



revista de **LEPROLOGÍA**

**Vol XXV Núm 6**  
Septiembre-Diciembre 2006

Vol XXV  
Núm 6 - 2006

revista de LEPROLOGÍA

**CICLOSPORINA, UN TRATAMIENTO PARA  
PACIENTES DE LEPROLOGÍA  
CON NEURITIS CRÓNICA**

**ACTUALIZACIÓN EN TRATAMIENTO  
DE LA LEPROLOGÍA**

**EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL RURAL  
DE REFERENCIA EN LA LEPROLOGÍA  
EN LA PROVINCIA DE ARSI, EN ETIOPÍA**



**Fontilles**

MIEMBRO DE ILEP

*Federación internacional de lucha  
contra la lepra*

# **FONTILLES**

## **REVISTA DE LEPROLOGÍA**

### **DIRECTORA**

Dra. Montserrat Pérez López

### **DIRECTORES ASOCIADOS**

Dr. José-Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres

### **COMITÉ EDITORIAL**

Eduardo de Miguel

Max Ebstein

Diana Lockwood

Fátima Moll

Yolanda Sanchis

John Stanford

### **REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN:**

FONTILLES. REVISTA DE LEPROLOGÍA

BIBLIOTECA MÉDICA

03791 FONTILLES (ALICANTE) España

**SE PUBLICAN TRES NÚMEROS AL AÑO**

### **SUSCRIPCIÓN:**

España:

Anual ..... 30,00 Euros

Núm. suelto o atrasado .... 8,00 Euros

Extranjero:

Anual vía ordinaria ..... 42,00 Euros

Anual vía aérea ..... 60,00 Euros

Núm. suelto o atrasado..... 16,00 Euros

Publicación incluida en base de datos del Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS).

### **A LOS SEÑORES EDITORES**

*Se publicará en esta revista médica una nota bibliográfica de todas las obras que se nos remitan ejemplares.*

Imprime: Federico Domenech, S. A. Valencia  
Depósito Legal V. 420-1958. — ISSN 0367-2743

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. SVR N.º 126

# PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

## *NORMAS PARA LOS AUTORES*

FONTILLES 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) Se enviarán dos ejemplares, el original y una copia, mecanografiados, en papel blanco, tamaño folio, a doble espacio y con margen izquierdo no inferior a 3 cms. Se pueden incluir fotografías en blanco y negro (las fotos en color serán por cuenta del autor) y los gráficos que el autor crea pertinentes.

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.

El texto constará de las siguientes partes:

d) 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. Bibliografía, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por el orden de su aparición en el mismo, y 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 (los extranjeros por vía aérea) a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. 96 558 33 50 - Fax: 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 FONTILLES 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, o sea, los correspondientes a 2 años.

## SUMARIO

	<u>Pág.</u>
<b>EDITORIAL.</b> <i>Revisión crítica sobre el declive en la detección de nuevos casos.</i>	469
<b>TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES</b>	
<b>Ciclosporina, un tratamiento para pacientes de lepra con neuritis crónica que se asocia con un control del dolor y la reducción de anticuerpos frente al factor de crecimiento neuronal.</b> – Castro de Sena, Chubert Bernardo; Guedes Salgado, Claudio; Peñalver Tavares, Claudia Moacilene; Vieira da Cruz, Carlos Alberto; Brasil Xavier, Marília; Martins do Nascimento, José Luiz. ....	471
<b>Actualización en tratamiento de la lepra.</b> – De Oliveira, Clelia Regiane; Hernández Ramos, José M. <sup>a</sup> .....	485
<b>Experiencia de un hospital rural de referencia en la lepra en la provincia de Arsi, en Etiopía. Evaluación de los casos de lepra en Hospital General de Gambo, Etiopía.</b> – Ramos, José Manuel; Reyes, Francisco; Lorente, Francisco. ....	517
<b>Recidivas en pacientes de lepra MB tratados con 24 meses de MDT en el suroeste de China: un informe breve.</b> – Shen, Jianping; Liu, Musang; Zhang, Jianhua; Su, Wenyi; Ding, Guoxing. ....	529
<b>NOTICIAS</b>	
XLIX Curso Internacional de Leprología. Edición personal Paramédico.....	537
XLIII Curso Internacional de Leprología. Edición personal Médico.....	538
<b>ÍNDICE DE REVISTAS</b>	
Bacteriología e Inmunología.....	539
Patología, Fisiopatología y Bioquímica. ....	543
Lepra Experimental. ....	544
Clínica y Diagnóstico. ....	546
Terapéutica.....	546
Cirugía, Fisioterapia y Rehabilitación Física.....	547
Epidemiología. Prevención y Control.....	549
Psicología, Educación y Rehabilitación Social. ....	551
Generalidades e Historia. ....	552
Otras Micobacterias.....	554



## EDITORIAL

### REVISIÓN CRÍTICA SOBRE EL DECLIVE EN LA DETECCIÓN DE NUEVOS CASOS

Durante la última reunión de la Federación Internacional de la Asociación Contra la Lepra (ILEP) celebrada en Londres en octubre de este año, y de entre los múltiples temas tratados, merece mención aparte por su importancia la presentación por la Organización Mundial de la Salud de las estadísticas globales sobre la detección anual de los casos de lepra y su disminución tan significativa en varios países endémicos, sobre todo, India.

Al analizar estos datos, la Comisión Técnica de ILEP (ITC) llegó a la conclusión que en el caso de India, el declive en la detección de nuevos casos no sigue una tendencia lógica desde el punto de vista epidemiológico y, lo que resulta más grave, hay indicios de manipulación que en algunos lugares de la India significa que entre el 30-40% de los nuevos casos no son registrados. Si se observan las cifras oficiales, con más de 150.000 nuevos casos y de entre ellas 20.000 niños y más de 3.000 personas con discapacidades ya evidentes en el momento del diagnóstico, se puede percibir la dramática realidad del problema y que el encubrimiento de las detecciones infligiría sufrimiento y consecuencias graves para miles de personas. A todo esto hay que añadir los muchos miles de personas ya curadas y dadas de alta, pero que todavía sufren las consecuencias de la enfermedad y que requieren cuidados psicológicos y de rehabilitación física y social.

Para ayudar a que prevalezca la verdad y a que sean debidamente atendidos y registrados todos los nuevos casos, ILEP propone dejar de utilizar el "método de la eliminación" como el objetivo final de los programas de control nacionales, ya que se ha convertido en instrumento de obligado cumplimiento político, más que de salud pública, en muchos países. Para sustituirlo se proponen unas Directrices Operativas para la Implantación de la Estrategia Global del Control de la Lepra 2006-2010 que pueden ser empleadas por los distintos países para afrontar las necesidades estratégicas específicas requeridas por los Programas de Control de la Lepra. El objetivo final sería común en todos los países y programas: mantener y sostener las actividades de control de lepra, que incluyen la detección precoz de todos los nuevos casos, administración de la correspondiente multiterapia, prevención de discapacidades y rehabilitación social del afectado.



## TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

### CICLOSPORINA, UN TRATAMIENTO PARA PACIENTES DE LEPRA CON NEURITIS CRÓNICA QUE SE ASOCIA CON UN CONTROL DEL DOLOR Y LA REDUCCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL FACTOR DE CRECIMIENTO NEURAL

CHUBERT BERNARDO CASTRO DE SENA\*, CLAUDIO GUEDES SALGADO\*\*\*,++ CLAUDIA MOACILENE PENALBER TAVARES++, CARLOS ALBERTO VIEIRA DA CRUZ++, MARÍLIA BRASIL XAVIER\*\* & JOSÉ LUIZ MARTINS DO NASCIMENTO\*

#### RESUMEN

*Objetivos:* La neuritis crónica (NC) es un grave problema en la lepra y resulta difícil de controlar en pacientes que no responden a la prednisona. En este estudio se evalúa (i) la eficacia de la ciclosporina A (CyA) en el control de pacientes NC y (ii) se analiza la presencia de anticuerpos anti-NGF en el suero de pacientes de lepra y su comportamiento durante el tratamiento con CyA.

*Método:* El esquema del estudio es abierto, prospectivo y no-comparativo. Se estudiaron sesenta y siete pacientes de lepra en tres instituciones diferentes de Pará, Brasil, entre enero 2001 a enero 2004. De entre ellos, 47 no presentaron NC y 20 eran pacientes con NC y en tratamiento con al menos 40 mg/día de

\* *Departamento de Fisiologia, Laboratório de Neuroquímica Molecular e Celular, UFPA, Belém, Pará, Brasil*

\*\* *Núcleo de Medicina Tropical, UFPA, Belém, Pará, Brasil*

\*\*\* *Laboratório de Dermato-Imunologia UEPA/UFPA/MC, Marituba, Pará, Brasil*

+ *Departamento de Patologia, UFPA, Belém, Pará, Brasil*

++ *Centro de Referência e Treinamento em Dermatologia Sanitária 'Dr. Marcello Candia', Marituba, Pará, Brasil*

**Correspondencia a:** J. L. M. Do Nascimento (Tel.: +55-91-224-1690; Fax: +55-91-211-1601; e-mail: jlmn@ufpa.br).

**Este trabajo es una reproducción de "Leprosy Review", volumen 77, número 2, junio 2006, págs. 121-129.**



prednisona para controlar el dolor y afectación neural. A los pacientes se les administró 12 meses de tratamiento en disminución progresiva, empezando con 5 mg/día. La medición final fue la afectación sensorial, mediante examen con el sistema del monofilamento Semmes-Weinstein (SWME), fuerza muscular y dolor espontáneo o relacionado con la palpación.

*Resultados:* Se detectaron anticuerpos frente al NGF en el suero de pacientes de lepra, que posiblemente pueda explicar la depleción de NGF en lepra que contribuye a la neuritis, inflamación y pérdida de nocicepción cutánea.

Los niveles humorales de estos anticuerpos en pacientes CN eran algo menores que en los pacientes sin CN.

Sin embargo, los niveles anti-NGF en pacientes NC tratados con CyA disminuyeron hasta niveles similares a los de los individuos normales. También experimentaban mejoría la afectación sensitiva, fuerza muscular y dolor.

*Conclusiones:* Estos datos parecen indicar que los anticuerpos anti-NGF están presentes en el suero de pacientes de lepra y pueden influenciar el resultado final de la neuritis y que CyA puede ser útil para controlar la afectación neural y el dolor en los pacientes de lepra.

## SUMMARY

*Objectives:* Chronic neuritis (CN) is still a major problem in leprosy and is difficult to manage in patients who do not respond well to prednisone. In this study we (i) evaluate the efficacy of cyclosporine A (CyA) in controlling CN patients, and (ii) analyse the presence of anti-NGF antibodies in the sera of leprosy patients, and their behaviour during CyA treatment.

*Design:* This was an open, prospective, non-comparative study. Sixty-seven leprosy patients in three different institutions in Pará, Brazil were studied from January, 2001 to January, 2004. Of these, 47 had no CN and 20 were leprosy patients suffering from CN and taking at least 40 mg/day prednisone to control nerve impairment and pain. Patients received 12 months reducing course CyA starting at 5 mg/kg per day. The outcome measure was sensory impairment, assessed using Semmes-Weinstein monofilament examination (SWME), muscular force and spontaneous or palpation-related pain.

*Results:* Antibodies against NGF were detected in the sera of leprosy patients, which may explain the depletion of NGF in leprosy contributing to neuritis, inflammation and loss of cutaneous nociception. The levels of these antibodies in CN patients were slightly lower than in patients with no CN. However, anti-NGF titres in CN patients treated with CyA were lowered to levels similar to those in the normal subjects. There was also improvement in sensory impairment, muscular force and pain.

*Conclusions:* These data suggest that anti-NGF antibodies are present in the sera of leprosy patients and may influence the outcome of neuritis, and that CyA might be a useful drug in controlling nerve impairment and pain in leprosy patients.

