyó 141 individuos con NFI en el momento de su entrada al estudio, ya presente durante más de 6 meses y no tratados con esteroides. Entre un cuarto y un tercio de los nervios con esta afectación tan prolongada en el tiempo mejoraron durante el largo período de seguimiento.²

La inactivación del *M. leprae* por la MDT puede mejorar la neuropatía por la invasión bacilar directa de los nervios y permitir la regeneración axonal. El fenó-

meno de la mejoría espontánea de la función neural es otra variable de confusión al intentar determinar la importancia del efecto de cualquier intervención estadística. No sería ético desarrollar un estudio clínico del efecto de los esteroides comparado con la administración de placebo.

Las mujeres están menos representadas en los estudios T1Rs. Esta menor representación puede afectar los resultados en muchos estudios en todo el mundo.⁴¹ Los resultados del estudio quizás no sean aplicables o válidos si la población estudiada no es representativa. La falta de mujeres en los estudios es preocupante. Las desigualdades de género en la lepra pueden estar más marcadas ya que la enfermedad es muy estigmatizante.⁴² Todos los estudios prospectivos señalados en la Tabla 2 analizan más hombres que mujeres, con un porcentaje de mujeres entre 13-36%. Además, durante el puerperio es muy difícil conseguir admitir a las mujeres en estos estudios.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES TIPO 1

El objetivo del tratamiento de las T1Rs es controlar la inflamación aguda, calmar el dolor y revertir el deterioro neural. Se debería iniciar la MDT en los que presenten T1R o continuar su administración durante la reacción. La utilización de la hormona adrenocorticotrófica en el control de las leprorreacciones ya fue reportado por Roche *et al.* en 1951.⁴³

Los corticosteroides se unen a receptores glucocorticoides específicos (GR) en el citoplasma de la célula. Una vez en el núcleo, los complejos GR-esteroides forman dímeros y se unen a la región promotora de los genes esteroide respondedores, conocidos como elementos de respuesta glucocorticoide (GRE). La activación de la GRE conlleva a la transcripción de los genes que codifican los mediadores anti-inflamatorios, como la annexina-1, MAP fosfatasa cinasa-1, I- κ B α , inhibidor de la proteína secretora para leucocitos y el zipper glucocorticoide-inducido por leucina.^{44, 45} Los complejos activados GR-esteroides también pueden interactuar con la molécula coactivadora y complejos de transcripción factorial en el núcleo. Esto disminuye la producción de citocinas proinflamatorias. Los corticosteroides, particularmente en elevadas concentraciones, ejercen efectos genómicos (unión vía GR al DNA). También presentan efectos no-genómicos como la inhibición de factores de transcripción y mRNA desestabilizante.

Los individuos con placas cutáneas activadas, neuritis o deterioro de la función neural son tratados con corticosteroides orales. Se han utilizado distintas pautas para el control de las T1Rs. En el Hospital para Enfermedades Tropicales de Londres se administró una dosis inicial de 30-40 mg de prednisolona con disminución gradual hasta cero durante 5-6 meses. Un estudio aleatorio de 3 ensayos controlados parece indicar que la duración del tratamiento, más que la dosis inicial de prednisolona, puede ser lo más importante para controlar las T1Rs.⁴⁶ La prednisolona inicial de 30 mg y disminución progresiva hasta 0 durante 20 semanas resultó más efectiva que 60 mg de prednisolona con disminución durante 12 semanas. Participaron en el estudio individuos con y sin compromiso neural.

Los resultados preliminares fueron fracasos en la respuesta al tratamiento y hubo una necesidad de incrementar la administración de prednisolona por criterios clínicos médicos más que una mejoría de la función neural o cutánea.

Se ha estudiado el efecto de una pauta profiláctica de 4 meses de esteroides para prevenir episodios reaccionales, neuritis y deterioro de la función neural. La prednisolona presentó protección mientras el paciente estaba en tratamiento, pero el efecto desaparecía a los 12 meses de seguimiento.⁴⁷ El documento actual de la OMS: *“Estrategia Global para Reducir la Carga de la Lepra y Sostenimiento de las Actividades de Control 2006-2010”* afirma que “las reacciones de reversión severas deben tratarse con una pauta de esteroides inicialmente entre 3-6 meses”.⁴⁸ Sólo presentaron mejoría en su función neurológica el 60% de los individuos con 12 semanas de prednisolona oral. Las lesiones cutáneas mejoran rápidamente. La estrategia Global también afirma que las reacciones que necesitan esteroides deben ser referidas a una unidad especializada.

Existe un consenso entre los leprólogos que el uso de esteroides para la afectación de la función neural no es válida si esta ha estado presente más de 6 meses. Esta opinión es compartida por el estudio TRIPOD⁵⁰ en el cual no se demuestra ninguna mejoría significativa de la función neural durante más de 6 meses con prednisolona comparada a placebo.

Un estudio en que pacientes con neuritis del cubital se dividen aleatoriamente en grupos de 6 semanas de prednisolona o epicondilectomía del mediano y 6 semanas de prednisolona evidencian una mejoría en la función neural en ambos grupos, pero sin ningún beneficio añadido por cirugía.⁵¹ Un estudio en Senegal con 31 pacientes con neuritis tratadas con prednisolona durante 6 meses no reveló beneficios adicionales de la cirugía precoz en aquellos nervios que de forma aleatoria recibieron procedimientos de descompresión y epineurotomía.⁵²

En un estudio piloto en Nepal⁵³ la combinación de azatiopirina con 8 semanas de prednisolona resultó tan efectiva como una de 12 semanas de prednisolona en el control de la T1R. También se ha utilizado ciclosporina en estudios pilotos en Nepal y Etiopía.⁵⁴

No hay evidencia para orientar a los médicos en la aplicación de la inmunosupresión para controlar T1Rs que afecten a individuos HIV positivos. Un estudio en Uganda de pacientes con T1R detectó una respuesta parecida a los esteroides en los grupos HIV-infectados y no-infectados.⁵⁵ El tratamiento actual de las T1Rs en individuos HIV-infectados es con corticosteroides como en el paciente no infectado. Los casos reportados de T1Rs en individuos co-infectados, relacionados o no con ART, han utilizado todos corticosteroides. Un individuo necesitó la introducción de azatiopirina para controlar recidivas repetidas de su T1R esteroide dependiente.⁵⁶

Un taller internacional sobre la neuropatología en la lepra elaboró un informe de consenso que detalla las prioridades de la investigación en cuanto a mejoría de la comprensión y control del deterioro neural. Muchas de estas recomendaciones son relevantes a las T1R, incluyendo la identificación de marcadores de reacción, ensayos aleatorios controlados de corticosteroides (incluyendo pacientes con pautas personalizadas), tratamientos alternativos y cirugía.⁵⁷ (Figura 1).

Controlar presión sanguínea y peso corporal en cada visita.
Determinación de glucosa en orina o sangre.
Protección gástrica con bloqueante H2 o inhibidor bomba de protones.
Tratar con albendazole o ivermectina a los que presentan riesgo de infección con *Strongyloides stercoralis*.
Prevención de la osteoporosis.

Figura 1. Lista de comprobación de criterios para pacientes con pauta inicial elevada de corticosteroides

PREOCUPACIÓN SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOSTEROIDES

Siempre constituye una preocupación el riesgo asociado a la administración de un medicamento. El uso de inmunosupresores es potencialmente un problema en áreas endémicas para infecciones graves como la tuberculosis. La inmunosupresión también puede empeorar la strongilosis. El primer Taller Europeo sobre Terapia con Glucocorticoides determinó la dosis de prednisolona entre >30 mg y ≤ 100 mg como “dosis elevadas” asociadas a efectos secundarios graves si se emplean durante largos períodos. Este grupo también considera que los efectos secundarios son considerables y dosis dependientes en “dosis medias” de entre > 7.5 mg y ≤ 30 mg.⁵⁹

Hay poca evidencia sobre las secuelas a largo plazo de los corticosteroides empleados para tratar pacientes con T1Rs. Los corticosteroides originan osteoporosis por desmineralización ósea. Esto es un fenómeno dosis dependiente y la pérdida de masa mineral ósea es considerable durante los 6 primeros meses de terapia con esteroides.⁶⁰ Los varones con lepra están en riesgo de presentar osteoporosis que está relacionada con el hipogonadismo.⁶¹ El papel de la terapia previa con corticosteroides en la exacerbación de la osteoporosis de los afectados de lepra no ha sido evaluada. La osteoporosis será cada vez más importante si se comprueba que pautas más largas de esteroides son mejores para el tratamiento de las T1Rs. En el Hospital de Enfermedades Tropicales, a los pacientes en tratamiento con prednisolona para T1Rs también se les prescribe carbonato de calcio y colecalciferol, que pueden administrarse hasta que cese la administración de corticosteroides. Se requieren más estudios para evaluar la extensión de la desmineralización ósea en los pacientes de lepra tratados con esteroides e intervenciones que disminuyen sus efectos adversos.

La diabetes y la hiperglicemia pueden constituir un problema durante el tratamiento con dosis no muy elevadas de corticosteroides. Un estudio controlado por el programa Medicaid en los Estados Unidos, reveló que durante el tratamiento con dosis mínimas de esteroides es conveniente administrar agentes hipoglucémicos.⁶² En otro ensayo en India a 580 pacientes con T1R, el 22% desarrolló diabetes que requieren la administración de agentes orales hipoglucemiantes du-

rante la fase inicial del tratamiento con corticosteroides.⁶³ También se asocian las cataratas con los corticosteroides, pero igualmente pueden complicar la lepra (sobre todo la forma MB) *per se*. Sugumaran detectó cataratas en el 4% de los individuos tratados para T1R, pero con más de 12 meses de tratamiento con esteroides.⁶³ La catarata asociada a la edad es la causa más frecuente de ceguera en las personas afectadas de lepra.⁶⁴

El análisis de los efectos adversos atribuibles a la prednisolona en los tres ensayos TRIPOD indica que el medicamento es seguro cuando se utiliza en condiciones de campo en tratamientos estandarizados.⁶⁵ Los ensayos emplearon una dosis total de prednisolona de 1.96 g y 2.52 g. El grupo tratado con esteroides experimentó más efectos adversos pero poco significativos sin diferencias entre la presentación de eventos secundarios graves entre los grupos con prednisolona y placebo. Hubo un seguimiento de 300 de los 815 pacientes de los tres estudios durante 24 meses y no hubo un caso de tuberculosis o hipertensión durante este período.

El efecto adverso de una inmunosupresión adicional en pacientes HIV positivos con T1R, es una preocupación, pero no se dispone de evidencias para aconsejar la toma de decisiones sobre la dosis y duración del tratamiento en el grupo.

CONCLUSIÓN

La administración oral de corticosteroides constituye el tratamiento principal para la T1R, aunque falta evidencia sobre su posible eficacia. La dosis óptima y el intervalo de tratamiento siguen sin estar definidos, aunque algunos resultados parecen indicar que el tratamiento prolongado es más efectivo. El ensayo controlado que apoya este argumento no utiliza la función neural como medida o conclusión del resultado final.

No hay evidencias sobre el beneficio atribuible a los corticosteroides o hasta qué grado de afectación neural responderá al tratamiento. Hay una necesidad real de identificar la posología óptima de esteroides para T1R. Estos estudios deben ser representativos y controlados.

También hay que investigar el posible papel de otros medicamentos en el control de las reacciones y afectación de la función neural. Hay que definir la dosis óptima de cualquiera de estos medicamentos solos o en combinación con corticosteroides.

Tampoco está definido el papel de la cirugía en el control de la NFI y hay que investigar los cambios sub-clínicos en la función neural antes y durante la T1R.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay ningún conflicto de intereses y ninguno de los autores ha estado comprometido en la elaboración editorial de este manuscrito, que fue realizado por el Profesor Anthony Bryceson.

AGRADECIMIENTOS

LEPRA, la American Leprosy Mission, Special Trustees del Hospital para Enfermedades Tropicales de Londres y la Geoffrey Dowling Fellowship de la Asociación Británica de Dermatología, han subvencionado el trabajo del Dr. Walker.

REFERENCIAS

1. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT *et al.* Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clin Infect Dis*, 2007; 44: 33-40.
2. Saunderson P, Gebre S, Desta K *et al.* The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev*, 2000; 71: 285-308.
3. Croft RP, Nicholls PG, Richardus JH, Smith WC. The treatment of acute nerve function impairment in leprosy: results from a prospective cohort study in Bangladesh. *Lepr Rev*, 2000; 71: 154-168.
4. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1966; 34: 255-273.
5. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SM *et al.* Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85: 1213-1217.
6. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2004; 72: 125-133.
7. Lockwood DN, Lucas SB, Desikan K *et al.* The histological diagnosis of leprosy Type 1 reactions: identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis. *J Clin Pathol*, 2008 March 6.
8. van Brakel WH, Nicholls PG, Das L *et al.* The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in north India. *Lepr Rev*, 2005; 76: 14-34.
9. van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP *et al.* Early Diagnosis of Neuropathy in Leprosy-Comparing Diagnostic Tests in a Large Prospective Study (the INFIR Cohort Study). *PLoS Negl Trop Dis*, 2008; 2: e212.
10. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. II. Reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998, 1998; 66: 159-169.
11. van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev*, 1994; 65: 190-203.
12. Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: a comprehensive literature review. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1999; 67: 6-12.
13. Saunderson P, Gebre S, Byass P. Reversal reactions in the skin lesions of AMFES patients: incidence and risk factors. *Lepr Rev*, 2000; 71: 309-317.

14. Sarno EN, Illarramendi X, Nery JA *et al.* HIV-M. *leprae* interaction: can HA-ART modify the course of leprosy? Public Health Rep, 2008; 123: 206-212.
15. Deps PD, Lockwood DN. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2008; 102: 966-968.
16. Job CK. Pathology of leprosy. In: Hastings RC (ed). Leprosy, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994; pp. 193-234.
17. Lockwood DN, Colston MJ, Khanolkar-Young SR. The detection of *Mycobacterium leprae* protein and carbohydrate antigens in skin and nerve from leprosy patients with type 1 (reversal) reactions. Am J Trop Med Hyg, 2002; 66: 409-415.
18. Sousa AL, Stefani MM, Pereira GA *et al.* *Mycobacterium leprae* DNA Associated with Type 1 Reactions in Single Lesion Paucibacillary Leprosy Treated with Single Dose Rifampin, Ofloxacin, and Minocycline. Am J Trop Med Hyg, 2007; 77: 829-833.
19. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA *et al.* Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. Infect Immun, 2003; 71: 1427-1433.
20. Ochoa MT, Stenger S, Sieling PA *et al.* T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. Nat Med, 2001; 7: 174-179.
21. Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR *et al.* Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. J Infect Dis, 2008; 197: 253-261.
22. Misch EA, Macdonald M, Ranjit C *et al.* Human TLR1 Deficiency Is Associated with Impaired Mycobacterial Signaling and Protection from Leprosy Reversal Reaction. PLoS Negl Trop Dis, 2008; 2: e231.
23. Johnson CM, Lyle EA, Omueti KO *et al.* Cutting edge: a common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. J Immunol, 2007; 178: 7520-7524.
24. Khanolkar-Young S, Rayment N, Brickell PM *et al.* Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. Clin Exp Immunol, 1995; 99: 196-202.
25. Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A *et al.* Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. Infect Immun, 2001; 69: 3413-3417.
26. Kirkaldy AA, Musonda AC, Khanolkhar-Young S *et al.* Expression of CC and CXC chemokines and chemokine receptors in human leprosy skin lesions. Clin Exp Immunol, 2003; 134: 447-453.
27. Andersson AK, Chaduvula M, Atkinson SE *et al.* Effects of prednisolone treatment on cytokine expression in patients with leprosy type 1 reactions. Infect Immun, 2005; 73: 3725-3733.
28. Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT *et al.* The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. J Immunol, 2005; 175: 579-590.

29. Andersson AK, Atkinson SE, Khanolkar-Young S *et al.* Alteration of the cortisol-cortisone shuttle in leprosy type 1 reactions in leprosy patients in Hyderabad, India. *Immunol Lett*, 2007; 109: 72-75.
30. Lockwood DN, Vinayakumar S, Stanley JN *et al.* Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1993; 61: 8-15.
31. Santaram V, Porichha D. Reaction cases treated at the Regional Leprosy Training and Research Institute, Aska, Orissa: a retrospective analysis. *Indian J Lepr*, 2004; 76: 310-320.
32. Hogeweg M, Kiran KU, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr Rev*, 1991; 62: 143-149.
33. Ponnighaus JM, Boerrigter G. Are 18 doses of WHO/MDT sufficient for multi-bacillary leprosy; results of a trial in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1995; 63: 1-7.
34. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L *et al.* Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1994; 62: 559-567.
35. Richardus JH, Finlay KM, Croft RP, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy at diagnosis and at completion of MDT: a retrospective cohort study of 786 patients in Bangladesh. *Lepr Rev*, 1996; 67: 297-305.
36. Richardus JH, Nicholls PG, Croft RP *et al.* Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*, 2004; 33: 337-343.
37. Croft RP, Nicholls PG, Richardus JH, Smith WC. Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy: a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). *Lepr Rev*, 2000; 71: 18-33.
38. van Veen NH, Nicholls PG, Smith WC, Richardus JH. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD005491.
39. Van Brakel WH, Nicholls PG, Lockwood DN *et al.* A scale to assess the severity of leprosy reactions. *Lepr Rev*, 2007; 78: 161-164.
40. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. III. Neural and other impairments. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66: 170-181.
41. Bolen S, Tilburt J, Baffi C *et al.* Defining 'success' in recruitment of underrepresented populations to cancer clinical trials: moving toward a more consistent approach. *Cancer*, 2006; 106: 1197-1204.
42. Le Grand A. Women and leprosy: a review. *Lepr Rev*, 1997; 68: 203-211.
43. Roche M, Convit J, Medina JA, Blumenfeld E. The effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction. *Int J Lepr*, 1951; 19: 137-145.

44. Perretti M, D'Acquisto F. Novel aspects of annexin 1 and glucocorticoid biology: intersection with nitric oxide and the lipoxin receptor. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2006; 5: 107-114.
45. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*, 2006; 148: 245-254.
46. Rao PS, Sugamaram DS, Richard J, Smith WC. Multi-centre, double blind, randomized trial of three steroid regimens in the treatment of type-1 reactions in leprosy. *Lepr Rev*, 2006; 77: 25-33.
47. Smith WC, Anderson AM, Withington SG *et al*. Steroid prophylaxis for prevention of nerve function impairment in leprosy: randomised placebo controlled trial (TRIPOD 1). *BMJ*, 2004; 328(7454): 1459.
48. <http://www.who.int/lep/resources/SEAGLP20062.pdf> was accessed on 30.11.2008
49. van Brakel WH, Khawas IB. Nerve function impairment in leprosy: an epidemiological and clinical study—Part 2: results of steroid treatment. *Lepr Rev*, 1996; 67: 104-118.
50. Richardus JH, Withington SG, Anderson AM *et al*. Treatment with corticosteroids of long-standing nerve function impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 3). *Lepr Rev*, 2003; 74: 311-318.
51. Pannikar VK, Ramprasad S, Reddy NR *et al*. Effect of epicondylectomy in early ulnar neuritis treated with steroids. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1984; 52: 501-505.
52. Boucher P, Millan J, Parent M, Moulia-Pela JP. Randomized controlled trial of medical and medico-surgical treatment of Hansen's neuritis. *Acta Leprol*, 1999; 11: 171-177.
53. Marlowe SN, Hawksworth RA, Butlin CR *et al*. Clinical outcomes in a randomized controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2004; 98: 602-609.
54. Marlowe SN, Leekassa R, Bizuneh E *et al*. Response to ciclosporin treatment in Ethiopian and Nepali patients with severe leprosy Type 1 reactions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007; 101: 1004-1012.
55. Bwire R, Kawuma HJ. Type 1 reactions in leprosy, neuritis and steroid therapy: the impact of the human immunodeficiency virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994; 88: 315-316.
56. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: e5-e6.
57. van Brakel WH, Saunderson P, Shetty V *et al*. International workshop on neuropathology in leprosy-consensus report. *Lepr Rev*, 2007; 78: 416-433.
58. Leang B, Lynen L, Tootill R *et al*. Death caused by strongyloides hyperinfection in a leprosy patient on treatment for a type II leprosy reaction. *Lepr Rev*, 2004; 75: 398-403.

59. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M *et al.* Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61: 718-722.
60. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/glucocorticoid/Glucocorticoid.pdf> was accessed on 30.11.2008
61. Ishikawa S, Ishikawa A, Yoh K *et al.* Osteoporosis in male and female leprosy patients. *Calcif Tissue Int*, 1999; 64: 144-147.
62. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ *et al.* Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 97-101.
63. Sugumaran DS. Leprosy reactions-complications of steroid therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1998; 66: 10-15.
64. Hogeweg M, Keunen JE. Prevention of blindness in leprosy and the role of the Vision Programme. *Eye*, 2020; 19: 1099-1105.
65. Richardus JH, Withington SG, Anderson AM *et al.* Adverse events of standardized regimens of corticosteroids for prophylaxis and treatment of nerve function impairment in leprosy: results from the 'TRIPOD' trials. *Lepr Rev*, 2003; 74: 319-327.
66. Nery JA, Vieira LM, de Matos HJ *et al.* Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1998; 40: 363-370.
67. van Brakel WH, Anderson AM, Withington SG, *et al.* The prognostic importance of detecting mild sensory impairment in leprosy: a randomized controlled trial (TRIPOD 2). *Lepr Rev*, 2003; 74: 300-310.
68. Wilder-Smith A, Wilder-Smith E. Effect of steroid therapy on parameters of peripheral autonomic dysfunction in leprosy patients with acute neuritis. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1997; 65: 20-27.
69. Kiran KU, Stanley JN, Pearson JM. The outpatient treatment of nerve damage in patients with borderline leprosy using a semi-standardized steroid regimen. *Lepr Rev*, 1985; 56: 127-134.
70. Touw-Langendijk EM, Brandsma JW, Andersen JG. Treatment of ulnar and median nerve function loss in borderline leprosy. *Lepr Rev*, 1984; 55: 41-46.
71. Bernink EH, Voskens JE. Study on the detection of leprosy reactions and the effect of prednisone on various nerves, Indonesia. *Lepr Rev*, 1997; 68: 225-232.
72. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1992; 60: 173-184.
73. Kiran KU, Hogeweg M, Suneetha S. Treatment of recent facial nerve damage with lagophthalmos, using a semistandardized steroid regimen. *Lepr Rev*, 1991; 62: 150-154.
74. Naafs B, Pearson JM, Wheate HW. Reversal reaction: the prevention of permanent nerve damage. Comparison of short and long-term steroid treatment. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1979; 47: 7-12.