## INTRODUCCIÓN

El factor de crecimiento neural (NGF) es un factor trófico que regula la supervivencia de las poblaciones específicas de neuronas durante períodos críticos de su desarrollo y resultó esencial para el crecimiento de axones desde neuronas sensoriales y simpáticas<sup>(1)</sup>. Otra investigación ha demostrado que la NGF es esencial para mantener la supervivencia de las neuronas nociceptivas sensoriales mielinizadas o desmielinizadas; influencia el comportamiento de las células inmunocompetentes que participan en la regulación de las respuestas inmunes y que se producen normalmente en la piel, siendo conducidas por las fibras neurales vía receptores sobre las terminaciones nerviosas.<sup>(1-6)</sup> La NGF actúa a través de la unión a receptores NGF en la superficie celular y puede ser suprimida por anticuerpos frente al NGF. Ya ha quedado demostrada la presencia de anticuerpos frente al NGF en el suero de pacientes con enfermedades autoinmunes como el lupus sistémico eritematoso, tiroiditis autoinmune y artritis reumatoide.<sup>(7)</sup>

La lepra es una enfermedad endémica importante en Brasil y uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes de los nervios periféricos. Está originada por una infección con *Mycobacterium leprae*, un parásito neurotrópico e intracelular obligado, que reside sobre todo en células SCHWANN mielinizadas y en macrófagos.<sup>(8)</sup> La presentación clínica está relacionada con el tropismo cutáneo y nervios periféricos del *M. leprae* que pueden resultar en una desmielinización/remielinización crónica, que frecuentemente conduce a la fibrosis y pérdida permanente de las funciones neuronales como la sensación térmica y táctil.<sup>(9)</sup> La enfermedad está determinada por la respuesta celular inmune del huésped y se clasifica en base a las alteraciones cutáneas, motoras y sensoriales.<sup>(10)</sup>

Los pacientes de lepra pueden desarrollar respuestas de tipo inmunológico frente a antígenos micobacterianos conocidas como leproreacciones y que se clasifican como de tipo I o reacción de reversión (RR)<sup>(11)</sup> y tratadas con prednisona. Algunos pacientes tratados con prednisona no mejoran clínicamente y necesitan dosis mayores para controlar la reacción y el dolor resultante de la neuritis. Distintos estudios en Hyderabad (India),<sup>(12)</sup> Bangladesh,<sup>(13)</sup> Etiopía<sup>(14)</sup> e Indonesia,<sup>(15)</sup> entre otros, han revelado que tratamientos de 4-6 meses con prednisona o prednisona no mejoraron la afectación de la función neural (NFI) en el 12-50% de los pacientes. Aunque el empleo de principios activos inmunosupresores, como la ciclosporina A (CyA) en trastornos autoinmunes neuromusculares se ha demostrado efectivo, la posible eficacia de la CyA para el control de las leproreacciones ha sido controvertido.<sup>(16-18)</sup>

Con relación al NDF, se ha observado que los pacientes con lepra presentan bajos niveles de NGF en la piel que puede explicar la pérdida precoz de la sensación dolorosa y térmica y la disminución de las respuestas tipo erupciones cutáneas, porque el NGF es necesario para la expansión de los neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en las fibras sensitivas.<sup>(19, 20)</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar los anticuerpos frente al NGF en el suero de los pacientes de lepra y evaluar la eficacia de la CyA en el control de la neuritis crónica (NC). Para conseguir esto se ha (i) analizado el suero de 47 pacientes con distintas formas clínicas de lepra sin NC para la detección y cuantificación de los anticuerpos anti-NGF, (ii) cuantificar los anticuerpos anti-NGF en 20 pacientes con NC que toman como mínimo 40 mg/día de prednisona, con una reducción gradual desde los tres primeros meses hasta los 12 y reducción de CyA que se inicia con 5 mg/día para controlar NC y (iii) en 12/20 de estos pacientes se evaluó la mejoría clínica de la afectación neural y dolorosa y se intentó correlacionar los niveles séricos de anti-NGF.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **PACIENTES Y PAUTA TERAPÉUTICA CON CyA**

Se registraron en el estudio veinte pacientes de lepra con NC que atendió la Unidad de Referencia de Dermatología Dr. Marcello Candia, en el estado de Pará, (UREMC), en Marituba, Pará, Brasil, desde enero 2001 a enero 2004 y pudieron acceder a consulta al menos una vez al mes. Después de iniciar el tratamiento con CyA, ocho pacientes no accedieron de forma regular a las consultas, al menos una vez al mes y, por tanto, fueron excluidos del estudio. La Unidad Dr. Marcello Candia es la clínica ambulatoria especializada y de referencia a nivel estatal. Está en Marituba, área metropolitana de Belém, en el norte de la región de Pará.

La definición de NC consiste en: (i) engrosamiento de nervios periféricos, con afectación de la fuerza muscular o pérdida sensitiva y (ii) dolor referido por los pacientes o en respuesta a la palpación del nervio periférico con administración constante o intermitente en el uso de la prednisona en una dosis mínima de 40 mg/día durante los últimos 12 meses. Los pacientes a los que se les administró tres pautas terapéuticas de 3 meses con prednisona, empezando al menos con 60 mg/día en los últimos 12 meses, se definieron como intermitentes. Los pacientes se mantuvieron en 40 mg/día de prednisona, y se introdujo simultáneamente la administración de 5 mg/kg por día de CyA (Sigmasporin®; Sigmapharma, São Paulo, Brasil). A los 30 días, se redujo la prednisona 10 mg cada 15 días. A los 60 días, se redujo la CyA alrededor del 15% cada mes de tratamiento hasta alcanzar una dosis mínima de 50 mg/día que se mantuvo durante 2-3 meses antes de cesar su administración.

La evaluación clínica de los pacientes con NC se efectuó mediante la evaluación NFI, de acuerdo a las directrices del Ministerio Brasileño de Salud, mediante examen médico y fisioterapéutico, del dolor, afectación sensitiva y fuerza muscular.<sup>(21, 22)</sup> El dolor se evaluó preguntando a los pacientes si detectaban mejoría o empeoramiento del dolor relacionado con la palpación periférica neural. La afectación de la sensibilidad y fuerza muscular se evaluó de acuerdo con la evaluación NFI, como se describe más adelante.

Se diagnosticó y clasificó a los pacientes de lepra con la clasificación RIDLEY-JOPLING. No se incluyeron en el estudio mujeres embarazadas, personas afectadas de otras enfermedades o que utilizaran otras medicinas y niños menores de 14 años.

Los sueros para este estudio fueron suministrados por el Laboratorio Dermatológico-Immunológico UEPA/UFPA/MC. El suero se mantuvo congelado en las siguientes instituciones: (i) Unidad de Referencia Dr. Marcello Candia en Marituba, Pará, (ii) Núcleo Medicina Tropical en UFPA (NMT) y (iii) Unidades Básicas de Salud de Marco y Guamá (UBSM y UBSG) distrito de Belém, Pará. Se obtuvo suero control de nueve voluntarios sanos. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético NMT (protocolo número 008/00).

## EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Todos los pacientes se evaluaron neurológicamente. La sensibilidad se evaluó mediante el sistema de monofilamento Semmes-Weinstein (SWME) con seis monofilamentos graduados y coloreados y representados en un diagrama y la evaluación de la fuerza muscular mediante el test de la función motora (VMT) como se describió previamente.<sup>(22)</sup> Los nervios examinados fueron el radial, cubital y mediano en manos y el radial, y en los pies el nervio ciático poplíteo externo, safeno externo y ciático poplíteo interno.

El examen de la sensibilidad y evaluación de la fuerza muscular se evaluó de acuerdo a la gravedad clínica (CSS) empleado para evaluar leproreacciones de tipo 1 como publicaron Marlowe *et al.*, 2004.<sup>(23)</sup>

## ENZYMA INMUNO-ENSAYO (ELISA)

Para la coaptación se diluyó b-NGF purificado (Sigma) a 50 ng/ml en tampón salino-fosfato (PBS), pH 7.4, 2 mmol/EDTA y 5% suero bovino fetal (FBS), se añadieron 50 ml a cada pocillo de una placa de microtitre de 96 pocillos (Corning), y se incubó durante 2 h a 37°C. El suero se diluyó en PBS (1:10) y se añadieron 100 ml a cada pocillo, con una incubación de 2 h a 37°C. Los anticuerpos anti-humanos IgG se conjugaron a la peroxidasa (Sigma) diluidas en PBS (1:1000), y se añaden 100 ml a cada pocillo. Se lavaron las placas de incubación 3 veces con PBS conteniendo 0.05% Tween-20 y después de la incubación durante 2 h a 37°C, se añadieron 100 ml de la solución sustrato (Sigma) a cada pocillo. La reacción se finaliza al añadir 50 ml de HCl 3 mol/l en cada pocillo después de una incubación de 30 min. Se lee la absorción a 495 nm con un fotómetro Multiscan (Bio-Rad). Los valores obtenidos con las placas coaptadas de tampón de incubación y posteriormente con anticuerpos anti-humanos IgG peroxidasa conjugados se ajustaron mediante absorbancia cero.

## BIOENSAYO PARA CÉLULAS FEOCROMOCITOMAS

Se cultivaron células PC12 en medio RPMI 1640, suplementado con 5% FBS, 10% suero ovino (HS), 25 ml/ml de estreptomina y 25 IU/ml penicilina.<sup>(24, 25)</sup> Se

mantuvieron los cultivos en una incubadora a 37°C con atmósfera al 5% CO<sub>2</sub>. En los experimentos, se dispersaron un número idéntico de células (1-1·5 X 10<sup>5</sup>/placa) en discos petri de 35 mm (Corning), coaptados con poli-L-ornitina (0·1 mg/ml). Se induce la diferencia de los cultivos por tratamiento con 100 ng/ml de NGF y se inhibe con el suero del paciente (1:25 y 1:50), en un medio suplementado con 1% HS, que se añade cada 48 horas durante un período de 9-11 días.<sup>(25)</sup>

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se evaluó la CSS de los pacientes en 3 intervalos distintos antes de CyA, a los 3 meses de tratamiento con CyA y al finalizar el tratamiento, que varía entre 9-12 meses. Se empleó el test de STUDENT para analizar las diferencias estadísticas entre antes y después del tratamiento CyA. Las diferencias entre los niveles anti-NGF en el suero de pacientes de lepra comparado con controles y niveles anti-NGF en el suero de pacientes de lepra con NC, en tratamiento o no con CyA se compararon con los controles y analizaron con el test de FISHER y BONFERRONI, después de ANOVA significativa. Se consideró  $P < 0\cdot05$  estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### DATOS CLÍNICOS

Se analizaron los siguientes grupos de pacientes: (i) los pacientes de lepra sin reacciones o NC (I = 8, TT = 12, BT = 3, BB = 7, BL = 5 y LL = 12); (ii) pacientes de lepra con NC y al menos 40 mg/día de prednisona de manera continua o intermitentemente para controlar la afectación neural y el dolor, asignados a 12 meses con reducción gradual de CyA y dosis inicial 5 mg/kg al día (BT = 2, BB = 5, BL = 4 y LL = 9). A 12 de estos 20 pacientes con CyA se les evaluó clínicamente cada 15 días durante 12 meses y mensualmente durante otros 12 meses al cesar la medicación. En el grupo de 12 pacientes que completaron el tratamiento y el período de seguimiento, la edad media era de 27·4 años (máxima: 43; mínima: 15) y la proporción varón/hembra fue de 1:1.

Después de 30 días del inicio del tratamiento con CyA, todos los pacientes reflejaron una mejoría en la sensación de dolor. Cuatro de ellos (33·3%) afirmaron disminución del dolor, mientras que los ocho restantes (66·6%) indicaron ausencia de dolor después de este período (Tabla 1). A partir de finales del primer mes, la dosis de prednisona disminuyó 10 mg cada 15 días. A los 2 meses del tratamiento combinado, sólo un paciente presentaba dolor mediante palpación del nervio cubital. Después de 12 meses, sólo un paciente continuaba utilizando 50 mg/día de CyA por dolor. Al cesar la CyA el dolor se incrementó en el nervio cubital derecho a los 15 días y se derivó al paciente para cirugía.

**Tabla 1.** Pacientes tratados con CyA: distribución en el tiempo, en meses, desde el diagnóstico hasta su disminución, período de neuritis y período hasta ausencia de dolor en tratamiento CyA

<i>n</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Derivación UREMC porque la neuritis no se controla con prednisona<sup>a</sup></i>		<i>Ausencia de dolor<sup>c</sup></i>
		<i>Neuritis<sup>b</sup></i>		
1	10/00 BB	07	15	01
2	09/00 LL	11	15	02
3	12/01 BT	01	06	12 menos dolor
4	03/99 LL	13	33	02
5	09/99 LL	08	21	02
6	03/00 LL	24	26	02
7	01/98 BT	48	48	01
8	01/99 BL	25	26	01
9	03/01 BB	15	16	01
10	03/00 BB	20	28	01
11	02/00 BB	11	23	01
12	02/02 BL	13	16	01

<sup>a</sup> Intervalo desde diagnóstico de lepra en Unidades Básicas de Salud hasta derivación de pacientes a UREMC: 1-48 meses (período: 16.33 meses; SD: 12.14).

<sup>b</sup> Dolor neural periférico continuo o intermitente con período medio de 22.75 meses (SD: 10.81), siendo 48 meses el máximo y 6 meses el mínimo.

<sup>c</sup> Once de 12 pacientes sin quejas de dolor después de 2 meses de tratamiento CsA, ninguno tuvo que recurrir a prednisona ni ningún otro medicamento antiinflamatorio durante los siguientes 12 meses después de cesar el CsA.

Al finalizar el tratamiento, la mayoría de pacientes presentaron mejoría en su fuerza muscular. Se obtuvieron resultados similares con el análisis SWME, que revela la recuperación de la sensación protectora que se había reducido o perdido, o mejoría en los sitios hipoanestésicos (Tabla 2). Ningún paciente empeoró con el tratamiento CyA.

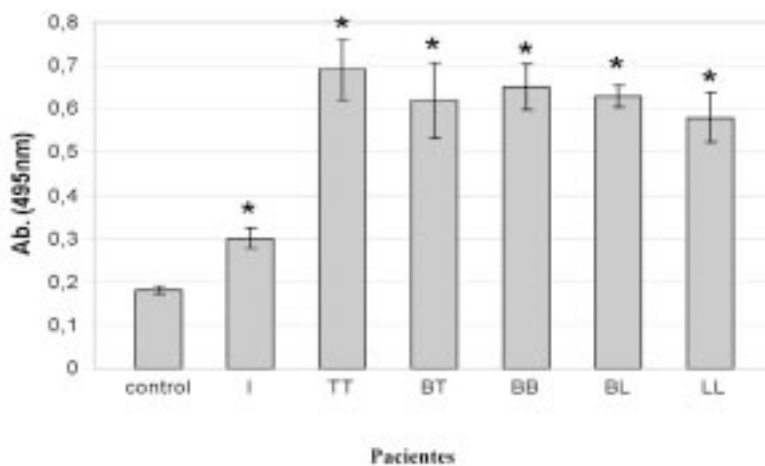
#### DETECCIÓN DE ANTICUERPOS CON ELISA

Todos los pacientes sin tratamiento CyA presentaron anticuerpos frente a NGF 2-5 veces superior a los del grupo control (Figura 1).

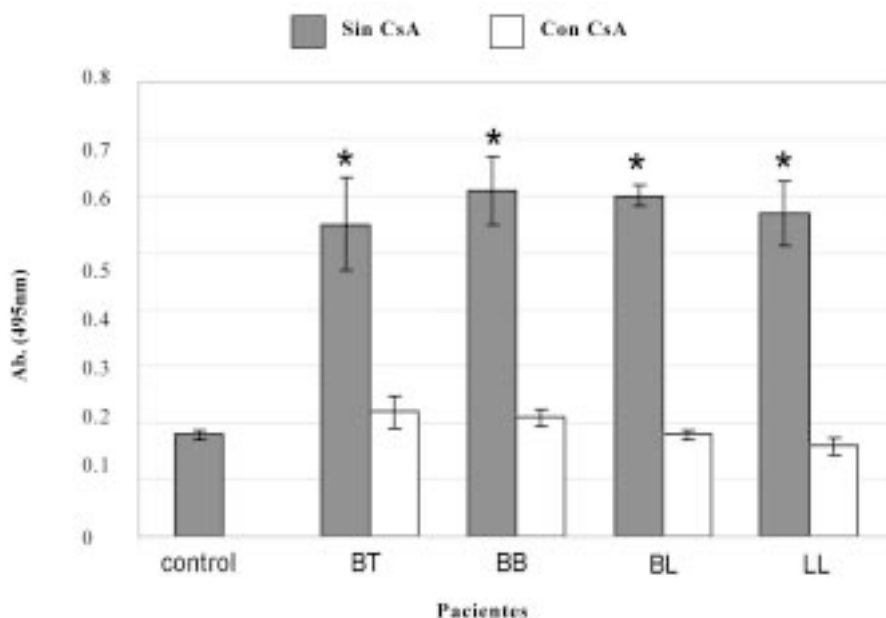
**Tabla 2.** Evaluación de gravedad clínica en pacientes en CyA

n	Examen sensibilidad			Evaluación fuerza muscular		
	Antes CsA	Después de 3 meses	Fin del tratamiento	Antes CsA	Después de 3 meses	Fin del tratamiento
1	1	0	0	1	0	0
2	8	0	0	12	1	0
3	13	14	13	4	3	2
4	9	4	3	7	6	6
5	0	0	0	1	1	0
6	2	2	2	2	2	2
7	3	2	0	7	5	2
8	11	7	7	9	9	9
9	0	0	0	0	0	0
10	12	10	2	9	3	3
11	0	0	0	2	0	0
12	1	0	0	3	2	2
Media	5.00	3.25	2.25	4.75	2.67	2.17
SE	1.49	1.35	1.15	1.13	0.80	0.81

Los pacientes con NC no presentaron diferencias significativas al compararlos con los sin-NC (datos no publicados). El tratamiento de la NC con CyA reveló una respuesta excelente, con reducción de los anticuerpos a casi los mismos niveles que el grupo control (Figura 2).



**Figura 1.** Anticuerpos frente a NGF detectados en el suero de pacientes de lepra. Se evaluaron estos anticuerpos anti-NGF por ELISA en el suero de los pacientes de lepra sin reacción o neuritis crónica, divididos según forma clínica (I = 8, TT = 12, BT = 3, BB = 7, BL = 5 y LL = 12) y comparados con individuos normales (control = 9). Los resultados se expresan en unidades de absorción (495 nm) después de eliminar valores de fondo. \* $P < 0.05$  comparado con los controles, con el test FISHER y BONFERRONI seguido de ANOVA significativo.



**Figura 2.** Anticuerpos frente a NGF desaparecen durante el tratamiento CsA. Los anticuerpos anti-NGF se evalúan por ELISA en el suero de individuos normales (control = 9) y comparado con pacientes de lepra con neuritis crónica, antes y después de terapia CyA (BT = 2, BB = 4, BL = 2 y LL = 4). Los resultados se expresan en unidades de absorbancia (495 nm), después de eliminar el valor de fondo. \* $P < 0.05$  comparado con controles, mediante el test de FISHER y BONFERRONI después de ANOVA significativa.

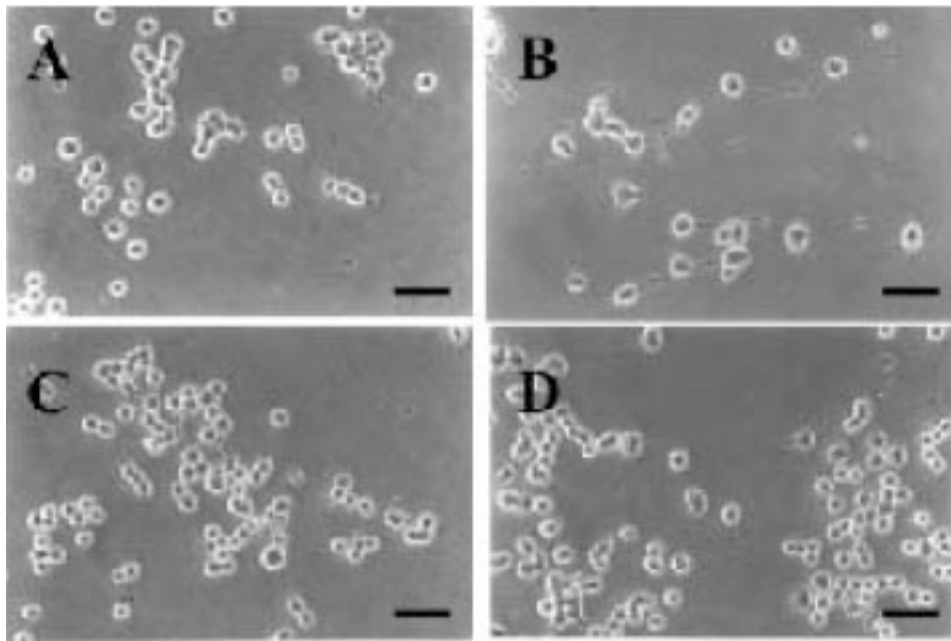
#### ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ANTICUERPOS FRENTE A NGF

Para evaluar la actividad biológica de los anticuerpos frente al NGF, se examinaron su capacidad para inhibir la diferenciación de células feocromocitomas (línea PC12) inducidas por NGF (Figura 3). Se inhibió completamente la diferenciación de células PC12 en la presencia de suero diluido 1:50 y 1:25 de un paciente lepromatoso, sin tratamiento y sin reacción, que presentaron niveles elevados de anti-NGF (Ab. = 0.871) (Figura 3C y D, respectivamente). Estos resultados confirman la presencia de anti-NGF detectados por el método ELISA.

#### DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la presencia de anticuerpos biológicamente activos frente al NGF en el suero de pacientes de lepra. La NGF estimula la producción de CGRP en linfocitos B humanos y en neuronas sensitivas y puede influenciar las respuestas inflamatorias a través de la modulación de la síntesis de neuropéptidos relacionados con la sensibilidad.<sup>(6)</sup> Niveles elevados de anti-NGF en el suero de los pacientes de lepra puede constituir un mecanismo de afectación neural, inhibiendo la





**Figura 3.** Los anticuerpos frente a NGF inhiben la diferenciación de células Feocromocitomas (línea PC12) inducido por NGF. La inhibición de la actividad biológica de NGF en células PC12, cultivadas en RPMI 1690, con el suero de pacientes de lepra: (A) con 10% HS y 5% FBS; (B) con 1% HS y 100ng/ml de NGF; y (C y D) con 1% HS, 100 ng/ml NGF y suero (1:50 y 1:25, respectivamente) de pacientes de lepra. Escala de esquema = 50  $\mu$ m.

producción de la molécula CGRP anti-inflamatoria, manteniendo la ruta inflamatoria con el resultado de daño neural. Trabajos anteriores han demostrado niveles disminuidos de CGRP en la piel de los pacientes de lepra comparados con los controles.<sup>(26)</sup>

Para confirmar la actividad biológica del anti-NGF *in vitro*, se bloqueó la diferenciación de células PC12 inducidas por NGF añadido el suero de un paciente al cultivar células PC12. Diversos trabajos han demostrado la inhibición de la diferenciación de células PC12 o en los linfocitos B, neutralizando el NGF endógeno, con anticuerpos anti-NGF, lo cual se correlaciona con nuestros hallazgos.<sup>(6, 25)</sup>

Se puede detectar autoanticuerpos en el suero de pacientes lepromatosos, que normalmente disminuyen durante las reacciones y que se pueden correlacionar con un incremento de inmuno complejos.<sup>(27, 28)</sup>

En nuestro estudio, todos los pacientes de lepra presentaron anti-NGF y disminución de sus niveles durante las reacciones (datos no publicados). Aunque no estadísticamente significativo, la diferencia entre pacientes NC y no NC puede explicarse por el uso de anti-NGF disponible en la formación de inmuno complejos durante la reacción.

Otro punto interesante fue la completa inhibición de la producción de anti-NGF con CyA, por medio de actividad inmunomoduladora, para la inhibición de la activación de células T al bloquear la transcripción de genes citocínicos, inclu-

yendo IL-2 e IL-4, sugiriendo una actividad protectora frente al daño neural por CyA en lepra.<sup>(29)</sup>

Anteriormente ya habíamos demostrado que CyA era útil en los pacientes con reacción tipo I. Aunque la dosis inicial de 5 mg/kg por día de CyA no era efectiva para evitar el empeoramiento de la fuerza muscular y función sensitiva, se pudo controlar el dolor neuropático en estos pacientes.<sup>(30)</sup>

Después de un seguimiento a largo plazo (1 año) de los pacientes con neuritis crónica con CyA, resultó posible observar el incremento de la función sensitiva y motora en todos los pacientes y la ausencia de dolor en 11/12 pacientes en tratamiento con CyA, sugiriendo una mejoría en los síntomas neurales debido al bajo nivel de anticuerpos anti-NGF. Todo esto se correlaciona con inhibición total anti-NGF observada en este estudio y puede ser un mecanismo de acción de CyA para el alivio de la neuritis crónica y el dolor.

En conclusión, se ha demostrado por primera vez que los pacientes de lepra presentan niveles elevados de anti-NGF que pueden inhibirse *in vitro* e *in vivo* mediante la administración de CyA, que puede ser útil para estudios terapéuticos futuros para controlar la neuritis crónica.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido apoyado por: Fundo de Ciência e Tecnologia do Estado do Pará (FUNTEC), Secretaria Executiva de Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente (SECTAM); Secretaria Executiva de Saúde Pública (SESPA); Programa de Apoio à Pesquisa da Universidade do Estado do Pará (UEPA); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior / Projetos Norte (CAPES/RENOR); Universidade Federal do Pará (UFPA); Financiadora de Estudos e Projetos do Governo Federal, Ministério da Ciência e Tecnologia (FINEP 1460/03) y; Ministério da Saúde do Brasil.

## REFERENCIAS

1. LEVI-MONTALCINI, R.; STEPHEN, S.D.; TOSO, R.D. *et al.*: Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci*, 1996; **19**: 514-520.
2. LEVI-MONTALCINI, R.; MEYER, H.; HAMBURGER, V.: *In vitro* experiments on the effects of mouse sarcomas 180 and 37 on the spinal and sympathetic ganglia of the chick embryo. *Cancer Res*, 1953; **14**: 49-57.
3. LEVI-MONTALCINI, R.; TOSO, R.D.; VALLE, F.D. *et al.*: Update of the NGF saga. *J. Neurol Sci*, 1995; **130**: 119-127.
4. NILSSON G.; FORSBERG-NILSSON, K.; XIANG, Z. *et al.*: Human mast cells express functional TrKA and are a source of nerve growth factor. *Eur J Immunol*, 1997; **27**: 2295-2301.