ASISTENCIA DE ENFERMERIA EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS CRÓNICAS EN PORTADORES DE DEFICIENCIA FÍSICA CAUSADA POR LA LEPRO: RELATO DE LA EXPERIENCIA EN UNA EX-COLONIA DE AISLAMIENTO EN EL AMAZONAS (BRASIL)

Vânia Maria Silva de Carvalho*

RESUMEN

A pesar de que la lucha contra la lepra está volcada en los casos nuevos, principalmente para el diagnóstico, tratamiento y prevención de discapacidades, el equipo de salud debe estar capacitado para atender a los pacientes que adquieren la enfermedad en una época que la cura no estaba estandarizada. Su objetivo es prestar asistencia de enfermería a las personas afectadas por la lepra, portadoras de úlceras crónicas, residentes en un barrio de Manaus, Amazonas, Brasil. Inicialmente fue realizada la capacitación de los funcionarios seguido de la delimitación del área de cobertura. Los recursos materiales utilizados incluyen: coche para el transporte de funcionarios y pacientes, apósitos diversos, gasa, vendas, etc. La solución de limpieza disponible fue el Cloruro de Sodio 0,9%. Los profesionales envueltos fueron: 1 enfermera, 1 técnico en dermatología sanitaria, 8 auxiliares en enfermería, 1 conductor y otros. Entre los resultados obtenidos se destacan la reducción (44%) en el número de úlceras y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes. La reducción del olor, extensión, profundidad de las lesiones, cantidad de referencias a dolor, mejora de auto-estima y relaciones interpersonales indican un resultado positivo importante. La acción desarrollada apuntó para la viabilidad del trabajo y la constatación de resultados positivos a partir de una intervención sistémica.

ABSTRACT

Nursing Assistance in the Treatment of Chronic Ulcers in Physically Impaired People caused by Hansen's disease: Report of an experience in a former isolation colony in Amazonas/Brasil. Despite the fight against leprosy be focused on new cases of the disease, mainly on diagnostic, treatment and prevention of dysfunctions, the health team involved must be trained to cater for the patients who ac-

* *Licenciada en Enfermería por la Universidad Federal del Amazonas. Enfermera asistencial de la Salud de la Familia. Post-graduada en Urgencia y Emergencia por la UFAM.*

Correspondencia a: Vânia Maria Silva de Carvalho. Distrito de Salud Este/Prefectura de Manaus. Amazonas. Teléfono +5592 9615-5597. Correo: nursevania@hotmail.com

quired the disease in a time when there was no institutionalized cure for it. The objective of the intervention reported here was to give nursing assistance to people suffering from Hansen's disease, who have chronic ulcers, and live in a specific residential area of Manaus, Amazonas, Brazil. Initially, the health agents were trained, and then the allocated area was circumscribed. Among the material resources used in the process are: a vehicle for the transport of health agents and patients, gauze, bandage and other miscellaneous things. Sodium Chloride 0,9% was the available cleaning solution. The health team was constituted of one nurse, one sanitary dermatology technician, eight nursing technicians and a driver. The reduction, extension and depth of the lesions, exudates quantity, pain complaints decrease, self-esteem increase and interpersonal relationship improvement are some indicators of significant positive results. Thus, the study seems to indicate that this kind of systematic intervention is not only viable, but can also render positive results.

INTRODUCCIÓN

La lepra continúa atacando un gran número de individuos en la Región Norte del Brasil, constituyendo un alto nivel de endemia; según los registros del Sistema de Información de Notificación de Agravos en Salud, de la Secretaría Municipal de Salud, fueron diagnosticados 304 casos nuevos de la patología en la ciudad de Manaus (Capital de Amazonas). Este dato revela la necesidad de intensificación, búsqueda activa, vigilancia de los contactos, inmunización y educación en salud.

En contrapartida es necesario desarrollar acciones volcadas para la atención de pacientes que poseen secuelas irreversibles, en especial la neuropatía. Esta condición predispone la aparición de úlceras crónicas, principalmente en la región plantar.

El aislamiento compulsorio de las personas con lepra fue un método utilizado por varias décadas, para evitar la diseminación de la enfermedad. Procedimiento que llevó a agravar significativamente la discriminación e infracción de los derechos humanos. En 1979 se hizo oficialmente la desactivación de la colonia de aislamiento, transformándose en el barrio de Manaus. Conocido como Antonio Aleixo, esta ex-colonia posee un alto índice de personas deficientes físicas, debido a las secuelas de la lepra.

El bacilo *Mycobacterium leprae*, causante de la lepra al atacar las fibras nerviosas periféricas, dificulta la autoprotección del paciente, causando discapacidades físicas y favoreciendo la aparición de úlceras, que son las principales responsables para la estigmatización. Gran parte de las discapacidades encontradas en la piel del usuario con lepra es causada por la lesión del nervio tibial posterior. Esto ocurre porque esta patología ataca el sistema nervioso periférico, causando daños a las fibras motoras, sensitivas y autónomas.

OBJETIVO

Prestar asistencia de Enfermería –a través de la realización de curativos domiciliarios– a las personas afectadas por la lepra, portadores de úlceras neurotróficas y plantares residentes en el Barrio Antonio Aleixo.

MATERIALES Y MÉTODOS UTILIZADOS

Los recursos materiales utilizados fueron facilitados por la Secretaría Municipal de Salud de Manaus e incluyen: coche para transporte de funcionarios y pacientes, coberturas diversas, cloruro de sodio 0,9% gasa, ataduras, vendas, guantes, etc.

Los apósitos utilizados fueron: alginato de calcio y sodio (Kaltostat®), placa de hidrocolóide (Duoderm CGF®), Curativo Transparente (Duoderm extrafino®), Bota de Unna (Flexi-dress®). La solución disponible para limpieza fue el cloruro de sodio 0,9% (Suero Fisiológico).

Los profesionales involucrados en la atención domiciliaria fueron: 1 enfermera asistencial, 1 técnico de salud en dermatología sanitaria, 8 técnicos en enfermería y 1 conductor del transporte. Además de estas personas participaron otros, de acuerdo con la necesidad de la especialidad: dermatólogo, ortopedista, clínicos generales, cirujano vascular, etc.

Inicialmente fue realizada la capacitación de los funcionarios (sobre lepra, curativos y humanización en la atención), seguido de la delimitación del área de cobertura.

Las consultas y visitas a domicilio fueron realizadas por la enfermera, que realizaba la inscripción, evaluación de la lesión, orientaciones educativas en salud, consulta de enfermería y encaminamientos cuando es necesario. Los técnicos en enfermería realizaban la atención diariamente, sobre supervisión, con un grupo fijo de pacientes, buscando el fortalecimiento del vínculo asistencial y acompañamiento de la evolución del tratamiento.

RESULTADOS

Inicialmente fueron inscritos 142 pacientes, que necesitaban de la atención, sumando 426 úlceras –la cantidad de úlceras por paciente variaba entre 1 a 8 y el tiempo medio de evolución de 18 años (varían de 2 meses hasta 55 años). Ellos mismos realizaban el propio curativo con materiales diversos (en especial el permanganato de potasio, disuelto en agua), sin orientación (Figura 1).

La evaluación de la situación vacunal, indicó un cuantitativo de 86, de los 142 pacientes, con esquema incompleto de vacuna antitetánica.

Hubo reducción en la cantidad total de úlceras, de 426 (Nov./2007) a 280 (Enero/2008) y en seguida a 189 (Mayo/2008).

Disminución del número de usuarios activos: De 142 usuarios inscritos en noviembre de 2007, a 106 hasta mayo de 2008.

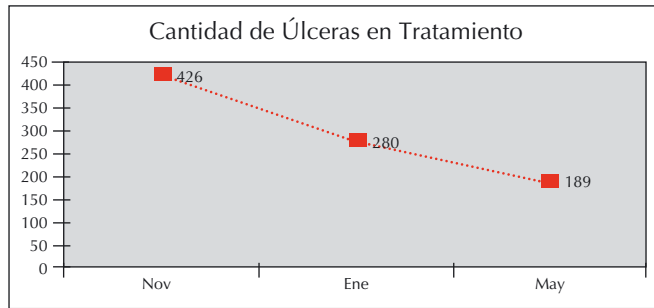


Figura 2. Cantidad de úlceras en los meses de noviembre de 2007 y mayo de 2008

Mejoras en la calidad de vida de los pacientes: Esta característica está relacionada a la reducción de olor, extensión, profundidad de las lesiones y referencias al dolor, disminución de la cantidad de exudado (secreción), mejora de autoestima y relaciones interpersonales (Figura 3, 4 y 5).

Otros: Fue posible conocer el perfil de la demanda asistida, así como la posibilidad de interacción con la familia, favoreciendo el diálogo y educación en salud.

CONCLUSIÓN

A pesar de la necesidad de políticas públicas eficientes en el combate contra la lepra (diagnóstico precoz, tratamiento adecuado, vigilancia de los contactos, inmunización, educación en salud y prevención de las discapacidades físicas), es indispensable la atención dirigida a los pacientes que poseen deficiencias causadas por la dolencia, en los casos antiguos, adquirida en una época en que la cura no estaba instituida.

La acción desarrollada apuntó para la viabilidad del trabajo y la constatación de resultados positivos a partir de una intervención sistemática. La atención fue realizada por un equipo interdisciplinario cualificado, para actuar con un público objetivo, en la situación específica.

Además del conocimiento técnico y habilidad específica, es notoria la necesidad de la sensibilidad y humanismo de los profesionales involucrados, por no tratarse simplemente de una lesión física sino sobre todo de un grave problema cuyas proporciones extremas del estigma lastiman violentamente la dignidad del ser humano.

Finalmente, esperamos que este estudio sirva para motivar la sensibilidad y humanismo en la atención y realización de otros trabajos en el área, mejorando las condiciones bio-psicosociales de esta población históricamente estigmatizada desde el punto de vista personal y principalmente social.



Figura 1. *Uso de Potasio*



Figura 3. *1.ª Evaluación*



Figura 3. *2.ª Evaluación*



Figura 5. *3.ª Evaluación*

AGRADECIMIENTOS

Prefectura de Manaus, Secretaria Municipal de la Salud (SEMSA), Dr. Luiz Cláudio Dias (Asesoría Técnica de SEMSA), Hospital General Dr. Geraldo da Rocha, Distrito de Salud Este (DISAL), Unidad Básica de Salud de la Familia (UBSF L19), Gerencia de Asistencia y Vigilancia en Salud y División de Vigilancia a la Salud de DISAL, Movimiento de Reintegración de Personas Afectadas por la lepra (MORHAN), Vanderlete Silva y principalmente a los pacientes que confiaron en nuestra atención y funcionarios que se esmeraron para prestar una atención eficiente y digna.

REFERENCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. *Informe da Atenção Básica N° 42*. Ano VII, Setembro/Outubro de 2007. Brasília, DF. 2007.
2. *Hanseníase e Direitos Humanos: Direitos e Deveres do usuário do SUS*. Série F. Comunicação e Educação em Saúde. Brasília, DF. 2008.
3. ANDRADE, Vera. *Acessibilidade ao diagnóstico, tratamento e reabilitação física da hanseníase: uma responsabilidade de todos*. Disponível em: <http://www.morhan.org.br/artigo_vera.html>. Acessado em: 05/05/2008.
4. TALHARI, Sinésio et al. *Hanseníase no estado do Amazonas – Histórico e desativação do leprosário*. An bras Dermatol, 56(3): 179-184, 1981. Anais Brasileiros de Dermatologia. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/artigo.php?artigo_id=2007>. Acessado em: 01/06/2008.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. *Manual de Condutas para Úlceras Neurotróficas e Traumáticas*. Série J. Cadernos de Reabilitação em Hanseníase; n. 2. Brasília: 2002.
6. BRASIL, Ministério da Saúde. *Manual de Adaptações de Palmilhas e Calçados*. Série J. Cadernos de Reabilitação em Hanseníase; n. 1. Brasília: 2002.
7. SMELTZER, Suzanne C.; BARE, BRENDA G. *Brunner & Suddart: Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
8. BELO HORIZONTE. *Protocolo de Assistência aos Portadores de Feridas*. Belo Horizonte, 2006.

I CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN INFECTOPATOLOGÍA

**Club de Patología Infecciosa de la SEAP
(Sociedad Española de Anatomía Patológica)**

Madrid 4 y 5 de febrero de 2009

Coordinado y dirigido por los Dres. E. Mayayo y F. Fariñas se celebró en Madrid el 1.º curso de actualización en infectopatología, los días 4 y 5 de febrero. La Dra. Montserrat Pérez, Asesor Científico de la Junta de Gobierno y Responsable de Relaciones Institucionales participó activamente con la conferencia "Dermatología Tropical, enfermedades importadas y patología. Enfermedad de Hansen". Con este curso se pretendió divulgar conocimientos sobre diferentes patologías que no cesan de incrementar su incidencia en nuestro país y servir como punto de encuentro para los especialistas en este tema.

1.º SIMPOSIUM "LA PIEL EN TECNICOLOR: DERMATOSIS E INMIGRACIÓN"

Complejo Hospitalario Torrecárdenas

Almería, 6 de febrero de 2009

Organizado por el Servicio de Dermatología del complejo hospitalario Torrecárdenas y bajo la dirección de la Dra. Mercedes Alcalde, se ha celebrado en Almería el pasado día 6 de febrero, el 1.º Simposium dedicado a las diferentes dermatosis más comunes en la población inmigrante y sobre la piel de color.

Con los movimientos migratorios, es importante dar a conocer a los médicos generales y a los dermatólogos en particular las diferentes características raciales y las patologías cutáneas más frecuentes para que seamos capaces de reconocer dichas dermatosis, cosa que no siempre es fácil, al tratarse de piel, en ocasiones de color.

Fontilles fue invitado a participar en la persona de la Dra. Montserrat Pérez, Asesor Científico de la Junta de Gobierno y Responsable de Relaciones Institucionales, con la ponencia "Claves dermatológicas de la piel negra".

El Simposium contó con la presencia de gran público y fue inaugurado por el Delegado de Salud de Almería, el Sr. Manuel Lucas.

FONTILLES PARTICIPA EN EL 1.^{er} CONGRESO DE ASIA Y EL PACÍFICO SOBRE REHABILITACIÓN BASADA EN LA COMUNIDAD (RBC)

Durante los días 18, 19 y 20 de febrero tuvo lugar en Bangkok (Tailandia) el Primer Congreso sobre Rehabilitación Basada en la Comunidad de los países de las regiones de Asia Sudoriental y del Pacífico Occidental.

La Rehabilitación Basada en la Comunidad es una estrategia de trabajo que promueve la colaboración entre los dirigentes comunitarios, las personas con discapacidad, sus familias y otros ciudadanos involucrados, como los trabajadores comunitarios, para ofrecer igualdad de oportunidades a todas las personas con discapacidad que viven en la comunidad. Esta estrategia, que lleva ya funcionando en algunos países del mundo más de 25 años, promueve los derechos y la participación de las personas con discapacidad en todas las facetas de su vida (social, sanitaria, educación, trabajo...).

El congreso reunió a más de 600 personas, entre las que había representantes de diferentes estamentos gubernamentales, trabajadores comunitarios y miembros de diferentes organizaciones no gubernamentales, y sobre todo, con un papel muy importante en el congreso, diferentes asociaciones de personas con discapacidades. Los objetivos principales del congreso fueron abordar la RBC como estrategia para promover el desarrollo integral de las comunidades, el empoderamiento de las personas con discapacidad y la implementación de la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidades y el desarrollo de los Objetivos del Milenio a través de esta estrategia de la RBC.

Fontilles, como ONG que trabaja con enfermedades que provocan discapacidades, no puede perder de vista este nuevo concepto de rehabilitación, que va más allá de la mejora de las deficiencias físicas, y busca una completa participación de la persona en la sociedad en la que vive. Es por ello que, durante los días 21 y 22 de febrero participamos también en el "Taller sobre RBC y Lepra", donde más de 100 profesionales que trabajan con esta enfermedad estudiamos cuáles podrían ser los modos de proceder para poder conseguir una colaboración multi-sectorial orientada a incorporar a la estrategia de RBC al trabajo de personas afectadas de lepra con el fin de alcanzar el pleno desarrollo de la persona y con éste un importante avance en el desarrollo comunitario.

Acorde con esta nueva estrategia de trabajo, se han preparado diferentes manuales que servirán como guías de trabajo en el campo. La primera de ellas es la "Guía sobre Rehabilitación Basada en la Comunidad", que incluye como anexos diferentes situaciones especiales como son: la RBC en situaciones de crisis, la RBC y el Sida, la RBC y las enfermedades mentales y la RBC y la lepra.

Debido al estigma y a las discapacidades relacionadas con la lepra, las personas afectadas por esta enfermedad han visto reducidas sus oportunidades y han experimentado distintos tipos de exclusión social, siempre en el contexto de las enfermedades relacionadas con la pobreza y, puesto que la RBC, según su defini-

ción actual, es relevante para la rehabilitación de las personas afectadas por lepra, se comprobó la necesidad de un estudio más específico sobre RBC y lepra, por lo que la OMS junto con ILEP ha publicado la Guía Técnica sobre RBC y lepra, que ha sido traducida al español por personal de Fontilles. Con ella se pretende demostrar que las personas con lepra se pueden beneficiar ampliamente de programas de RBC, resaltar las características particulares de las personas afectadas por lepra para el personal que trabaja en RBC y que pueden no estar familiarizados con esta enfermedad y sus consecuencias y resaltar la opinión de los expertos en cuanto a la necesidad de integración de los servicios y programas de lepra en el desarrollo de los programas generales de RBC.

FONTILLES EN LA 67.ª REUNIÓN ANUAL DE LA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGÍA

6-10 marzo de 2009, San Francisco, CA, USA

Un año más la Academia Americana de Dermatología ha celebrado su reunión anual, esta vez en el Moscone Center de la ciudad californiana de San Francisco. Este evento reúne a más de 12.000 dermatólogos de todo el mundo y durante cinco días se tiene la posibilidad de asistir a diferentes sesiones y conferencias científicas, celebradas simultáneamente, así como a una amplia muestra de expositores de la industria farmacéutica.

Los temas tratados han sido muy variados pero este año se han incluido diferentes temas sobre enfermedades tropicales, enfermedades huérfanas, dermatología sobre la piel de color, patologías dermatológicas más frecuentes en el tercer mundo, etc.

Eventos como este, permiten contactos e intercambios personales con profesionales de otros países que trabajan en temas comunes.

Además, Fontilles ha estado presente con una pequeña presentación de su Centenario en uno de los simposios, con una gran aceptación por parte del público asistente al mismo.

I CURSO DE DERMATOLOGÍA GENERAL Y TROPICAL: ATENCIÓN ENFERMERA ESPECÍFICA EN EL CUIDADO DE LA PIEL

Durante las fechas del 9 al 15 de marzo, se celebró en el Sanatorio de Fontilles el "I Curso de Dermatología General y Tropical", organizado por el Colegio Oficial de Enfermería de Barcelona, por la Sociedad Catalana-Balear de Enfermería y por la Academia de Ciencias Médicas y de la Salud y dirigido a Diplomados Universitarios de Enfermería, especialmente aquellos que trabajan o que vayan a trabajar con personas susceptibles de presentar las patologías abordadas en el curso.

La actividad formativa, impartida por docentes de la Asociación Fontilles y personal colaborador, tuvo una duración de 65 horas lectivas, divididas en tres bloques: dermatología general, dermatología tropical y cuidados enfermeros en dermatología, profilaxis y educación para la salud.

El curso resultó de gran interés para los profesionales a los que iba dirigido puesto que desde el punto de vista sanitario, uno de los temas más desconocido por parte de los/as enfermeros/as es la dermatología, y, más concretamente la dermatología tropical, aspecto que hoy en día todavía se contempla poco en los planes formativos universitarios. Actualmente son muchos los profesionales que por tareas humanitarias se desplazan a otras zonas del planeta, donde se encuentran con una realidad dermatológica diferente y, en ocasiones poco conocida.

A esta primera edición acudieron un total de 23 alumnos, que tomaron parte con gran interés y participación activa en cada una de las sesiones formativas.

Para conseguir la certificación final del curso, los alumnos deberán presentar de forma oral el trabajo en grupos que están preparando el próximo día 30 de Mayo en la sede del Colegio Oficial de Enfermería de Barcelona.



REUNIÓN ANUAL SOBRE LA ÚLCERA DE BURULI

Como en años anteriores, personal sanitario de la Asociación Fontilles se reúne con otras asociaciones y expertos interesados en el control de la úlcera de Buruli durante la reunión anual que la organización Mundial de la Salud organiza, en esta ocasión en Cotonou, Benin, uno de los países más afectados por esta enfermedad, durante los días del 30 de marzo al 3 de abril.

La úlcera de Buruli, enfermedad micobacteriana que afecta fundamentalmente a la piel, se ha registrado ya en 30 países de todo el mundo. En el centro-oeste africano, la zona más afectada, se registran casos en 12 países y actualmente se sospecha la posible existencia de la enfermedad en 10 países más.

La Asociación Fontilles colabora en proyectos de control de úlcera de Buruli desde el año 2002, en Sakassou, Costa de Marfil, apoyando el trabajo que realizan las Hermanas Carmelitas Misioneras y desde el año 2005 en Ghana, mediante el trabajo realizado por la ONG local *Health Foundation of Ghana*.

A pesar de que en los últimos 10 años ha habido un progreso significativo en el conocimiento sobre la úlcera de Buruli, todavía siguen existiendo importantes necesidades, sobre todo a la hora de conseguir mejoras en las herramientas para el diagnóstico de casos fácilmente utilizables en el terreno y para el desarrollo de protocolos de tratamiento, a ser posible de administración oral, ya que los antibióticos que se utiliza actualmente son de administración diaria intramuscular. Además, se sigue sin conocer el modo exacto de transmisión de la enfermedad, ni vacuna alguna para evitarla, por lo que el contagio sigue existiendo en las zonas más endémicas.

Durante la reunión sobre la enfermedad, se firmó la Declaración de Cotonou, cuya traducción se adjunta a continuación.

DECLARACIÓN DE COTONOU SOBRE LA ÚLCERA DE BURULI

BENIN, 30 marzo del 2009

Cada año, las enfermedades tropicales olvidadas matan, debilitan o incapacitan a millones de personas. Causan daño físico permanente, estigma social y reducción de la capacidad productiva. La úlcera de Buruli, una de esas enfermedades, provoca un inmenso sufrimiento y discapacidades, especialmente en los niños. El retraso escolar y la pérdida de la productividad son importantes entre la población afectada. La enfermedad ha sido registrada en 30 países. En la Región Africana, la úlcera de Buruli fue confirmada en 12 países y actualmente se sospecha la existencia de casos en otros 10 países más.