5. PINCELLI, C.; MARCONI, A.: Autocrine nerve growth factor in human keratinocytes. *J. Dermatol Sci*, 2000; **22**: 71-79.
6. BRACCI-LAUDIERO, L.; ALOE, L.; BUANNE, P. *et al.*: NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J. Neuroimmunol*, 2002; **123**: 58-65.
7. DICOU, E.; HUREZ, D.; NERRIÈRE, V.: Natural autoantibodies against the nerve growth factor in autoimmune diseases. *J. Neuroimmunol*, 1993; **47**: 159-168.
8. DABHOLKAR, V.R.; GAITONDE, B.B.: A study of autonomic functions in leprosy. *Lepr. Ind.*, 1982; **54**: 303-317.
9. IYER, C.G.S.: Predilection of *Mycobacterium leprae* for nerves. *Int. J. Lepr.*, 1965; **33**: 634-645.
10. ARNOLD, H.L.; FASAL, P.: *Leprosy: diagnosis and management*, 2nd edn. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, I.L., 1973, pp. 14-20.
11. JACOBSON, R.R.; KRAHENBUHL, J.L.: Leprosy. *Lancet*, 1999; **353**: 655-660.
12. LOCKWOOD, D.N.J.; VINAYAKUMAR, S.; STANLEY, J.N.A. *et al.*: Clinical features and outcome of reversal (type 1) reactions in Hyderabad, India. *Int. J. Lepr.*, 1993; **61(1)**: 8-15.
13. CROFT, R.P.; NICHOLLS, P.G.; RICHARDUS, J.H.; SMITH, W.C.S.: The treatment of acute nerve function impairment in leprosy: results from a prospective study in Bangladesh, (BANDS). *Lepr. Rev.*, 2000; **71**: 154-168.
14. 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.
15. BERNINK, E.H.M.; VOSKENS, J.E.J.: Study on the detection of leprosy reaction and the effect of prednisone on various nerves, Indonesia. *Lepr. Rev.*, 1997; **68**: 225-232.
16. GOLD, R.; DALAKAS, M.C.; TOYKA, K.V.: Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol*, 2003; **2**: 22-32.
17. MILLER, R.A.; SHEN, J.Y.; REA, T.H.; HARNISCH, J.P.: Treatment of chronic erythema nodosum leprosum with cyclosporine A produces clinical and immunohistologic remission. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1987; **55**: 441-449.
18. CHIN-A-LIEN, R.A.; FABER, W.R.; NAAFS, B.: Cyclosporin A treatment in reversal reaction. *Trop. Geogr. Med.*, 1994; **46**: 123-124.
19. ANAND, P.; PANDYA, S.; LADIWALA, U. *et al.*: Depletion of nerve growth factor in leprosy. *Lancet Neurol.*, 1994; **344**: 129-130.
20. FACER, P.; MANN, D.; MATHUR, R. *et al.*: Do nerve growth factor-related mechanisms contribute to loss of cutaneous nociception in leprosy? *Pain*, 2000; **85**: 231-238.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. *Guia para o controle da hanseníase*. Brasília, 2002.
22. REPORT OF THE INTERNATIONAL LEPROSY ASSOCIATION TECHNICAL FORUM: Prevention of disabilities and rehabilitation. *Lepr Rev*, 2000; **73**: S35-S43.

23. MARLOWE, N.S.; HAWKSWORTH, R.A.; BUTLIN, C.R. *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.
24. GREENE, L.A.; TISCHLE, A.S.: Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1976; **73**: 2424-2428.
25. MOBLEY, W.C.; SERVER, A.C.; ISHII, D.N. *et al.*: Nerve growth factor. *N. Engl. J. Med.*, 1977; **297**: 1211-1218.
26. KARANTH, S.S.; SPRINGALL, D.R.; LUCAS, S. *et al.*: Changes in nerves and neuropeptides in skin from 100 leprosy patients investigated by immunocytochemistry. *J. Pathol.*, 1989; **157**: 15-26.
27. SHARMA, V.K.; SAHA, K.; SEHGAL, V.N.: Serum immunoglobulins and autoantibodies during and after erythema nodosum leprosum (ENL). *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, 1982; **50(2)**: 159-163.
28. RAMANATHAN, V.D.; PARKASH, O.; RAMU, G. *et al.*: Isolation and analysis of circulating immune complexes in leprosy. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1984; **32(3)**: 261-268.
29. MATSUDA, S.; KOYASU, S.: Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacol.*, 2000; **47**: 119-125.
30. TAVARES, C.M.P.; MEIGUINS, M.C.; CRUZ, C.A.V., *et al.*: Ciclosporina ineficaz no controle de pacientes crônicos com reação tipo I: avaliação através do uso de técnicas de prevenção de incapacidades (PI).



## ACTUALIZACIÓN EN TRATAMIENTO DE LA LEPROA

CLELIA REGIANE DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, JOSÉ M.<sup>2</sup> HERNÁNDEZ RAMOS<sup>2</sup>

### RESUMEN

El tratamiento de la lepra ha variado, crecido y mejorado ostensiblemente en los últimos años y ello ha ayudado a eliminar esta enfermedad como problema de Salud Pública en muchos países. Sin embargo, son necesarios aún más estudios para el desarrollo de nuevos tratamientos.

La llegada de nuevas drogas al arsenal terapéutico, como el ofloxacino o la minociclina, van sin dudas a reducir el tiempo de tratamiento, así como disminuir la aparición de efectos colaterales frecuentes en los esquemas hasta ahora recomendados. La talidomida, redescubierta en la actualidad como droga muy importante, no sólo para las leproreacciones sino además para otras muchas patologías con importante componente inmunológico/inflamatorio, es objeto de numerosas investigaciones en la actualidad. Y, sobre todo, reconocer esta enfermedad que es la lepra como la expresión de una complicada –pero cada vez mejor conocida– cascada de acontecimientos inmunológicos, ha abierto un sinfín de nuevas posibilidades en el campo de la terapéutica, los inmunomoduladores, que también desempeñan un importante papel durante los episodios reaccionales, los cuales continúan siendo, a pesar de los avances actuales, el auténtico problema para el paciente bajo tratamiento.

Como enfermedad infecciosa, la vacuna debe ser al final el objeto de todas las investigaciones, pues con la desaparición de la susceptibilidad de la población, el resto de los tratamientos, si no existen pacientes, poco han de aportar.

Nuevas vacunas están haciendo su aparición en el abanico terapéutico de la lepra, de forma aislada o sumadas a los tratamientos por vía oral. Basado en las informaciones de textos de leprología actuales, así como en búsquedas en Internet acerca de investigaciones en curso sobre los nuevos tratamientos, este trabajo intenta mostrar un estudio cuidadoso de los esquemas terapéuticos en la actualidad y de las nuevas posibilidades que están surgiendo en los campos de la Farmacología y la Inmunología.

<sup>1</sup> Farmacéutica-Bioquímica. Master en Farmacología de Productos Naturales.

<sup>2</sup> Médico de familia. PSF Vila Arthur, Várzea Grande-MT. Profesor Facultad de Medicina de la Univeersidad de Cuiabá-MT.

Correspondencia a: [jogordo67@yahoo.com.br](mailto:jogordo67@yahoo.com.br)

## ABSTRACT

The leprosy treatment has changed, grown and improved especially in the last few years, and this factor has helped to eliminate this disease as a Public Health problem in many countries. Since the time the leprosy patients were expelled society until our days has improved very much. Although our country still has a big problem, and yet is necessary to do more research to develop new treatments.

The introduction of new drugs to the therapeutic "arsenal", as the ofloxacin or the minocycline, no doubt will reduce the time treatment, as to reduce the appearance of side-effect in the therapeutic plans recommended until now. The thalidomide, rediscovered nowadays as a drug very valued not only for the leprosy reactions as for the many other diseases with a very important immunological component/ inflammatory is a target for many recent research. And for all, recognize this disease that is the leprosy as difficult expression but after all better known as an immunological cascade happening has opened many possibilities without an end in the therapeutically area, the immunomodulators, that develop a very important role during the reaction episodes, that continue to be, besides of the modern advances, the real treatment for the patients on treatment.

As an infectious disease, the vaccine has to be the main objective of all the research, because with the withdraw of the population susceptibility, the rest of the therapeutic, if doesn't exist one sick, it won't be necessary to add very much to it. New vaccines are appearing in the therapeutically leprosy cast, alone or together with the oral treatment. Based on the papers information about modern leprosy, as in research in the internet after information about new heading treatments, this paper is willing to show a new synthesized vision of the way followed in pharmacology for the leprosy treatment, studying carefully the therapeutically plans nowadays and showing new possibilities that are being evaluated in the pharmacology and immunology areas.

## INTRODUCCIÓN

Pocas enfermedades a lo largo de la Historia de la Humanidad han desencadenado más comentarios, pasiones, opiniones y controversias que ésta de la cual se tratará en este trabajo. Hablaré sobre la lepra, hoy conocida en Brasil como "Hanseniasis". El horror que el diagnóstico de "leproso" siempre causó en los pacientes fue uno de los motivos para que, en el año de 1967, se cambiase el nombre del hasta entonces Departamento de Prevención de la Lepra para el actual Departamento de Dermatología Sanitaria <sup>(1)</sup>.

### Objeto de estudio

El asunto que va a ser tratado es la evolución en el tratamiento de la lepra en los tiempos actuales, concediendo especial importancia a los esquemas preconizados

hoy en día por el Ministerio de Sanidad de Brasil y la OMS, y apuntando sucintamente las tendencias para nuevas líneas de tratamiento en un futuro próximo. Abordaremos cuestiones que nos llevarán a reflexionar sobre las medidas que están siendo tomadas con relación a los nuevos tratamientos, a la prevención y a la visión de las diversas especialidades médicas implicadas: inmunología, dermatología e infectología.

## Objetivos

1. Exponer los esquemas preconizados actualmente en el ámbito mundial (y en Brasil en particular), sus problemas y actuales alternativas.
2. Mostrar las líneas de investigación que están actualmente en curso y que van a nortear los tratamientos de la lepra en los próximos años.
3. Mostrar para los profesionales sanitarios la importancia de la Farmacología para el control de la lepra y su característica de ser disciplina dinámica, siendo los nuevos tratamientos consecuencia de los resultados de las últimas investigaciones en el campo de la inmunología.

## Justificativa y problemática

Algunos puntos interesantes deben ser anotados previamente a mi exposición, puesto que de ellos se derivan consecuencias que complican el tratamiento de los pacientes:

- El agente causal, *Mycobacterium leprae*, presenta características especiales que dificulta la realización de tratamientos farmacológicos eficientes: largo tiempo de incubación (que impide conocer la fuente de infección en una comunidad); preferencia de la bacteria por la localización intracelular (induciendo la utilización de medicamentos que actúen atravesando la membrana celular). Ese parásito posee facilidad para permanecer metabólicamente inactivo y desarrollar resistencias, siendo obligatorio tratamiento con varias drogas y durante largos periodos de tiempo.
- Los medicamentos del esquema “oficial” presentan efectos colaterales que motivan en muchos casos el abandono por parte del paciente: es el caso de la coloración anaranjada de la orina y saliva por la rifampicina (RFM); la cefalea y efectos gastro-intestinales propios de la dapsona (DDS); y, sobre todo, la xerodermia y fuerte pigmentación cutánea producidas por la clofazimina (CFZ). Nuevos esquemas serán necesarios para garantizar que los pacientes cumplan el tratamiento íntegro.
- Surge también la posibilidad de desencadenamiento de episodios reaccionales durante el tratamiento, de modo que pacientes en los cuales la regresión de las lesiones anunciaba una buena respuesta al mismo, de repente entran en una situación dramática de empeoramiento del cuadro, con clínica neurológica y sistémica acompañante, y que en ocasiones puede desembocar en óbito. Se necesitan tratamientos específicos en estas ocasiones, y las alternativas actualmente disponibles son escasas.



Se trata, por tanto, de una enfermedad en la cual el papel de la Farmacología es preponderante, desde el momento en que la obtención de una vacuna está lejos aún de ser una realidad y que la detección precoz no es posible en la inmensa mayoría de los casos. Y es la investigación farmacéutica, persiguiendo la mejora de los esquemas actuales preconizados, la que puede hoy dar una respuesta para todos esos problemas citados.

La falta de un medio adecuado de cultivo, el comportamiento “poco colaborador” de la micobacteria, el descubrimiento reciente de los mecanismos íntimos de los fenómenos inflamatorios de las reacciones, hacen que las investigaciones para el tratamiento de la lepra sean actualmente dirigidas más hacia el campo de la inmunología: participación de las diferentes citoquinas, inmunomoduladores, determinación de objetivos antigénicos específicos de la micobacteria, etc.

### **Metodología de la investigación**

1. Búsqueda de la bibliografía actualmente disponible sobre el tema, fundamentalmente material brasileño publicado en los últimos diez años.
2. Búsqueda en *sites* especializados (especialmente en el *PubMed*) para inclusión de artículos científicos publicados en los últimos diez años.
3. Entrevistas con profesionales diversos (médicos, enfermeros, farmacéuticos, agentes comunitarios de salud) que diariamente tienen contacto con pacientes leprosos, bien para su diagnóstico y clasificación inicial como para su tratamiento y seguimiento posterior.

### **INFORMACIÓN PRELIMINAR**

Antes de entrar en el tratamiento de la lepra es oportuno citar algunas particularidades del agente causal, su comportamiento y problemas que de él se derivan a la hora de instaurar un esquema de tratamiento eficiente.

1. *Mycobacterium leprae* pertenece a la orden *Actinoyicetalis*, familia *Mycobacteriaceae*. Bacilo pleomórfico ácido-alcohol-resistente cuando se colorea con la tinción de ZIEHL NEELSEN o FITO-FARACO, y aunque puede observarse como bacilo individual, tiende a agruparse en paquetes denominados *globias*<sup>(2)</sup>.
2. Presenta un crecimiento lento (tiempo de generación de 11-13 días) que determina un largo periodo de incubación, de media 5-7 años, hasta que aparecen las primeras lesiones, con lo cual se dificulta enormemente la posibilidad de un adecuado “rastreo epidemiológico”.
3. Tiene una preferencia clara por la localización intracelular, sea en la célula de SCHWANN, sea en el interior de los macrófagos; invisible, por tanto, para el sistema inmunitario, pudiendo durante años permanecer quiescente sin ser perturbado. Y precisaremos por ello medicamentos con actividad intracelular, en condiciones especiales de pH y de oxigenación.