En los últimos 10 años ha habido un progreso significativo en el conocimiento sobre la úlcera de Buruli, así como un apoyo económico para la investigación, el control de la enfermedad y la mejora de los medios para el diagnóstico de casos y para el desarrollo de protocolos de tratamiento. Se han conseguido logros importantes en el diagnóstico, tratamiento, inmunología y epidemiología de

la úlcera de Buruli. A pesar de estos logros, muy poco se conoce sobre el modo exacto de transmisión de la enfermedad y no existen tests simples de diagnóstico que se puedan utilizar en el terreno.

El uso de los antibióticos ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad y ha contribuido a reducir a la mitad el uso de la cirugía. Sin embargo, se siguen necesitando esfuerzos para desarrollar herramientas sencillas de diagnóstico para utilizar en el terreno así como métodos para la prevención de las discapacidades. La Iniciativa Global contra la úlcera de Buruli ha adoptado la estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Esta estrategia se basa en la detección precoz de la enfermedad y en el uso de antibióticos ante el primer signo de ésta mediante la mejora del acceso a la detección y el control de casos en los niveles más periféricos de los sistemas de salud.

Nosotros, Jefes de Estado de los países afectados por úlcera de Buruli, Consideramos:

- Las disposiciones de la Declaración de Ouagadougou en 2008 sobre la Atención Primaria de Salud y los Sistemas de Salud en África.
- La Resolución WHA57.1 de la Asamblea Mundial de la Salud de 2004 sobre la Vigilancia y Control de la Enfermedad provocada por *Mycobacterium ulcerans* (úlcera de Buruli).
- La Declaración de Yamoussoukro, Costa de Marfil, de 1988, sobre el control de la úlcera de Buruli.

Expresamos nuestra preocupación sobre:

- La actual magnitud de las enfermedades tropicales olvidadas, incluyendo la úlcera de Buruli.
- La difícil situación de las personas afectadas, quienes al ser pobres carecen de los medios necesarios para permitirse costear el tratamiento.
- La pesada carga que supone la enfermedad de la úlcera de Buruli, fundamentalmente entre niños y mujeres.

Apreciamos los logros conseguidos con el uso del tratamiento antibiótico para el control de la úlcera de Buruli, lo cual tiene un impacto positivo en la duración y coste del tratamiento además de haber aumentado las expectativas de curación.

Reconocemos las importantes contribuciones que los gobiernos de los países afectados, las instituciones investigadoras, las ONGs, las fundaciones y otros donantes han realizado para alcanzar tal progreso.

Reafirmamos nuestra determinación para tomar todas las medidas necesarias para aliviar el sufrimiento causado por la úlcera de Buruli y contribuir en la mejora del conocimiento sobre esta enfermedad.

Nos comprometemos a tomar las medidas necesarias para una completa puesta en marcha de la Estrategia recomendada por la OMS para el control de la úlcera de Buruli:

- I) Valorar la magnitud actual de la úlcera de Buruli en estos países.
- II) Fortalecer la capacidad de los laboratorios nacionales para la confirmación de casos siguiendo las recomendaciones de la OMS.
- III) Intensificar, a todos los niveles, la educación sobre la úlcera de Buruli, especialmente en las comunidades más afectadas con ánimo de promover la detección precoz de casos.
- IV) Asegurar que los casos sean detectados en estadios precoces de la enfermedad con el fin de reducir la frecuencia de discapacidades.
- V) Proporcionar a las personas afectadas de úlcera de Buruli acceso a tratamiento antibiótico, a cirugía y a servicios de rehabilitación de manera gratuita o a un coste reducido.
- VI) Mejorar el mapeo y la vigilancia de la úlcera de Buruli en los países afectados y promover el intercambio de información entre los países.
- VII) Apoyar, a través de la cooperación internacional, la investigación sobre la epidemiología, los determinantes sociales y económicos y su impacto, la prevención, el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y la simplificación del tratamiento con fármacos de administración oral.
- VIII) Movilizar recursos adicionales para el control de la úlcera de Buruli.
- IX) Promover la rehabilitación social y económica de las personas afectadas por la enfermedad.
- X) Fortalecer los Sistemas de Salud Primaria en las áreas afectadas con el fin de mejorar la integración y la puesta en marcha de actividades de control y prevención.

Invitamos a todos los cuerpos del sistema de las Naciones Unidas, agencias corporativas bilaterales y multilaterales, bancos de desarrollo, organizaciones no gubernamentales, fundaciones e instituciones investigadoras a cooperar con los países afectados con el fin de que el control de la úlcera de Buruli no sólo sea efectivo sino también accesible para todas las personas que lo necesiten.

Expresamos nuestro agradecimiento:

- a) al Gobierno y a la población de Benin, a la Organización mundial de la Salud y a la Iniciativa Global contra la úlcera de Buruli por haber organizado esta reunión de alto nivel.
- b) a todos los socios que colaboran en el área de control de la úlcera de Buruli a nivel global en general, y en África en particular.

Cotonou, 30 de marzo del 2009



Orden Militar y Hospitalaria de San Lázaro de Jerusalén.
Gran Priorato de España



V CONVOCATORIA DE BECAS PARA LA FORMACIÓN DE ESPECIALISTAS EN EL DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA LEpra

Se convocan Becas para la formación de especialistas en el diagnóstico y tratamiento de la lepra, por el Gran Priorato de España de la Orden Militar y Hospitalaria de San Lázaro de Jerusalén (en adelante, el GPE).

Estas Becas están dirigidas a licenciados y doctores en medicina, así como a titulados universitarios en enfermería, que deseen iniciarse o perfeccionar sus conocimientos sobre el diagnóstico y tratamiento de la lepra, para aplicarlos en su país de residencia. La formación se realizará en el Sanatorio San Francisco de Borja-Fontilles (en adelante, Fontilles) e instituciones colaboradoras de Fontilles.

BASES

I. REQUISITOS DE LOS SOLICITANTES

Los aspirantes a estas Becas han de cumplir los siguientes requisitos:

1. Los aspirantes deberán residir en algún país de Hispanoamérica, Asia o África, donde existan focos de lepra.
2. Los interesados deberán acreditar, en el caso de proceder de un país de habla no española o portuguesa, de un nivel suficiente de comprensión y expresión oral y escrita en uno de los dos idiomas.
3. Hallarse en posesión de la titulación exigible como titulados universitarios.

II. DOTACIONES

1. La dotación de las Becas para esta V Convocatoria será de 5.000 euros por becario, por todos los conceptos, desglosada como sigue.
2. Beca de 3.000 € abonada mediante dos pagos mensuales anticipados de 1.500 €, cada uno, durante el período lectivo. Esta dotación está destinada a cubrir los gastos de alojamiento y manutención de los becarios durante su estancia en España con motivo de la beca⁽¹⁾.
3. Bolsa de viaje (billetes de avión de un máximo de 2.000 euros, previa presentación de los documentos que justifiquen los gastos de viaje, de ida y vuelta, desde su país de origen al Sanatorio de Fontilles y viceversa. En el caso de que estos gastos no agotasen la bolsa de viaje establecida, se podrá optar a una ayuda de viaje complementaria para los desplazamien-

tos programados por el Sanatorio de Fontilles con motivo de esta beca, hasta agotar la citada suma de 2.000 euros.

4. Al margen de esta dotación, el Gran Priorato de España tiene previsto conceder una dotación económica adicional a Fontilles por importe de 3.000 euros por cada uno de las becas concedidas.

III. FORMALIZACIÓN DE LAS SOLICITUDES

1. Las solicitudes se formularán en un impreso que será facilitado por la Cancillería del GPE (cancillergpe@hotmail.com) o descargado de la página web de la Fundación San Lázaro (www.fundacionsanlazaroes). De forma provisional, se podrán adelantar mediante fax o correo electrónico, pero todo quedará supeditado a la recepción de toda la documentación por correo ordinario.
2. El impreso de solicitud deberá ir acompañado de los siguientes documentos:
 - a) Certificación académica personal completa y acreditativa de la titulación exigida, en original o fotocopia debidamente compulsada.
 - b) *Curriculum vitae* del solicitante, con indicación precisa de direcciones, teléfonos, fax y/o e-mail de contacto.
 - c) Escrito explicativo de las motivaciones de la solicitud de la beca y de la aplicación posterior de los conocimientos adquiridos.

IV. PRESENTACIÓN DE LAS SOLICITUDES

1. Las solicitudes irán dirigidas por correo ordinario a:
Cancillería del Gran Priorato de España de la Orden Militar y Hospitalaria de San Lázaro de Jerusalén.
C/ Biosca 15, local. 28043 Madrid
Tel. y Fax 91 82 56 45
(cancillergpe@hotmail.com)
2. Las solicitudes deberán tener entrada en la Cancillería del GPE no más tarde del sábado 15 de junio de 2.009.
3. La no presentación de la documentación en tiempo y forma invalidará la solicitud.

V. SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS

1. El GPE designará una Comisión para realizar la selección de los candidatos.
2. En la selección se tendrán en cuenta, además del cumplimiento de los requisitos administrativos señalados, todos los méritos académicos y científicos que el interesado pueda aportar, así como el interés, oportunidad y el carácter formativo del plan propuesto.

El plazo de selección terminará el 30 de junio de 2.009. A su término, el GPE se pondrá en contacto con los beneficiarios.

3. El GPE podrá elegir libremente el número de becarios. Esta convocatoria podrá quedar desierta.
4. Las decisiones del GPE serán inapelables.

VI. ACTUACIÓN DEL GPE

1. Terminado el plazo de recepción de solicitudes, el GPE estudiará todas las candidaturas y establecerá una lista corta de seleccionados potenciales adjudicatarios de las Becas San Lázaro, pudiendo quedar desierta la convocatoria.
2. Una vez finalizado el proceso de selección, el GPE remitirá a la mayor brevedad posible el resultado de su preselección al Sanatorio San Francisco de Borja-Fontilles (en adelante, Fontilles) que analizará la misma y dará su opinión al respecto de los candidatos. El GPE y Fontilles seleccionarán los candidatos finales y los suplentes.
3. El GPE remitirá a los interesados la notificación correspondiente y el impreso de adjudicación (anexo), así como instrucciones para que los becarios establezcan contacto lo antes posible con Fontilles. El resultado podrá ser publicado en prensa nacional española, en la página web de la Orden y en la de la Fundación San Lázaro.
4. Recibida la aceptación, por parte de los candidatos de la beca, y los impresos de adjudicación (anexo) debidamente cumplimentados, el GPE realizará las actuaciones precisas, una vez se encuentren en España, para que sea abonado a los becarios los importes correspondientes a su bolsa de viaje, previa justificación de los gastos incurridos para sus billetes de ida y vuelta, y la primera mensualidad de la beca.
5. El abono de las becas se efectuará mediante transferencia bancaria cursada a la cuenta y entidad abierta por el interesado en un banco español, en España, y que deberá ser facilitada por el interesado en el impreso de adjudicación (anexo). La bolsa de viaje se hará efectiva, así mismo, por transferencia bancaria a la cuenta del interesado.

VII. ACTUACIÓN DE FONTILLES

1. Fontilles recibirá la relación final de beneficiarios que hayan aceptado la beca, con los datos personales y de localización de cada uno de ellos.
2. Por su parte, Fontilles facilitará a los becarios la información que considere pertinente en cuanto a su incorporación al programa (recepción, alojamiento, régimen de comidas, horarios..), pudiendo adelantar el programa de formación a seguir.

VIII. ACTUACIÓN DE LOS BECARIOS

1. Los becarios adjudicatarios recibirán la notificación correspondiente a la adjudicación de la beca, junto con el impreso de adjudicación.
2. El impreso de adjudicación deberá ser cumplimentado por los becarios en todos sus apartados, en especial los referentes a los datos fiscales y bancarios de los interesados. Los interesados remitirán por correo ordinario (siendo aconsejable su adelanto por correo electrónico o fax al GPE) el impreso de adjudicación. El cumplimiento de este extremo es condición inexcusable para que el becario pueda percibir el importe de la beca.
3. Los becarios deberán ponerse en contacto con Fontilles para recibir instrucciones acerca de su incorporación al programa, y facilitar a dicha Institución la información que les pueda ser requerida.
4. Los costes de alojamiento y manutención, durante todo el periodo de la beca correrán a cargo de los becarios.

IX. PERÍODO Y CONDICIONES DE DISFRUTE DE LAS BECAS

1. El período de disfrute de la Beca es el de duración del curso a seguir. El proceso de formación se iniciará el 28 de septiembre de 2.009 y finalizará el 4 de diciembre de 2.009, el becario deberá presentarse con, al menos dos días de antelación para resolver los temas administrativos, de comidas y de alojamiento.
2. Las aportaciones económicas se realizará en dos pagos y se abonarán mediante transferencia bancaria a la cuenta abierta en España, en entidad bancaria residente.
3. El primer pago se hará efectivo a la semana del inicio de la incorporación del becario a su puesto en Fontilles, el segundo pago, al mes siguiente.
4. El disfrute de estas Becas no es incompatible con cualquier otra beca, sueldo o salario que implique vinculación contractual o estatutaria del interesado.

X. OBLIGACIONES DE LOS BECARIOS

1. El becario ha de cumplir el plan de formación elaborado por Fontilles. Cualquier cambio o interrupción temporal de su formación, habrá de ser puesto en conocimiento de Fontilles y de la Cancillería.
2. El becario podrá abandonar de forma voluntaria la realización del curso, lo que lleva implícito la renuncia a la Beca.
3. Al finalizar el período de formación, en el plazo máximo de 6 meses, el becario facilitará al GPE un trabajo sobre la lepra, que será evaluado a fin de determinar si procede su publicación en beneficio de los fines sociales del Sanatorio San Francisco de Borja-Fontilles y de la Orden de San Lázaro en España.

4. En caso de un comportamiento inadecuado del becario, observado y denunciado durante la estancia en Fontilles, el GPE podrá decidir la suspensión definitiva de la prestación, En los casos contemplados en los puntos VIII-2 y VIII-3, el GPE podrá decidir si el becario debe restituir el importe total o parcial de la Beca que haya podido disfrutar hasta el momento de su renuncia.
5. El becario se compromete, una vez acabado el periodo de formación, a retornar a su país de residencia, para aplicar allí las enseñanzas recibidas en el diagnóstico prevención y cura de la lepra.
6. La aceptación de la beca por el becario implica la aceptación de estas bases.

XI. EXPEDICIÓN DE ACREDITACIONES TRAS LA FINALIZACIÓN Y SUPERACIÓN DEL PERÍODO DE FORMACIÓN

Tras la finalización y superación del período de formación, la Cancillería extenderá la documentación (certificado, diploma) pertinente a favor del interesado, en la que se reflejará la formación recibida durante el período de formación.

⁽¹⁾ El Sanatorio San Francisco de Borja de Fontilles ha informado que el coste de la pensión completa por persona y día (alojamiento más manutención) ha sido fijado para el período de la beca, en 30€ diarios.

REUNIÓN CIENTÍFICA DEL GRUPO ESPAÑOL DE MICOBACTERIOLOGÍA

12-13 de marzo de 2009, Valencia, España

El Grupo Español de Micobacteriología (GEM) celebró en Valencia su reunión científica anual. Bajo la dirección del Presidente del GEM, el Dr. Manuel Casal Román y del Presidente de la Reunión, el Dr. Rafael Borrás Salvador, se expusieron tanto en conferencias, mesas redondas y sesiones de presentación de Pósters, las principales novedades relacionadas con el mundo de las micobacterias. Como en ediciones anteriores, el *M. tuberculosis* fue el principal protagonista. Destaca sobre todo las nuevas metodologías para detectar resistencias y la preocupación de las formas multi-resistentes y las denominadas XDR, muy multi-resistentes.

La conferencia de clausura titulada "La lepra en el Mundo" fue presentada por los Dres. Gómez Echevarría y Pedro Torres, del Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles.

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2009

Edición Médicos

46º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Del 23 al 27 de noviembre de 2009
Sanatorio San Francisco de Borja,
Fontilles, 03791 Vall de Laguar, Alicante
Tel. 00 34 96 558 33 50
Fax: 00 34 96 558 33 76
E-mail: rosana@fontilles.org



Edición Personal Sanitario

52º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Del 28 de septiembre al 2 de octubre de 2009
Sanatorio San Francisco de Borja,
Fontilles, 03791 Vall de Laguar, Alicante
Tel. 00 34 96 558 33 50
Fax: 00 34 96 558 33 76
E-mail: rosana@fontilles.org



GUÍA TÉCNICA DE REHABILITACIÓN COMUNITARIA Y LEPRO OMS/ILEP

Próximamente estará disponible la versión impresa en castellano de:

Guía técnica de rehabilitación comunitaria y lepra: afrontando las necesidades de las personas afectadas de lepra y promocionando su calidad de vida

en la que colaboran conjuntamente OMS e ILEP y que ha sido traducida por personal de Fontilles.



OMS/ILEP

Guía técnica de rehabilitación
comunitaria y lepra:

*Afrontando las necesidades de rehabilitación de
las personas afectadas de lepra y promocionando
su calidad de vida*

FORMACIÓN CONTINUADA

LEPRORREACCIONES

José Ramón Gómez Echevarría*

INTRODUCCION

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica de larga evolución que puede presentar episodios sintomáticos agudos, en ocasiones muy severos, que obligan a buscar atención médica y que se conocen con el nombre de leproreacciones.

Las leproreacciones son reacciones inflamatorias locales o diseminadas causadas por el sistema inmunológico ante la presencia de antígenos de BAAR que pueden estar vivos o no. Son cuadros agudos que interrumpen la evolución crónica de la lepra. Son la causa principal de lesión nerviosa y discapacidad.

Pueden ocurrir antes, durante y después del tratamiento. Estas leproreacciones se producen por alteraciones del sistema inmune del paciente, dependiendo que este desequilibrio se manifieste en la inmunidad mediada por células o en la inmunidad humoral, observaremos reacciones de diferente tipo:

- Reacciones de tipo I, debidas a modificaciones en la inmunidad mediada por células.
- Reacciones de tipo II, debidas a modificaciones en la inmunidad humoral y formación de inmunocomplejos circulantes.

Su aparición es favorecida principalmente por la medicación específica que destruye el material bacilar con sus consecuencias, infecciones intercurrentes, vacunas, transfusiones sanguíneas, ansiedad, estrés, cirugías, factores fisiológicos (menstruación, gestación o parto, pubertad) inmunosupresores, enfermedades concomitantes, etc.

Tal como decíamos antes, las leproreacciones se clasifican en dos grandes grupos:

- Reacción Dimorfa o tipo I de Ridley y Jopling o Reacción Reversa - grado.
- Reacción lepromatosa o tipo II de Ridley y Jopling o Eritema nodoso leproso.

**Director Médico Lepra Sanatorio Fontilles*

Las reacciones de tipo I se dan en las formas dimorfas y se deben por lo general a un aumento transitorio de la inmunidad mediada por células (*upgrading reaction*) produciendo fenómenos de hipersensibilidad que se manifiestan a nivel cutáneo y neural pudiendo dejar secuelas irreversibles. Existe una mejora de la inmunidad con un empeoramiento de la clínica. Son casos dimorfos que evolucionan hacia el polo tuberculoide por mejoría de la inmunocompetencia pero con empeoramiento de la clínica. La bacteriología tiende a mejorar presentando un índice bacteriológico más bajo. Es más frecuente en los BT y BB.

Mucho menos frecuentemente se deben a una disminución de la inmunidad celular (*down grading reaction*) con evolución hacia el polo lepromatoso por deterioro de la inmunocompetencia, la bacteriología tiende a empeorar presentando un índice bacteriológico más alto. Es más frecuente en los BB y en los BL. Desde el punto de vista clínico presentan las mismas manifestaciones. Se corresponde con la de tipo IV de Gell y Coombs.

Las reacciones de tipo II se dan en las formas lepromatosas y borderline lepromatosas, se deben a la liberación de gran cantidad de antígenos por parte de las micobacterias coincidiendo con su destrucción, su combinación con anticuerpos y formación de inmunocomplejos que se depositan en los vasos desencadenando una vasculitis necrotizante en la piel, nervios, cámara anterior del ojo, testículo... Es frecuente en casos LL y más raro en BL y BB, aparece generalmente en casos de lepra con un índice bacteriológico mayor de 4 +. Como factores desencadenantes podemos describir el estrés físico y psicológico, inmunizaciones, infecciones, embarazo, poliquimioterapia.

En la escala de Gell y Coombs está incluida dentro de las reacciones de tipo III.

CLÍNICA

REACCIÓN TIPO I

- En las reacciones severas puede aparecer malestar general, febrícula, astenia y anorexia.
- Dermatológicamente se manifiesta por exacerbación de las lesiones cutáneas preexistentes, más eritematosas, edematosas, suculentas, sobreelevadas, de aspecto erisipeloides, pueden ser dolorosas y calientes, pudiendo llegar a ulcerarse (Fig. A).



Fig. A

En ocasiones aparecen nuevas lesiones similares a las existentes. Con tratamiento adecuado, la evolución es favorable, volviéndose escamosas y perdiendo su relieve, las lesiones se aplanan dejando máculas de color café con halo hipocrómico que luego se tornan atróficas.

- Las lesiones cutáneas se asocian a edemas de miembros superiores, inferiores y a veces cara (Fig. B).

- La afectación neurológica marca la gravedad de las leproreacciones; se manifiestan por hipertrofias en los nervios habitualmente dañados por la enfermedad, neuritis, pérdida de sensibilidad en los territorios correspondientes y alteraciones motoras que pueden determinar el pronóstico de esta enfermedad. Es de excepcional importancia el control de esta afectación neurológica (Fig. C).



Fig. C



Fig. B

Reacción Tipo II



Figs. D, E y F

- Afectación del estado general, astenia, cefalea, dolores musculares, anorexia, vómitos, toda esta clínica va aumentando hasta que aparece la fiebre que suele llegar a ser alta. Es muy característica su forma de agujas con remisiones matutinas y aumento por la noche, que en las grandes reacciones llega a 39-41 grados.
- Dermatológicamente, la lesión más frecuente es el eritema nodoso leproso, son lesiones agudas, calientes, dolorosas, eritematosas, generalmente muy numerosas, localizadas en superficies extensoras de miembros inferiores y superiores, cara... que no se suelen ulcerar y que en su regresión adquieren coloraciones parduzcas (Figs.D, E y F).