4. Por tratarse además de un agente con bajísima actividad metabólica, surge la necesidad de dar la medicación durante un tiempo mínimo de meses (6 para paucibacilares y 12 para multibacilares) con la consiguiente dificultad de cumplimiento para los enfermos. Se añade el hecho de que en gran parte de los casos, las lesiones dérmicas mejoran en las primeras semanas, siendo difícil entender la importancia de continuar el tratamiento a pesar de la aparente curación.
5. Dado que hablamos de millones de micobacterias con crecimiento lento y de difícil acceso para los fármacos, otro problema que se nos presenta es la posibilidad de aparición de resistencias, primarias y secundarias. El arsenal terapéutico es ciertamente limitado, de modo que sólo restan alternativas de eficacia más “dudosa” y de difícil instauración por su elevado coste. Hay que decir que existen dos tipos de resistencia: la *secundaria* o *adquirida*, como consecuencia de una quimioterapia inadecuada y la *primaria*, que aparece en enfermos que nunca han recibido quimioterapia, como consecuencia de haberse infectado con microorganismos resistentes, originarios de un paciente con resistencia secundaria.
6. Un fenómeno importante es el de la *persistencia bacteriana*. Los medicamentos bactericidas eliminan los microorganismos que se encuentran en fase metabólica activa. Cuando el crecimiento bacteriano cesa y los bacilos están en fase de latencia, los medicamentos no pueden eliminarlos. Estos microorganismos se denominan persistentes y pueden sobrevivir durante la quimioterapia, comportándose como si fueran resistentes aunque de hecho sean sensibles a las drogas. Si estos bacilos recuperan su capacidad de multiplicarse podrán ser destruidos por los medicamentos; pero si en ese momento ya no se recibe quimioterapia, dará lugar a una recaída o recidiva de la enfermedad.<sup>(3)</sup>

## TRATAMIENTO DE LA LEPROSIA

### Tratamiento de la lepra en la actualidad

#### 1. Sulfonas

La actividad antibacteriana de la sulfona fue confirmada en 1937 por RIST. BLOCH y HAMON demostraron en 1940 que protegía al conejo contra la infección por *Mycobacterium avium*. La síntesis de derivados sulfónicos obtenidos por sustituciones en los grupos amino llevó al hallazgo del 4:4 diamino-difenil-sulfona NN-didextrosa sulfonato sódico (“promin” o “pronamida”), que demostró una acción protectora en cobayos infectados con el bacilo de la tuberculosis. En 1941 se aplicó por vía intravenosa para el tratamiento de la lepra por FAGET, POGGE, JOHANSEN, DIAN PREVEAN y ECCLES en el Leprosario Nacional de Carville (EE.UU.). En 1946, COCHRANE utilizó la sulfona base o madre (diamino-difenil-sulfona, cono-

cida como dapsona o DDS), en suspensión oleosa, por vía intramuscular, para tratar enfermos de lepra en la India. En 1947, LOWE fue el primero en utilizar la dapsona por vía oral para el tratamiento en Nigeria, siendo que en este mismo año ya fue utilizada por OPROMOLLA en Brasil

La DDS se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg. Compite y sustituye el ácido para-aminobenzoico (PABA) de la bacteria e impide la formación de ácido fólico. Interfiere así con la síntesis de los ácidos nucleicos, lo que inhibe el crecimiento y multiplicación de *M. leprae*. Es un medicamento, pues, bacteriostático.

Entre sus efectos secundarios se incluyen gastritis leves, eritema polimorfo, urticaria, necrosis epidérmica tóxica, agranulocitosis, anemia aplásica<sup>(4)</sup>, fotosensibilidad, neurotoxicidad, hepatitis tóxicas, síndrome nefrótico, síndrome de la sulfona, psicosis e ictericia leve. Los efectos de la droga por intoxicación aguda son anemia hemolítica y metahemoglobinemia. Los glóbulos rojos son especialmente sensibles al daño oxidativo desde el momento en que están expuestos a altas concentraciones de oxígeno, su membrana es rica en ácidos grasos poliinsaturados y no poder sintetizar sus componentes una vez dañados; el mecanismo por el que se produce la hemólisis con la dapsona no está totalmente aclarado pero se relaciona con fenómenos de oxidación a nivel de la membrana celular y con el transporte de electrones, que lleva a la producción de metahemoglobina. El sistema del Glutatioón dependiente de la NADPH es la principal vía de detoxificación de radicales libres con que cuenta el eritrocito y su deficiencia deja a la célula inerme ante tales agresiones<sup>(5)</sup>.

El efecto colateral más común por tanto es la anemia hemolítica, que en general es discreta, tendiendo el número de eritrocitos a alcanzar sus niveles normales durante el curso del tratamiento, pero en ocasiones apareciendo como un cuadro muy grave cuando el paciente presenta déficit de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Dado que es una anemia que ocurre precozmente, es aconsejable repetir los exámenes hematológicos frecuentemente al inicio del esquema, suspendiéndolo en el caso de alcanzar la Hemoglobina un nivel inferior a 9,0 mg/dl o el Hematocrito inferior a 32-34%<sup>(6)</sup>.

El auténtico problema, no infrecuente en nuestros días, es la aparición del "síndrome sulfónico", descrito por vez primera por LOWE en la década de los 40, pero que comenzó a llamar más la atención cuando la dapsona pasó a ser utilizada en otras enfermedades dermatológicas que no eran la lepra (dermatitis herpetiforme, por ejemplo). Inicialmente relacionado con el uso de altas dosis diarias de hasta 300 mg/día, la incidencia aparentemente disminuyó con el transcurso de los años sin motivo aparente, reemergiendo de nuevo con el uso de la PQT. Se caracteriza por fiebre, eritrodermia acompañada por adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia con ictericia y púrpura, no existiendo un claro mecanismo para explicar la patogenia: habitualmente se culpan productos tóxicos intermediarios (como las nitrosaminas) en el metabolismo hepático, influyendo factores genéticos y ambientales, como el envejecimiento o la cirrosis previa, que al impedir el correcto funcionamiento del órgano y por tanto la for-

mación de los productos de detoxificación, ofrecerían una relativa protección ante esta dramática situación<sup>(7)</sup>. Lo que está aceptada es la posibilidad de tratarse de un fenómeno debido a hipersensibilidad, al existir un intervalo de hasta 7 semanas desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de estos síntomas, debiendo por ello el clínico estar siempre con la sospecha de posibilidad de este cuadro –con alta mortalidad– incluso tras haber tomado el paciente la dapsona sin problemas durante los dos primeros meses de la PQT y a dosis tan bajas como 50 mg/día para un adulto<sup>(8, 9, 10, 11)</sup>.

Infrecuente pero también de extrema gravedad y que exige siempre un alto índice de sospecha es la pancreatitis inducida por este fármaco<sup>(12)</sup>.

Otros efectos son infrecuentes, como la vasculitis por hipersensibilidad (Ej. a nivel renal)<sup>(13)</sup>.

La dapsona es insoluble en agua, absorbiéndose de forma lenta, pero total, por vía oral. Una vez en el organismo es acetilada, habiendo individuos que son genéticamente acetiladores rápidos o lentos. Presenta una amplia distribución tisular, con una vida media de 28-30 horas. Se elimina mayormente por orina en forma glucuronada, pudiéndose encontrar una pequeña parte en las heces, el sudor, la saliva, el esputo y la leche materna. Tras una única dosis de 100 mg se pueden encontrar trazos del medicamento en sangre hasta por trece días. Tras la administración prolongada, hasta por 33 días. La concentración de la dapsona es diez veces mayor en la piel infiltrada por la lepra que en la piel normal. No hay contraindicación alguna para iniciar o continuar el tratamiento con dapsona durante el embarazo.

Se recomienda una dosis de 1-2 mg/Kg/día, independientemente de la forma clínica de la enfermedad y del tiempo de duración del tratamiento.

La notable eficacia de la dapsona revolucionó el enfoque del control de la lepra, terminó con el aislamiento de los enfermos y los pacientes pasaron a ser controlados de forma ambulatoria. En estos momentos se pensó que con la detección precoz de casos nuevos y con un tratamiento regular mediante la monoterapia con dapsona, se podría contar la cadena de la enfermedad, reducir la incidencia, curar al enfermo e impedir la aparición de incapacidades. Pronto, comenzaron a surgir los primeros inconvenientes:

La toma irregular del medicamento, con tasas elevadas de abandono e incumplimiento, hace prolongar por mucho tiempo (hasta 10 años) o indefinidamente el tratamiento. El mayor problema lo constituyó la aparición de la resistencia secundaria a la dapsona. El medicamento, eficaz inicialmente, tras unos años se torna inútil por la selección de mutantes resistentes que sustituyen por completo a los organismos sensibles. La monoterapia, las dosis bajas y la interrupción en el tratamiento son las causas más frecuentes de resistencia. Todo ello sucedió por implantar la quimioterapia con un solo medicamento, por la iniciación del mismo con dosis muy bajas, proceso de inducción que trataba erróneamente impedir la aparición del fenómeno reaccional de tipo II (las cuales serán estudiadas posteriormente) y por la suspensión del medicamento durante estos episodios reaccionales<sup>(14, 15, 16)</sup>.

## 2. Clofazimina

Es un colorante químico parecido al azul de metileno, del grupo de compuestos rimino-fenacínicos. Se presenta en cápsulas de 50 y 300 mg de una suspensión microcristalina disuelta en óleo al 70%. En 1948, BARRY y colaboradores demostraron la actividad antituberculosa de los productos de oxidación de las fenilenediaminas. En 1958 se comprobó su acción en la tuberculosis animal y, posteriormente, contra otras micobacterias. En 1960 se usó contra la lepra murina, y a continuación en ratones con lesiones en la almohadilla plantar provocadas por ML.

La clofazimina se une a la guanidina del ADN bacteriano, modificación molecular que inhibe el crecimiento de la bacteria; es, por tanto, bacteriostática. Es poco hidrosoluble y su absorción alcanza el 70%. Una vez absorbida es captada y almacenada por el sistema de macrófagos, depositándose en forma de cristales en el citoplasma de estas células. Se elimina lentamente por la orina (la menor parte), heces, sudor y en la leche materna. Su vida media es larga, de cerca de 70 días. En animales de experimentación se demostró su paso a través de la barrera placentaria, no observándose efecto teratogénico. Sí se observa una mayor pigmentación cutánea de los lactantes cuya madre sigue esquema terapéutico que incluya clofazimina, recuperándose la tonalidad normal de la piel tras finalizar el tratamiento. Se ha observado recientemente que la biodisponibilidad de la clofazimina aumenta considerablemente cuando es ingerida junto con comidas grasas, si bien existe gran variabilidad inter-individual; asimismo, se ha demostrado que tanto el zumo de naranja como el antiácido hidróxido de aluminio disminuyen de manera notable esta biodisponibilidad<sup>(17)</sup>.

Posee efecto antiinflamatorio de moderada intensidad, relacionado con la inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas de los macrófagos. Precisamente esta capacidad antiinflamatoria le da utilidad en la reacción tipo II, pudiendo en algunos casos sustituir a la talidomida en las mujeres en edad fértil.

Presenta como efectos secundarios: coloración rojo-negrucza de la piel y de las mucosas, más intensa en las zonas de infiltración, efecto que disminuye y desaparece al suspender la medicación (puede demorar hasta un año)<sup>(18)</sup>. Este cambio de color se debe al acúmulo de la droga en forma de gránulos PAS (+) dentro de los lisosomas de los macrófagos. Se trata de una lipofuscinosis reversible que sucede en todos los macrófagos del sistema retículo-endotelial. Xerodermia o desecamiento cutáneo, tornándose la piel ictiosiforme, especialmente en los miembros inferiores. Disminución en la secreción de lágrimas, debiéndose muchas ocasiones complementarse el tratamiento con la aplicación de lágrimas artificiales o solución salina, en especial en aquellos pacientes que presenten hipoestesia corneal. Ocasionalmente produce cólicos, diarrea y vómitos, sobre todo si fue usada a dosis altas (por encima de 100 mg/día), hecho frecuente durante las reacciones de tipo II. Puede inclusive darse un cuadro de obstrucción intestinal parcial o completa, relacionada con el depósito masivo de cristales del medicamento en la pared del intestino delgado. Y finalmente se puede llegar al óbito del paciente ante dolor intratable, diarrea e hipokalemia<sup>(19, 20, 21, 22, 23)</sup>.

### 3. Rifampicina

En 1957 se aisló el *Streptomyces mediterranei*, hongo del cual se obtuvieron varias sustancias con propiedades antibióticas. Y la primera fue la *rifamicina*; a continuación, por oxidación, se obtuvieron otras, entre ellas la *rifampicina*, derivado piperazínico que se destacó por obtener elevados niveles sanguíneos, prolongada vida media en el organismo, así como mayor actividad en las enfermedades por gérmenes Gramnegativos y contra el bacilo de la Tuberculosis.

LEIKER y REES, en 1970, la introducen con éxito en el tratamiento de la lepra, demostrando que ejercía un efecto muy rápido sobre la morfología de *M. leprae*, originando fragmentación y producción de formas granulares. Se presenta en cápsulas de 300 y 150 mg y en jarabe al 2%, siendo la dosis recomendada de 10 mg/Kg/día.

Por ser liposoluble es rápidamente absorbida principalmente cuando se ingiere en ayunas, penetra en el organismo e inhibe la síntesis de ARN bacteriano uniéndose a la ARN-polimerasa dependiente del ADN. Evita la unión de esta enzima al ADN y bloquea así la iniciación de la transcripción del ARN. Es por ello bactericida. Posee una vida media de 3 horas.