En ocasiones aparecen lesiones tipo eritema polimorfo, en forma de manchas o placas con

ampolla central, con bordes inflamados muy bien definidos. Se localizan en la cara, cuello, brazos, antebrazos y muslos preferentemente.

Extraordinariamente estas leproreacciones tipo II se manifiestan por lesiones tipo eritema necrotizante, lesiones muy inflamatorias, ulcerativas, que también son conocidas como fenómeno de Lucio. Las lesiones preexistentes pueden reactivarse, sobretodo los lepromas.



Fig. G

- Neurológicamente, estas leproreacciones pueden empeorar de forma aguda el daño neural, en los nervios comúnmente afectados, apareciendo neuralgias, hipertrofias, pérdida de sensibilidad y alteraciones motoras (Fig. G).
- Aparecen también algias osteoarticulares, adenopatías, a nivel oftalmológico iridociclitis que se manifiestan en estos momentos por dolor y fotofobia, en ocasiones se afecta el testículo dando lugar a orquiepididimitis y manifestaciones viscerales que se recogen en las analíticas realizadas, aumento de bilirrubina y transaminasas, proteinuria, hematuria que junto al aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis e hipergammaglobulinemia son características.

El número e intensidad de leproreacciones es muy variable en los diferentes pacientes.

Causas de eritema nodoso

| | |
|---------------------------------|---|
| <i>Infecciones bacterianas:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Estreptococo.• Tuberculosis.• Yersiniosis.• Salmonelosis.• Shigelosis.• Brucelosis.• Psitacosis.• Infecciones por campylobacter.• Infecciones por micoplasma. |
| <i>Infecciones fúngicas:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Coccidiomicosis.• Blastomicosis.• Histoplasmosis.• Esporotricosis.• Dermatofitosis. |
| <i>Infecciones víricas:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Mononucleosis infecciosa.• Hepatitis B.• ORF.• Herpes simple. |
| <i>Otras:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Amebiasis.• Giardiasis.• Ascariasis. |
| <i>Fármacos:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Sulfonamidas.• Bromuros.• Yoduros.• Contraceptivos orales.• Minociclina.• Sales de oro.• Salicilatos. |
| <i>Enfermedades malignas:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Linfoma de Hodgkin.• Linfoma no de Hodgkin.• Leucemia.• Carcinoma de células renales. |
| <i>Otras:</i> | <ul style="list-style-type: none">• Sarcoidosis.• Enfermedad inflamatoria intestinal.• Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.• Enfermedad de Behçet. |

Clínica y Diagnóstico

Saptoka BR, Neupane KD, Maharjan RK. Lepra multibacilar de lesión única, un enigma para el tratamiento: informe de un caso. [*Single lesion multibacillary leprosy, a treatment enigma: a case report*]. J Med Case Reports [en línea] 2009; 3: 8. [Citado el 14 de abril de 2009]. Disponible en Internet: <<http://www.jmedicalcasereports.com/jmedicalcasereports/article/view/6104>>.

Resumen:

Introducción: La lepra presenta un amplio espectro de tipos que varían desde el extremo lepromatoso al tuberculoide, con formas inmunológicamente inestables tipo borderline que dependen del estatus inmunológico del paciente. El sistema clínico de clasificación para el tratamiento incluye el número de lesiones cutáneas y nervios compatibles como base para clasificar a los pacientes en multibacilares y paucibacilares.

Presentación del caso: Un varón de 20 años procedente de una zona de moderada endemia de la región de Terai en Nepal se le diagnosticó una lesión anestésica única grande, hipopigmentada y bien definida sobre el muslo, que se extendía hasta la rodilla y con dos años de evolución. No se detectaba más compromiso neural. El diagnóstico clínico fue de lepra tuberculoide y el test inmunocromatográfico para los anticuerpos anti-glicolípidos fenólicos-I resultó positivo. Se aconsejó la administración de 6 meses de tratamiento paucibacilar. Sin embargo, se clasificó al paciente como multibacilar en base a una baciloscopia positiva y a la semana se administró tratamiento MDT multibacilar para 24 meses. El examen bacteriológico de la muestra de la lesión presentó un IB 4+ mientras que el procedente de zonas de rutina resultó negativo. El examen histopatológico de la lesión confirmó un IB 2+ y el diagnóstico fue de tuberculoide borderline. Los hallazgos bacteriológicos, histológicos e inmunológicos de este paciente fueron de lepra borderline tuberculoide, pero debería haber sido tratado con MDT para multibacilares desde el principio. A los 5 meses de haber iniciado el tratamiento presentó una reacción de tipo 1 o reversión con afectación neural y engrosamiento del nervio ciático poplíteo externo. Se trató la leproreacción con corticosteroides orales mientras se seguía administrando la multiterapia.

Conclusión: Este caso pone de relieve la importancia de la baciloscopia y biopsia como rutina en todos los nuevos casos para facilitar la diferenciación de lepra multibacilar de la paucibacilar para un correcto tratamiento. Para indicar que hay factores todavía no determinados que desempeñan un papel significativo en la respuesta inicial del huésped al *M. leprae*, que sigue siendo un desafío para esta enfermedad.

Epidemiología y Prevención

Shen J, Wang Y, Zhou M, Li W. Evaluación del significado de un estudio sobre convivientes en la detección de casos de lepra en una situación de poca endemia en China. [*Analysis on value of household contact survey in case detection of leprosy at a low endemic situation in China*] Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea] 2009; 75(2): 152-6. [Citado el 26 de marzo de 2009]. Disponible en Internet: <<<http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2009;volume=75;issue=2;spage=152;epage=156;aulast=Shen>>>.

Resumen:

Antecedentes: China es actualmente un país de poca endémico para la lepra; en este trabajo se valora el estudio de convivientes para detectar casos de lepra. *Objetivos:* Evaluar el significado de un estudio a nivel de convivientes en la detección de casos de lepra en situación de poca endemia. *Métodos:* se diseñó un cuestionario en formato retrospectivo para analizar el valor de los convivientes en la detección de nuevos casos en el Suroeste y Este de China. *Resultados:* Se obtuvo un total de 2135 pacientes índice de lepra entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2005, en seis provincias de China. El número de pacientes índice fue del 22.0% y 14.1% de pacientes nuevos diagnosticados en el Suroeste y Este de China, respectivamente. El estudio de convivientes (36.1%) y la clínica dermatológica (62.0%) resultaron ser los primeros en la detección de casos en el Suroeste y Este de China, respectivamente. A los cinco años de la detección de pacientes primarios de lepra se detectaron 24.8% y 16.1% se habían detectado el 24.8% y el 16.1% de los pacientes índice en el Suroeste y Este de China, respectivamente. *Conclusión:* Los autores concluyeron que en el momento presente con una situación poco endémica, el estudio de convivientes todavía es útil para detectar casos en China.

Estudios Experimentales

Lahiri R, Krahenbuhl JL. El papel de amebas patógenas ambientales en la transmisión de la lepra: evidencia. [*The role of free-living pathogenic amoeba in the transmission of leprosy: a proof of principle*]. Lepr Rev 2008; 79(4): 401-409.

Resumen:

Objetivos: Todavía no se conoce el mecanismo de transmisión de la lepra, aunque el contacto prolongado vía piel y/o infección vía mucosa nasal son las más probables. Resulta problemática cualquier hipótesis sobre la transmisión por las dificultades que presenta el *M. leprae* de estudiar el exterior del huésped y su

requerimiento para sobrevivir, aunque sea de forma temporal en el medio ambiente, tierra o agua. Se llevaron a cabo experimentos para evaluar la hipótesis de que las amebas patógenas medioambientales pueden servir como células huésped para *M. leprae*, protegiendo de las condiciones adversas medio ambientales.

Diseño: En este estudio hemos empleado cultivos de *Acanthamoeba castellanii*, un patógeno que habita la tierra para determinar si estos protozoos pueden digerir *M. leprae* y si el bacilo permanece viable intracelularmente.

Resultados: Más del 90% de las amebas cultivadas ingieren *M. leprae* a una razón de 20:1 de índice de infección y las amebas infectadas permanecen viables y se multiplican normalmente. Los *M. leprae* ingeridos no fueron degradados y permanecieron viables al menos 72 horas evaluados por su actividad metabólica (radioespirometría) e integridad de la pared celular (viabilidad). El *M. leprae* aislado de las amebas infectadas se multiplicaba en la misma proporción que los bacilos obtenidos de las almohadillas plantares de ratones nu/nu.

Conclusiones: Estos hallazgos proporcionan evidencias de que las amebas patógenas ambientales son capaces de ingerir e incrementar la viabilidad del *M. leprae* expulsado al medioambiente. Se están efectuando estudios para determinar si *A. castellanii*-infectado con *M. leprae* y otras amebas patógenas pueden desempeñar un papel en el transplante del bacilo a través de las heridas o mucosa nasal.

General e Historia

King K, Browning JC, Metro DW, Prestigiacomo J, Scollard D, Schutze GE, Stryjewska B, Schwarzwald H. La lepra y la adopción internacional: información de un caso y revisión de los problemas diagnósticos y de tratamiento. [*Leprosy and international adoption: a case report and review of diagnostic and treatment dilemmas*]. *Pediatr Infect Dis J*. [en línea] 2009; 28(4): 322-5. [Citado el 8 de abril de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19238115?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum>.

Resumen:

La enfermedad de Hansen, conocida como lepra, es poco frecuente en los Estados Unidos y presenta desafíos en cuanto al diagnóstico y tratamiento. Se adaptó a una niña de 10 años de Etiopía con un historial de "lepra multibacilar" y multiterapia durante 12 meses. A los 3 meses de haber llegado a los Estados Unidos y 4 meses después de haber finalizado el tratamiento, presentó pápulas nuevas y placas sobre la zona izquierda de la nariz y oreja. Presentamos aquí su caso y revisamos distintas opciones de tratamientos actuales en lepra infantil y el control de las reacciones inmunológicas.

Molecular y Genética

Velarde-Félix JS, Cázarez-Salazar SG, Castro-Velázquez R, Rendón-Maldonado JG, Rangel-Villalobos H. Relación del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D con la lepra lepromatosa en población mexicana. *Salud Pública Méx* [en línea] 2009; 51:59-61. [Citado el 1 de abril de 2009]. Disponible en Internet: <<http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en>>.

Resumen:

Objetivo. Determinar la relación del polimorfismo *TaqI* del gen del receptor de la vitamina D (RVD) con la lepra lepromatosa (LL) en individuos originarios de Sinaloa, México.

Material y métodos. Se amplificó un fragmento de 740 pb del gen RVD en muestras de ADN de 71 pacientes con LL y 144 controles en el Hospital General de Culiacán durante el periodo 2004-2007. El polimorfismo se identificó mediante la endonucleasa *TaqI*.

Resultados. Se observó un aumento de relevancia estadística del genotipo TT en pacientes con LL en comparación con los controles ($p= 0.040$; $RM= 1.82$).

Conclusión. Se demuestra un nexo entre el genotipo TT y la susceptibilidad a la LL.

Rehabilitación

Van Veen NHJ, McNamee P, Richardus JH, Cairns W, Smith S. Coste-efectividad de las intervenciones para prevenir discapacidades en la lepra: una revisión sistemática. [*Cost-effectiveness of interventions to prevent disability in leprosy: a systematic review*]. *PLoS ONE* [en línea] 2009; 4(2): e4548. [Citado el 15 de abril de 2009]. Disponible en Internet: <<http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004548>>.