Con una dosis de 600 mg de rifampicina se causa la fragmentación del 99% de los bacilos en 24-72 horas. Su administración continuada hace llegar a 0 el índice morfológico en unos 6 meses de tratamiento, ofreciendo así resultados superiores a los obtenidos con la dapsona.

Para una mejor absorción por la vía oral se recomienda su administración fuera del horario de las comidas. Presenta muy buena distribución tisular y a pesar de ser eliminada también por la orina su mayor parte se elimina por el intestino. Se elimina por bilis y por la orina, tiñendo ésta, así como las lágrimas y el esputo, de una coloración rojiza.

El índice morfológico desciende más rápidamente que en el caso de usar dapsona, habiéndose determinado que el uso de 600 mg diarios no es más eficaz que la administración mensual. Sus efectos colaterales más graves aparecen con la administración intermitente. Con la administración diaria pueden aparecer erupciones cutáneas (rubor de cara y cuello, prurito, "rash" generalizado), efectos gastrointestinales (hepatitis, diarrea, vómitos, anorexia, dolor abdominal) y hematológicos (trombocitopenia, anemia hemolítica); cuando se administra 1-2 veces por semana (como es el caso de algunos regímenes para la Tuberculosis) es posible la aparición de un *síndrome gripal*, con fiebre, rinorrea, artromialgias e insuficiencia respiratoria; shock e insuficiencia renal por necrosis tubular aguda<sup>(24)</sup>. Además la rifampicina puede interferir en el efecto de otras drogas, como los corticosteroides, anticoagulantes o anticonceptivos orales<sup>(25, 26, 27)</sup>.

### 4. Protionamida y Etionamida

Medicamentos derivados de la tioamida, son intercambiables y ocasionan resistencias entre sí. La administración es por vía oral a dosis de 5 mg/Kg/día. Mucho más tóxicas que la dapsona, se utilizaron en los regímenes de terapia multi-

drogas sustituyendo a la clofazimina, cuando ésta no se toleraba por la pigmentación. La vida media es de unas dos horas. Ambos destruyen la bacteria con mayor rapidez que la dapsona, pero más lentamente que la rifampicina, presentándose en comprimidos de 150 mg.

Los principales efectos secundarios son gastrointestinales: anorexia, salivación, estomatitis, náuseas, dolor abdominal y diarrea. El más grave inconveniente (motivo por el que no son más utilizados en los esquemas habituales) es la hepatitis tóxica, sobre todo cuando se administran en combinación con la rifampicina.

Todas estas drogas ya fueron usadas aisladamente, pero se comprobó, primero en la clínica y después experimentalmente la aparición de resistencias a la dapsona y seguidamente a la rifampicina. Concretamente en el caso de la dapsona, el número de casos con bacilos resistentes aumentó de manera alarmante; se pasó de observar una resistencia secundaria a casos de resistencia primaria, en pacientes contaminados con bacilos ya resistentes<sup>(28, 29)</sup>.

### 5. *Poliqumioterapia (PQT)*

Por todo ello la OMS en 1982 recomendó la asociación de drogas de primera línea en los nuevos esquemas terapéuticos. Ello fue posible por la viabilidad de usar la rifampicina en una única dosis mensual de 600 mg. La Poliquimioterapia (PQT) preconizada por la OMS tiene la finalidad básica, por tanto, de impedir la instalación de resistencias bacterianas. La rifampicina, que es una droga altamente bactericida, destruye la mayor parte de los bacilos, incluso las subpoblaciones de mutantes resistentes a la dapsona y clofazimina, quedando únicamente la subpoblación mutante resistente a la misma, que será posteriormente destruida por la dapsona y la clofazimina, en un periodo de tiempo más prolongado. Previene la evolución de la enfermedad, incapacidades físicas y deformidades provocadas por la misma; ya en el inicio del tratamiento la transmisión se interrumpe, pues el bacilo se vuelve inviable para la infección de otras personas, siendo este punto de la mayor importancia para la eliminación de la lepra como problema de Salud Pública. Todas las evidencias clínicas y experimentales indican que no existe antagonismo alguno entre las drogas incluidas en la PQT<sup>(30)</sup>.

Otras finalidades que se persiguen con la PQT son limitar el tiempo de tratamiento (que en régimen de monoterapia demoraba 5-10 años o la vida entera); conseguir una supervisión parcial con administración de dosis mensual supervisada en la unidades de salud; contacto más frecuente del paciente con el Sistema Sanitario que permite la realización de acciones programadas de educación sanitaria sobre el paciente, familiares y la comunidad; aumentar, finalmente, la adhesión de los enfermos al tratamiento y disminuir drásticamente el número de abandonos<sup>(31)</sup>. Con estos nuevos esquemas el tiempo de tratamiento se redujo a 6 meses para pacientes paucibacilares (con menos de 5 lesiones dermatológicas, un tronco neural afectado como máximo y baciloscopia negativa) y 12 meses para los multibacilares (número de lesiones igual o superior a 5, más de un tronco neural afectado o baciloscopia positiva).



Los resultados terapéuticos con la PQT/OMS han sido extraordinarios, siendo el índice de recidivas de 1,07% por año para los PB y de 0,72% por año para los MB<sup>(32, 33, 34, 35)</sup>. Durante los últimos 20 años y tras la instauración de la PQT la situación de la lepra en el Mundo ha cambiado, con la disminución de número de casos, de 12 millones en 1982 hasta 600.000 en 2004<sup>(36, 37, 38)</sup>. De todos modos ya se han notificado diversas resistencias frente a la PQT<sup>(39)</sup>, objeto de múltiples estudios para preparar esquemas alternativos en estos casos. También se han notificado algunos casos de recidiva muy rápida<sup>(40)</sup>, menos de un año tras la negativización de los exámenes, lo cual enfatiza la necesidad de siempre educar a los pacientes en cuanto a la posibilidad de esta situación, para buscar de inmediato los servicios sanitarios.

En Brasil, el tratamiento preconizado por la OMS es recomendado por el Ministerio de Salud a través de la portaria 1073/GM del 26/09/2000, tras la clasificación operativa como pauci o multibacilar. Asocia los medicamentos rifampicina (bactericida), dapsona y clofazimina (ambos bacteriostáticos). En los casos paucibacilares se administran rifampicina y dapsona, y en los multibacilares se añade la clofazimina. Estos esquemas son igualmente válidos para el caso de la lepra infantil, si bien con las dosis de los medicamentos ajustadas al peso.

*Los esquemas son los siguientes<sup>(41)</sup>:*

**Lepra paucibacilar:** Rifampicina, 600 mg en dosis mensual supervisada. Dapsona, dosis diaria en domicilio de 100 mg. Serán administradas 6 dosis, pudiendo completarse el tratamiento en un tiempo límite de 9 meses. La rifampicina, como ya se comentó, es un agente bactericida excepcionalmente potente contra *M. Leprae*. Una dosis única de 60 mg es capaz de eliminar 99,9% de los bacilos viables del organismo; y este rango de actividad no mejora con la administración posterior de dosis sucesivas, pues ejerce una acción bactericida retardada durante la cual el microorganismo es incapaz de multiplicarse<sup>(42)</sup>.

**Lepra multibacilar:** A la medicación anterior se le añade clofazimina, en dosis mensual supervisada de 300 mg y diaria en domicilio de 50 mg (o 100 mg en días alternados). La clofazimina es una droga de depósito, se almacena en el cuerpo y es excretada lentamente; la dosis mensual de 300 mg asegura la permanencia de niveles apropiados del medicamento a nivel tisular<sup>(43)</sup>. La duración del tratamiento es de 12 meses, debiendo completarse las 12 dosis en un tiempo máximo de año y medio. En el caso de pacientes multibacilares con numerosas lesiones o extensas áreas de infiltración cutánea y con mayor riesgo, por ello, de presentar episodios reaccionales tras el año de tratamiento, se puede presentar una mejora más lenta o no demostrar cambios, siendo factible prolongar el tratamiento PQT-MB otros 12 meses (en total, 2 años)<sup>(44)</sup>.

En el caso de los niños, las dosis a ser usadas son: Dapsona 1-2 mg/Kg/día; Rifampicina 10 mg/Kg/ mes; Clofazimina 1 mg/Kg/día.

En el caso de usar correctamente la PQT resulta difícil la aparición de resistencias. Se calcula que un paciente con lepra lepromatosa avanzada y sin trata-



miento alberga alrededor de 10/11 organismos; entre ellos, 1 de cada 10/7 presentan resistencia natural a la rifampicina, 1 de cada 10/6 a la dapsona y 1 de cada 10/6 a la clofazimina. El organismo que es resistente a una de las drogas será susceptible a las otras dos, al ser mecanismos de actuación diferentes<sup>(45)</sup>. No obstante, quedarán los bacilos *persistentes*, que aún siendo susceptibles a la PQT sobreviven a ella en virtud de su estadio quiescente, metabólicamente silenciosos. A pesar de que la rifampicina posee reconocida capacidad de eliminar los bacilos persistentes en el caso de la tuberculosis, no es del mismo modo en la lepra, si bien que estos “restos” hasta ahora no han parecido jugar un importante papel en el caso de las recidivas tras la PQT<sup>(46)</sup>. La actual emergencia de resistencia secundaria a la rifampicina está bien documentada en pacientes MB, siendo de gran importancia por su potencial capacidad de transmitir estos organismos en la comunidad; la mayoría de los bacilos resistentes a la rifampicina lo son además a la dapsona, pues la rifampicina se añadió al tratamiento de estos pacientes sólo después de la recaída tras el tratamiento con sulfonas en monoterapia<sup>(47, 48, 49)</sup>.

En el caso de que el paciente presente una contraindicación a alguno de los medicamentos del esquema habitual, o intolerancia durante el tratamiento a alguno de los efectos colaterales, o resistencia comprobada al esquema de primera línea, puede optarse por los esquemas “alternativos” (diríamos mejor “sustitutivos”, pues son de eficacia menos contrastada y realmente no suponen una “alternativa” y sí una salida “de emergencia”).

Así, delante de una intolerancia a la dapsona, en el caso de los PB la sustituimos por clofazimina y en el de los MB simplemente la retiramos, quedando el tratamiento en asociación de dos medicamentos.

En resumen, podemos decir que la PQT es fácilmente adquirible en carteras mensuales; es efectiva (pocas recidivas) incluso tomada irregularmente; casi no presenta efectos secundarios; raramente precisa ser modificada; prácticamente no crea resistencias; el esquema es fácilmente comprensible para los pacientes; es fácil de transportar y de guardar en el domicilio<sup>(50)</sup>.

*Esquemas substitutivos:*

### ***Intolerancia a la dapsona:***

En el caso de los pacientes paucibacilares sustituimos por la clofazimina (las dosis recomendadas para el tratamiento de multibacilares) y en el caso de pacientes multibacilares simplemente la retiramos, quedando el tratamiento en la combinación de dos fármacos (rifampicina y clofazimina) en las dosis habituales.

### ***Intolerancia a la rifampicina:***

Puede ser sustituida por Ofloxacino (400 mg diariamente) o por minociclina (100 mg diariamente), mas en el caso de los multibacilares el tratamiento se prolonga hasta 24 meses.

### ***Intolerancia a la clofazimina:***

Puede ser sustituida por el ofloxacino junto con la minociclina en dosis diarias tomadas en el domicilio durante 12 meses. Otra alternativa es usar el esquema ROM (que veremos seguidamente) mensual durante 24 meses.

### ***Intolerancia a la rifampicina y dapsona:***

Administramos tres drogas juntas (Ofloxacino + minociclina + clofazimina) durante seis meses en el caso de pacientes paucibacilares y durante los *primeros* seis meses en los multibacilares, continuando con una de las dos primeras junto con la clofazimina por 18 meses más, completando 2 años de tratamiento.

### ***Esquema ROM:***

En el caso de los pacientes paucibacilares con lesión única, sin lesiones nerviosas ni antecedentes de haber iniciado cualquier otro tratamiento para lepra, se puede optar por el esquema ROM, que consiste en administrar una dosis única de tres medicamentos: Rifampicina 600 mg + Ofloxacino 400 mg + Minociclina 100 mg. Lógicamente está contraindicado para gestantes y niños menores de 5 años de edad<sup>(51)</sup>. Actualmente es motivo de investigación en todo el mundo, inclusive extendiendo su aplicación para casos con más de una lesión (máximo 2-3)<sup>(52, 53)</sup>.

### ***Tratamiento en casos específicos:***

#### ***Tratamiento en el embarazo:***

Las embarazadas, por ejemplo, se benefician del mismo esquema, de modo que durante la gestación la mujer no sólo puede, sino que (por las alteraciones hormonales propias de su estado que causan acentuada disminución de la inmunidad celular, también para *M. leprae*) debe serle administrado el tratamiento, pues no es inusual la aparición de estados reaccionales o incluso la aparición de las primeras señales en este estado. Hay que prestar especial atención únicamente a la anemia que podría aparecer por la dapsona y que se sumaría a esa “anemia fisiológica” del embarazo. Se ha asociado la lepra en la madre con un bajo peso en el recién nacido, así como (en el caso de usar clofazimina, que se elimina por la leche) una pigmentación cutánea transitoria en los bebés.

#### ***Tratamiento en el caso de co-infección de lepra con tuberculosis:***

En este caso se recomienda, para la rifampicina, priorizar las dosis preconizadas para la tuberculosis, es decir, 600 mg diarios durante un mínimo de 6 meses. Tras finalizar el tratamiento de TB y siendo necesario en los MB continuar con la rifampicina, ésta se administrará mensualmente según el esquema PQT/ OMS. De

este modo evitaremos la aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina.

### ***Tratamiento de pacientes con AIDS y tomando terapia anti-retroviral (TARV):***

No hay cambios en los esquemas, siendo igualmente efectivos que en la población no infectada por el VIH. Clínicamente se observa un mayor número de reacciones, pero esta utilización mensual de la rifampicina no interfiere la acción de los TARV<sup>(54)</sup>.

### ***Tratamiento de las leprorreacciones:***

Normalmente la lepra sigue un curso crónico, insidioso, muchas veces sin síntomas que induzcan al paciente a buscar ayuda médica. Pero esta fase silenciosa puede ser interrumpida por episodios sintomáticos agudos, a veces muy severos, que se presentan en todas las formas de la enfermedad (con excepción de la forma indeterminada), y que obligan, éstos sí, a buscar atención médica y muchas veces son la causa de la primera consulta. En las lesiones del enfermo se presentan los signos cardinales de la inflamación, discreta o muy severa, con cambios neurales graves, en ocasiones irreversibles y que otorgan a la lepra esa "fama" de deformante. Estos episodios pueden llevar también a la "curación espontánea" mediante la acción del propio sistema inmune del paciente, que controla la presencia bacilar y hace desaparecer las lesiones cutáneas. Es posible que estas curaciones espontáneas contribuyeran a mantener como útiles algunas sustancias usadas antaño en el tratamiento de la lepra, como el guano o el aceite de chaulmoogra, a los que se les atribuía, sin evidencia demostrada, la curación del paciente.

Pues bien, estas reacciones representan una emergencia, duran meses y pueden cursar en episodios intermitentes o de forma continua. Aparecen más a menudo durante el tratamiento, pero no son realmente provocadas por la medicación, sino por el establecimiento de nuevas situaciones inmunológicas entre antígenos bacilares y el sistema inmune del paciente, siendo posible la aparición de los dos tipos de reacción en el mismo paciente, de forma simultánea o en momentos diferentes de su evolución. También es cierto que se ha producido, tras la llegada de la PQT, un dramático descenso la frecuencia de estas reacciones, posiblemente por la detención temprana de la progresión micobacteriana y el acusado efecto antiinflamatorio de la clofazimina en el caso de los pacientes MB<sup>(55)</sup>.

### ***Reacción reversa o Tipo I:***

Consiste en una respuesta de hipersensibilidad retardada (mecanismo IV de GELL-COOMS) en la que aparece una exacerbación de la inmunidad celular del huésped, que trata de llevar la respuesta inmune desde un nivel más bajo a uno superior. Este fenómeno destruye realmente el bacilo, pero el mecanismo dista

mucho de ser selectivo y lesiona también, como comentábamos anteriormente, el tejido sobre el que ocurre el proceso, lo cual es particularmente grave para los nervios, que participan del proceso aumentando de volumen y causando dolor.

Las reacciones antes del tratamiento estarían relacionadas con la multiplicación de bacilos: existe inmunidad celular y los bacilos son destruidos en mayor o menor cantidad, y los antígenos así liberados van a estimular una reacción de hipersensibilidad; durante el mismo, con bacilos destruidos por la PQT y subsiguiente liberación de antígenos, con repetición del proceso; y tras finalizar el esquema, por más antígenos que estaban ocultos para el sistema inmune y volvieron a exponerse, o ser "por fin descubiertos" por el sistema inmunitario.

Ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses del tratamiento, siendo frecuentes las formas discretas y hasta "silenciosas" de las neuritis, que no son habitualmente motivo de consulta y que sin embargo llevan del mismo modo a las incapacidades propias de la enfermedad, por lo que estas situaciones han de ser objeto de búsqueda activa por parte de los profesionales. En las formas de lepra con menor resistencia a la micobacteria, las reacciones suelen persistir por más tiempo, siendo la media 4-6 meses. Y así encontramos pacientes en los que la resolución de las lesiones y la desaparición de parestias y disestesias pronosticaban una pronta mejoría, que de forma súbita presencian un retorno de las mismas y otras nuevas lesiones, con signos de evidente inflamación, con dolor espontáneo y a la palpación en palmas y plantas, con edema de miembros y rostro, y hasta necrosis/ulceración en algunas áreas. En corto espacio de tiempo puede quedar establecida una garra, un pie caído, un lagofalmo. Es difícil explicar para el paciente esta realidad, si no había sido explicado previamente: tras iniciar la medicación, un enfermo con una o dos lesiones y asintomático entra en una situación de múltiples manchas y fuertes dolores en los nervios.

En algunos casos, sobre todo si la aparición no es tan rápida y se da meses tras finalizar el tratamiento, pueden surgir dudas para los menos expertos entre diagnóstico de una reacción reversa o de una recidiva. De cualquier modo, el uso de los corticoides dará la respuesta a corto plazo.

Antes de mencionar el tratamiento hay que dejar bien claro que en ningún caso (tampoco en el siguiente tipo de reacciones que veremos más adelante) el paciente necesita retratamiento con la PQT, pues en general su sistema inmune es capaz de destruir los pocos bacilos que se vuelvan a multiplicar. Y no existe ningún tratamiento específico, por más eficiente que sea, capaz de interrumpir un episodio reaccional una vez instalado. Si cuando surge el estado reaccional aún no había sido iniciado el tratamiento, es el momento de hacerlo, junto al tratamiento de la reacción; durante la PQT, mantenerla; y postratamiento, no reiniciarla.

En el caso de la reacción reversa, el tratamiento preconizado es la corticoterapia: prednisona, 1 mg/Kg/día vía oral, manteniendo altas dosis hasta la mejoría clínica y luego suspender paulatinamente, a lo largo de 6 meses, cuidando al mismo tiempo de la adecuada inmovilización de miembros afectados con neuritis y monitorizando la función neural incluso después de finalizada la reacción y el tratamiento. Inclusive se podría optar por el uso intravenoso de la metilprednisolona,

en dosis de 1 gramo/día, lo que conocemos como *pulsoterapia* <sup>(56)</sup>. Se trata de una alternativa en el caso de pacientes que están en uso crónico de corticoides sin mejoría, asociándose a una respuesta más rápida: dosis diaria de un gramo IV al día durante tres días consecutivos, con refuerzos posteriores de 1 gramo/día/mes.

Es importante recordar que el uso de los corticosteroides no está exento de riesgos, y más aún pensando en largos periodos de tiempo: efectos metabólicos (aparición o empeoramiento de la diabetes; Aumento de los triglicéridos; aumento de peso y depósito de grasas en el síndrome de CUSHING; reducción de los niveles de sodio y sobre todo de potasio; alteraciones en el metabolismo del calcio), músculo-esqueléticos (osteoporosis, miopatías por Cushing), hematológicos (trombocitosis, con facilidad para desarrollar tromboflebitis; linfopenia, con caída de la inmunidad celular), oculares (posibilidad de cataratas), endocrinos (supresión del eje hipotálamo-hipofisario; alteraciones menstruales; alteraciones del crecimiento en los niños), gastrointestinales (esofagitis, ulcus péptico, hemorragias digestivas), cutáneos (atrofia cutánea, estrías, púrpura, hirsutismo, acné), cardiovasculares (hipertensión arterial), neurológicos (agitación y euforia, depresión, cuadros psicóticos), inmunológicos (infecciones exógenas o reactivaciones endógenas de micobacterias, virus, parásitos, hongos) <sup>(57)</sup>. A este respecto debemos siempre recordar que la lepra es prevalente en zonas en la que la Tuberculosis está muy presente, cabiendo la posibilidad de reactivaciones endógenas por depleción de las defensas del enfermo; así mismo, es muy frecuente la infestación por *Strongiloides stercoralis*, cuya diseminación, en la mayoría de los casos fatal, sucede en estos momentos de inmunosupresión y atrógena durante el tratamiento de la reacción leprosa <sup>(58, 59, 60, 61)</sup>.

#### *Eritema Nodoso Leproso o reacción tipo II:*

Propio de los pacientes próximos al polo MB. Aunque participa la inmunidad celular, sobre todo es la humoral la responsable (mecanismo tipo III de GELL-COOMBS) por reacción antígeno-anticuerpo o de complejos inmunes, locales o circulantes, que atraen la atención de polimorfonucleares, que destruirán los bacilos y darán una mejoría inmunológica para el paciente, a costa de sus nervios, sus ojos y de varios otros órganos. Sucede también en el inicio de la terapia con mayor frecuencia, pero en el caso de los MB, en que los bacilos muertos por la PQT son eliminados del organismo muy lentamente, a lo largo de varios años, la persistencia de esos antígenos permite la aparición de nuevos episodios reaccionales inclusive mucho tiempo después de haber finalizado exitosamente el tratamiento.

La lepra deja de ser una enfermedad bacteriana para tornarse esencialmente inmunológica. Y en el paciente encontramos aparición de lesiones subcutáneas dolorosas (nódulos); síntomas generales como fiebre, malestar general, dolores en articulaciones, cefalea, apatía, anorexia; dolores neurales generalizados; y también afectación visceral, con lesiones en ojo, hígado, riñones o testículos. Sin el tratamiento adecuado es posible una reacción persistente, ininterrumpida, durante meses o años, aunque lo normal es una duración de 15-20 días, con episo-

dios recurrentes durante 6-8 meses. Hoy se sabe que se produce un aumento considerable del TNF- $\alpha$ , responsable dentro de ese cuadro de la fiebre y destrucción tisular, y en el cual tiene su base de acción la talidomida. Ésta se emplea a dosis que varían entre 100 a 400 mg/día, en dosis cada 6-8 horas por vía oral. Se mantiene la dosis hasta que el paciente muestra regresión de las lesiones y se retira gradualmente a lo largo de 6 meses<sup>(62)</sup>.

En el caso de las mujeres en edad fértil está prohibida la utilización de este medicamento por su comprobada teratogenicidad (Portaria /MS n.º 344 de 12/05/1998), recomendándose como alternativas la *clofazimina* en dosis de 300 mg/día durante un mes, disminuyendo la dosis en 100 mg/día cada mes durante los dos siguientes, y siempre asociada a corticosteroides; o la *pentoxifilina*, a la dosis de 400 mg cada 8 horas, asociada a corticoides y retirándose gradualmente éstos tras la mejora inicial, habitualmente en el primer mes, y manteniéndose la pentoxifilina por 2-3 meses. Este medicamento presenta efectos colaterales dosis-dependientes, principalmente gastrointestinales y disturbios del SNC, pudiendo además haber interacción con medicamentos anti-hipertensivos y anticoagulantes.

Para algunos casos de ENL está preconizado el uso de esteroides, directamente: eritema nodoso necrotizante; neuritis extensas; compromiso ocular; orquiepididimitis; iritis o iridociclitis; mano o pie reaccional; vasculitis de Lucio. En estos casos las dosis son mayores, de 2 mg/Kg/día, con retirada más abrupta tras la mejora e introducción de otras opciones ya comentadas para cubrir la reacción.

Pienso que es importante detenerse un poco en el estudio pormenorizado de la talidomida, dada la importancia que esta medicación tuvo en el pasado (triste historia), la que tiene actualmente y la que tendrá en un futuro no muy lejano:

#### *Estudio pormenorizado de la talidomida:*

Introducida en el mercado en el final de la década de los 50 para uso como sedante, como atractiva alternativa a los barbitúricos, y como antiemético, especialmente indicada para el primer trimestre del embarazo. El inicio de la historia fue una pequeña compañía farmacéutica alemana: *Chemie Grünenthal*. Ansiosa por colocar en el mercado de la post-guerra un antibiótico "milagroso" y buscando una forma simple y barata de elaboración, calentó la *ftalolisoglutamina*, obteniendo la talidomida.

Lo que sucedió es que el producto no era antibiótico; a pesar de que en animales no tenía efectos sedativos, en humanos sí que exhibía estas propiedades, de manera que se recomendó ampliamente como tranquilizante al no aparecer efectos tóxicos en el laboratorio, aún con altas dosis. Y a pesar de no existir datos científicamente comprobados de su inocuidad, se presentó como una droga "segura" en embarazo y lactancia. Se comercializó con los tristemente célebres nombres de *Contergan*® y *Distaval*®. En 1960 comenzó a aumentar extraordinariamente la frecuencia de una rara malformación conocida como focomelia en bebés alemanes, siendo el único denominador común la ingesta de *Distaval*® por las madres. WIDUKIND LENZ, pediatra, sugirió la posibilidad de teratogenia por

parte del nuevo medicamento, pero la compañía alemana inicialmente se negó a retirar la droga del mercado. Sólo lo hizo tras la publicación de los resultados de los estudios de LENZ por un gran periódico alemán y por el "Lancet" y el "British Medical Journal", que además provocaron la inmediata retirada del mercado de toda Europa<sup>(63, 64)</sup>.

Inmediatamente tras estas publicaciones comenzaron a realizarse estudios que demostraron la aparición de defectos en miembros de ratones cuyas madres habían sido sometidas a altas dosis de la droga, permaneciendo el enigma de la falta de consecuencias similares en otros animales. Por desgracia, más de 24.000 embriones fueron dañados por la talidomida; cerca de la mitad no llegaron a nacer. De los supervivientes, la mayoría falleció inmediatamente tras el nacimiento, sobreviviendo unos 5.000 individuos hasta hoy.