Resumen:

Antecedentes: La prevención de discapacidades (POD) es uno de los objetivos clave de los programas de lepra. Recientemente, su cobertura y accesibilidad han sido identificadas como temas prioritarios en POD. Evaluar el coste-efectividad de las intervenciones POD es muy importante para comprender las barreras y las oportunidades para conseguir una cobertura y accesibilidad universal con recursos limitados. El objetivo de este estudio era revisar sistemáticamente la calidad de la evi-

dencia actual sobre coste-efectividad y debatir sus aplicaciones para investigaciones futuras y las estrategias para prevenir discapacidades en lepra y otros trastornos.

Metodología: Se revisaron las bases de datos electrónicas (NHS, EED, MEDLINE, EMBASE y LILACS) y bases de datos de ensayos clínicos actuales (www.controlled-trials.com/mrct/ y www.who.int/trialsearch). Se comprobaron listas de referencias y se contactó con expertos para otros estudios relevantes. Se incluyeron estudios que informaron sobre las medidas tanto de coste como de efectividad de dos o más intervenciones alternativas para prevenir discapacidades en lepra. Se evaluó la calidad de los estudios identificados mediante listas estándar para valoración crítica de las evaluaciones económicas de los programas sanitarios. Se hallaron 66 citaciones para estudios relevantes y 3 coincidían con nuestro criterio. Dos eran estudios aleatorios controlados (calzado, control de neuritis) y uno un estudio basado en un modelo genérico (coste por DALY). Generalmente, eran estudios poco numerosos que informaron de todos los costes relevantes pero de manera inadecuada, estimaciones poco definidas y los temas más preocupantes se basaban en fuentes de datos limitadas. No se halló información sobre coste-efectividad del auto-cuidado que es una estrategia clave en la POD.

Conclusión: Son muy escasas las evidencias para la evaluación coste-efectividad de las intervenciones POD. Se necesita una investigación de elevada calidad para identificar las intervenciones POD que ofrecen valor donde los recursos son muy escasos y desarrollar estrategias con calidad que esté disponible, accesible y sostenible y servicios de calidad POD para lepra. Los hallazgos son relevantes para otros trastornos crónicos discapacitantes, como la filarisis linfática, úlcera de Buruli y diabetes en países en desarrollo.

Tratamientos

Jacobson RR, Gatt P. ¿Se puede erradicar la lepra con quimioprofilaxis? Evaluación del Proyecto de Erradicación de la Lepra de Malta. [*Can leprosy be eradicated with chemotherapy? An evaluation of the Malta Leprosy Eradication Project*]. *Lepr Rev* 2008; 79(4): 410-415.

Resumen:

El Proyecto de Erradicación de la Lepra de Malta (MLEP) fue propuesto en 1971 por Freerksen con el objetivo de erradicar la lepra en Malta. El proyecto supuso volver a tratar todos los casos conocidos en Malta desde 1972 y los nuevos detectados desde entonces con una pauta de Isoprodian (dapsona, protionamida e isioniazida) y rifampicina durante distintos intervalos dependiendo de la gravedad de su enfermedad y su respuesta al tratamiento. En general, la respuesta a la terapia fue excelente con un índice de recidivas mínimo.

Durante los 30 años del proyecto la incidencia de la lepra disminuyó de manera constante, declive que ya se había iniciado dos décadas antes y Freerksen declaró la eliminación de la lepra en Malta el año 2001. Aunque como el período de incubación es muy largo, todavía es probable que se detecte algún caso. La enfermedad ha sido en principio eliminada y no hay pacientes actualmente en tratamiento.

El trabajo se llevó a cabo en la clínica para lepra Boffa Hospital, Floriana, Malta.

Kaimal S, Thappa DM. Recidivas en lepra. [*Relapse in leprosy*]. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea] 2009; 75(2): 126-35. [Citado el 14 de abril de 2009]. Disponible en Internet: <<http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2009;volume=75;issue=2;spage=126;epage=135;aulast=Kaimal>>.

Resumen:

La lepra es muy particular en cuanto a la naturaleza del agente causal (*Mycobacterium leprae*), la cronicidad de la enfermedad, su tratamiento prolongado y las definiciones de “curación” y “recidiva”. El principal sistema de evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos en lepra es el índice de recidivas. Hay una amplia variación en las estimaciones de índices de recidivas después de la administración de la MDT de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en distintas regiones. Los factores que predisponen a una recidiva incluyen la presencia de bacilos “persistentes”, monoterapia, terapia irregular/inadecuada, presencia de múltiples lesiones cutáneas/engrosamiento neural y negatividad de la lepromina. Los métodos convencionales para confirmar actividad o recidivas de un agente infeccioso (demostración y/o ultivo del agente etiológico) presenta una utilidad muy limitada en la lepra debido a la dificultad en demostrar bacilos en casos paucibacilares (PB) y falta de poder cultivar *in vitro* el bacilo. Los parámetros bacteriológicos son útiles para la lepra multibacilar (MB), mientras que en lepra PB el criterio de recidiva depende sobre todo de las características clínicas. Aunque no existen tests serológicos para la lepra más que en el campo de la investigación, si que se dispone de varios tests inmunológicos para controlar pacientes con quimioterapia, así como para confirmar los casos sospechosos de recidiva. Los principales diagnósticos diferenciales para las recidivas son: reacción de reversión, eritema nodoso leproso y reactivación/resistencia/reinfección. El criterio más fiable para un diagnóstico correcto de una recidiva incluye los criterios clínicos, bacteriológicos y terapéuticos. Otros adicionales que pueden utilizarse dependiendo del caso, son: histopatología y serología. Los casos recidivantes de la lepra deben identificarse y ser tratados con quimioterapia lo antes posible para prevenir más discapacidades y transmisión de la infección. Los factores que se deben considerar al elegir una posología adecuada son: tipo de lepra (PB O MB), tratamiento previo o fármaco-resistencia. Ocasionalmente, los clínicos tendrán que recurrir a los propios criterios para modificar o justificar el tratamiento OMS estándar de acuerdo a las características de cada paciente.

Kiran KU, Krishna Moorthy KV, Meher V, Rao PN. Recidiva en lepra como inflamación nodular de los nódulos linfáticos. [*Relapse of leprosy presenting as nodular lymph node swelling*]. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea] 2009; 75(2): 177-9. [Citado el 26 de marzo de 2009]. Disponible en Internet: <<<http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2009;volume=75;issue=2;spage=177;epage=179;aulast=Kiran;type=0>>>.

Resumen:

La linfadenopatía se asocia a la lepra lepromatosa y se ha observado como una característica de las leprorreacciones tipo 2. Sin embargo, el engrosamiento nodular de los nódulos linfáticos no es una característica de la recidiva. Presentamos en este trabajo un caso de recidiva bacteriológica en un paciente de lepra lepromatosa tratado 22 años antes hasta su negatividad bacteriológica con multiterapia OMS para multibacilares (MB). El paciente presentaba inflamación nodular cervical manifiesta con linfadenopatía generalizada, que fue diagnosticada como linfadenopatía tuberculosa. Después de las pertinentes investigaciones se diagnosticó de recidiva bacteriológica tardía de lepra lepromatosa con linfadenopatía prominente y ENL. El paciente inició tratamiento con MDT OMS MB (dapsona y clofazimina diaria y rifampicina al mes) y talidomida (200 mg/día). El dolor neural remitió a las 2 semanas de tratamiento. La inflamación nodular remitió a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento.

Otras enfermedades

Alves da Rocha L, Tauil PL. El dengue en niños: características clínicas y epidemiológicas de Manaus, Estado de Amazonas, 2006 y 2007. [*Dengue em criança: aspectos clínicos e epidemiológicos, Manaus, Estado do Amazonas, no período de 2006 e 2007*]. Soc Bras Med Trop 2009; 42(1): 18-22.

Resumen:

Este trabajo presenta los aspectos clínicos y epidemiológicos de los niños afectados de dengue en Manaus, AM, en 2006-2007. Había 482 casos y el objetivo del estudio era presentar los datos obtenidos. Los 482 casos de dengue se confirmaron mediante determinación del laboratorio; en 2006 el 46,9% eran niños menores de 15 años y en 2007 había 1538 casos (57,7%). Los datos se obtuvieron del Centro Nacional para Enfermedades Infecciosas de Manaus. Las variables analizadas fueron: edad, género, distrito donde habitaban, mes de inicio de síntomas, serotipo y formas clínicas de la enfermedad. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de niños menores de 15 años y en

la proporción de formas severas entre 2006 y 2007. Aunque la forma hemorrágica era 3 veces más frecuente que en 2007, el índice de mortalidad era menor. Los serotipos identificados fueron DEN-3 en 2006 y DEN-1, DEN-2 y DEN-3 en 2007. Durante el 2007 se informa mensualmente del número de casos.

Rajashree P, Krishnan G, Das SD. Afectación del fenotipo y función de las células dendríticas derivadas de monocitos en tuberculosis pulmonar. [*Impaired phenotype and function of monocyte derived dendritic cells in pulmonary tuberculosis*]. Tuberculosis 2009; 89(1): 77-83.

Resumen:

La tuberculosis pulmonar (PTB) se asocia frecuentemente con funciones inmunológicas alteradas. Los monocitos periféricos que se diferencian en células dendríticas después de la estimulación citocínica, desempeñan un papel fundamental para una correcta reactividad inmunológica. En este trabajo se investigan las características morfológicas, fenotípicas y funcionales de las células dendríticas derivadas de monocitos y generadas *in vitro* (MoDC) de pacientes PTB en comparación con controles sanos. El análisis fenotípico reveló una diferenciación defectuosa de los MoDC en pacientes PTB confirmada por un fuerte decrecimiento de CD1a, MHC II y expresiones de CD80 y CD83 y afectación de la función alloestimuladora bajo la influencia de IL-4 y GM-CSF. En contraste, no resultó afectada la expresión CD86 y se mantuvieron los mismos niveles que los controles sanos. Además, el estado de maduración del lipopolisacárido (LPS) estimulado por MoDC no era el óptimo en PTB. Sin embargo, el MoDC de los pacientes PTB producía niveles significativamente mayores de TNF- α e IL-6, pero menos de IL-12 comparado con controles sanos. Estos resultados sugieren que hay un defecto fundamental en la diferenciación y maduración de las células dendríticas durante la PTB que pueden comprometer la presentación antigénica y las subsiguientes funciones inmunológicas.

Respuesta comercial
Autorización núm. 13654
B.O. de correos
(fecha: 04-11-94)

No
necesita
sello



Apartado 112 FD- 46080 Valencia



***Biblioteca Médica del Sanatorio San Fco. de Borja
03791 Fontilles (Alicante)
España***

***Tel. 965 58 33 50
Fax. 965 58 33 76
biblioteca@fontilles.org***

Nombre/ Name

Apellidos/ Surname

Dirección/ Address

Población/ City C.P/ P.O.Box

País/ Country

e.mail: Teléfono/ Phone

N.I.F/ Passport number

- Suscripción anual a la Revista Leprología*
- España 30 €/año Extranjero vía ordinaria 42 €/año
 vía aérea 60 €/año
- Solicitud del n.º atrasado*
- España 8 € Extranjero 16 €

Forma de Pago

- Contrareembolso
 Cheque bancario a nombre de Fontilles
 Transferencia bancaria

2090 0051 31 0040002687
Caja de Ahorros del Mediterráneo

fecha y firma