Mucho se ha discutido sobre el mecanismo de la talidomida en este aspecto, en realidad se han propuesto más de 30. El conocimiento con profundidad de la patogenia abriría camino para la elaboración de nuevos medicamentos relacionados que presentasen los mismos efectos beneficiosos sin el inconveniente de la teratogenicidad. La talidomida, derivado del ácido glutámico, resulta de la mezcla racémica de dos enantiómeros, las formas *R* (responsable de las propiedades antiinflamatorias) y la *S* (responsable de la actividad teratogénica). La respuesta para obviar el problema planteado sería purificar la mezcla y ofrecer al paciente sólo la forma *R*; pero no es tan simple, pues el hígado contiene una enzima que convierte rápidamente la forma *R* en *S*<sup>(65)</sup>.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la focomelia es la inhibición del desarrollo de nuevos vasos (angiogénesis), lo cual abre otro nuevo camino para la utilización del medicamento en la terapia del cáncer. De este modo, un cáncer con elevados índices de mortalidad, el *mieloma múltiple*, ha encontrado en la talidomida una aparentemente buena alternativa terapéutica<sup>(66)</sup>, con significativa reducción en el avance de la enfermedad, presentando en casos la remisión completa. El porqué de la no-respuesta de algunos tipos de cáncer está aún por descubrir<sup>(67)</sup>, mas está siendo comprobada su efectividad potencial en el sarcoma de KAPOSI, carcinoma renal, glioma de alto grado, carcinoma avanzado de mama, melanoma, carcinoma avanzado de colon. Sin embargo y debido a la aparición en algunos estudios de una alta incidencia de enfermedad tromboembólica en pacientes cancerosos tratados con talidomida, no puede ser aún libremente "recomendada" su utilización para estos fines.

La estructura de la talidomida es similar a la de las bases adenina y guanina del DNA. El mecanismo para inhibición de la angiogénesis sería el siguiente: para la formación de nuevos vasos se necesita la acción del "factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2" (FGF-2) y del "factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1" (IGF-1); pues bien, la talidomida se une en el DNA impidiendo la expresión de estos factores.

Otro uso potencial sería en el tratamiento de la retinopatía diabética y la degeneración macular, ambas entidades relacionadas con la angiogénesis. Para ello está siendo estudiado uno de los últimos derivados, CC-4047<sup>(68)</sup>.



En 1964, un enfermo crítico con una avanzada complicación de lepra, conocida como ENL, fue encaminado para JACOB SHESKIN, en el Hospital para Lepra de Jerusalén. Este paciente, aquejado de múltiples dolores, no había conseguido conciliar el sueño durante muchos días, de modo que como antiinflamatorio y para permitir un sueño reparador, le fueron administradas algunas dosis de talidomida, con una rápida respuesta de regresión del cuadro. Ello motivó la realización inmediata de estudios controlados que demostraron la utilidad del medicamento en el caso del ENL en el 99% de los pacientes. 35 años más tarde de su aparición, la talidomida renace como terapia de primera elección para el ENL. Como ya comentamos anteriormente, en los pacientes que presentan esta complicación se miden elevados niveles de TNF-alfa, responsable de la inflamación tisular; la talidomida disminuye estas altas concentraciones a través del decremento de la vida media del RNA-m relacionado con la producción de TNF-alfa<sup>(69)</sup>. Asimismo, la dramática respuesta de mejora en los pacientes con ENL está relacionada con un aumento transitorio de la Interleucina 2 y el Interferón gamma, es decir, la droga promueve una activa respuesta inmunorreguladora<sup>(70)</sup>.

Otros usos en estudio en la actualidad: enfermedad de BEHÇET, enfermedad de CROHN, prurigo nodular y actínico, lupus discoide, pioderma gangrenoso, eritema multiforme, esclerodermia, urticaria, penfigoide ampolloso, enfermedad injerto contra huésped y sarcoidosis. Se ha propuesto además para el uso en el síndrome de caquexia de la Tuberculosis, uno de los mayores problemas para la supervivencia de los pacientes con AIDS, así como en el cáncer terminal. Es también efectiva en las úlceras aftosas recurrentes en los pacientes HIV+, así como en la diarrea por microsporidios en estos mismos pacientes, dado que esta condición se relaciona con elevados niveles de TNF-alfa<sup>(71)</sup>.

Por todo ello se están actualmente investigando otras moléculas por *Laboratorios Celgene* (que ha comercializado el medicamento en EUA desde 1999), buscando los efectos benéficos de la talidomida y evitando los adversos: estos análogos no sólo inhiben el TNF-alfa, siendo 50.000 veces más potentes que la molécula original, sino que además estimulan los linfocitos T y sus variadas respuestas, de modo que un grupo de estos nuevos medicamentos, conocidos como drogas *inmunomoduladoras*<sup>(72)</sup> pueden actuar directamente en el caso del mieloma múltiple, dejando de ser éste una enfermedad fatal. Otra clase la constituyen las *drogas inhibidoras selectivas de las citokinas*, también inhibidoras del TNF-alfa, pero mucho más selectivas y con menos efectos sobre otras citokinas inflamatorias<sup>(73, 74, 75, 76, 77, 78, 79)</sup>. Un tercer grupo está surgiendo de este anterior, con actividad especial independiente de la fosfodiesterasa-4, pero aún se encuentra en fase de estudio muy inicial<sup>(80)</sup>. En el campo de la reumatología se está investigando su potencial efecto benéfico en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante<sup>(81)</sup>, así como en otras muchas entidades relacionadas con dolor que no responde a tratamientos convencionales (neuropático, neuralgia post-herpética, dolor de origen central); siendo su mecanismo de acción diferente al de otras drogas, como los esteroides, puede unirse a ellas sin aumentar la toxicidad<sup>(82, 83)</sup>.



Puede provocar, aparte de su conocida teratogenicidad (focomelia): somnolencia, edema unilateral en miembros inferiores, constipación intestinal, desecamiento de mucosas y neuropatía periférica: ésta es especialmente importante en pacientes con AIDS, en los que la frecuencia alcanza entre 21% a 50%; en algunos casos el daño neural se presenta irreversible aún tras la suspensión de la droga, siendo de mayor influencia para ello la susceptibilidad individual –posible predisposición genética– que la dosis o la duración del tratamiento. Los pacientes deberían ser examinados o interrogados a intervalos mensuales durante los primeros tres meses, y advertidos para suspender inmediatamente la talidomida ante la aparición de parestesias.

Para evitar en lo posible la aparición de efectos teratogénicos (focomelia), en EUA los pacientes (hombres y mujeres) deben rellenar un consentimiento informado y participar de un registro obligatorio y confidencial. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos diferentes, debiendo ser sometidas a exámenes de embarazo mensuales, mientras que los hombres han de utilizar siempre preservativo (o abstenerse de mantener relaciones sexuales con mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas durante el tratamiento con talidomida) incluso tras la realización de vasectomía<sup>(84)</sup>. Si la talidomida se toma durante el embarazo inadvertidamente puede causar desde el aborto hasta la aparición de defectos graves en el feto, incluso con dosis tan bajas como 50 mg/ día.

Otros efectos adversos importantes asociados al uso de talidomida incluyen hipotensión ortostática, neutropenia, síndrome de STEVEN JOHNSON, necrosis epidérmica tóxica, eosinofilia, rash cutáneo, cefalea, eosinofilia, disnea, bradicardia, vértigos, hipotiroidismo, alteraciones en el recuento de plaquetas (ascenso o descenso), anemia y –en pacientes HIV+– aumento de la carga viral.

#### *Tratamiento del dolor neuropático:*

En algunos casos, por la lesión de desaferentación, o sea, destrucción de fibras sensitivas, puede aparecer un dolor neural muy intenso, el dolor neuropático. Los intentos del Sistema Nervioso Periférico por reparar las lesiones, esos fenómenos de neuroplasticidad pueden perpetuar los síntomas, tornándolos crónicos. Son pacientes que no responden (o lo hacen apenas) a los regímenes de corticoterapia, no presentan clínica de estado reaccional ni de neuropatía compresiva. El dolor es una quemazón continua o en forma de crisis paroxísticas en áreas hipo o anestésicas, y bien próximas o distantes de las lesiones dermatológicas. Precisan un tratamiento especial, siendo de la máxima importancia identificar esta situación para evitar el uso indebido de los corticoides o la equivocada indicación de cirugías descompresivas. En dolores persistentes, con cuadro sensitivo y motor normal o sin empeoramiento, el tratamiento del dolor se realiza exclusivamente con antidepresivos tricíclicos, neurolépticos o anticonvulsivantes: son exclusivamente analgésicos de acción central, es decir, no provocan la recuperación de la función neural.

El tratamiento incluye:

#### *Antidepresivos tricíclicos:*

*Amitriptilina* o la *imipramina*, son inhibidores de la recaptación de la serotonina a nivel del tronco cerebral, que forma parte del sistema supresor del dolor, estimulándolo. Se usan dosis de 25 a 150 mg/día, con inicio a dosis muy bajas y aumento gradual hasta controlar el cuadro o ser acentuados los efectos colaterales colinérgicos (sequedad bucal, constipación, hipotensión...). Hay contraindicación absoluta para su uso en el caso de arritmias cardíacas no controladas y en el caso del glaucoma. Si la hipotensión es mal tolerada, se opta por el uso de la *nortriptilina*, de 25 a 150 mg/día. Otra opción sería la *clomipramina*, en las mismas dosis.

#### *Neurolépticos fenotiazínicos:*

Potencian los efectos de los antidepresivos tricíclicos. Se usa la *clorpromazina*, en dosis de hasta 50-100 mg/día. Ha de tenerse cuidado con los ancianos, por la frecuente aparición de parkinsonismos secundarios. Otra alternativa sería la *levomepromazina*, a la misma dosis.

#### *Anticonvulsivantes:*

En el caso de aparecer un dolor paroxístico se utiliza la *carbamazepina*, hasta 1.200 mg/día, también con un inicio prudente a bajas dosis. Habrá que monitorizar los cambios hematológicos de esta droga con frecuencia en los primeros meses (leucopenia, alteraciones en la coagulación). Actualmente se da preferencia a la *gabapentina*, 300 a 600 mg/día, con la somnolencia como efecto colateral destacable y sin apenas interacciones medicamentosas.

#### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):*

El uso de los AINES está indicado para el bloqueo de las prostaglandinas. La *indometazina*, *naproxeno*, *cetoprofeno* o *piroxicam* forman parte de este grupo y son los más usados para tratar estímulos nociceptivos residuales.

Finalmente, la *asociación* de amitriptilina, clorpromazina y AINES tiene la importante ventaja (en contextos como Brasil) del bajo coste para el paciente<sup>(85)</sup>.

El tratamiento de este dolor crónico no persigue simplemente la interrupción de los síntomas, sino aminorar el sufrimiento, mejorar el humor y capacidad de sentir placer, concentrarse, trabajar y convivir con la familia y la sociedad.

#### *Problemas comúnmente encontrados en la práctica cotidiana:*

Hasta ahora me he limitado a exponer la "teoría", que nos muestra una Poliquimioterapia robusta, con un bajísimo índice de recidivas y prácticamente nin-

guna resistencia. El paciente es diagnosticado en las unidades de salud, es clasificado como pauci o multibacilar y de inmediato comienza el esquema PQT correspondiente, dándose alta al final y terminándose el “problema”. Bien, esto no es ciertamente así, y tras largas conversaciones con profesionales de campo, que en el día a día se deparan con la responsabilidad de diagnosticar y tratar lepra, se llega a la conclusión de que el tratamiento no es tan fácil, que cuando no hay problemas de tolerancia todo transcurre con normalidad, pero aún así existen barreras para conseguir que el paciente cumpla correctamente el esquema PQT (en la actualidad presentan las estadísticas un porcentaje de abandonos de hasta un 30% en Brasil)<sup>(86)</sup>. Y es ahí donde la investigación farmacológica ha de dar respuesta a las “lagunas” de tan eficaz esquema terapéutico. Por ejemplo:

#### *Desconocimiento de la situación epidemiológica real:*

No olvidemos las peculiaridades que comentábamos al principio, se trata de una enfermedad de tremenda importancia en Salud Pública, por el número de casos actuales en nuestro Estado, pero sobre todo porque en la actualidad aún nos resulta imposible conocer con exactitud el número de infectados reales, y sobre todo cuántos y cuáles de ellos van a desarrollar la enfermedad, cuántos están en estos momentos contaminando ya a la comunidad sin ser conscientes de ello. Se precisa descubrir medios diagnósticos precoces para iniciar cuanto antes el tratamiento, sobre todo en los pacientes MB. Cuanto más iniciales las lesiones es más difícil llegar a un diagnóstico clínico, y el ML-Flow está lejos aún de ser un elemento cotidiano en las consultas.

#### *Necesidad de actitudes más activas:*

El control epidemiológico de la lepra exige además una actitud no sólo de vigilancia por parte de los profesionales sanitarios, sino además de busca activa, sobre todo en las familias donde ya existe un caso diagnosticado, sea éste PB (habrá que buscar la fuente MB) o MB (habrá que buscar entre los convivientes posibles contaminados).

#### *Falta de educación sanitaria: preconcepto de población:*

Por el escaso y distorsionado conocimiento que la población (y algunos profesionales sanitarios) poseen sobre la lepra, sus formas de transmisión y tratamiento, por el miedo a la marginación social y hasta laboral, es difícil que el paciente solicite por voluntad propia la primera consulta, haciéndolo en casos ya avanzados en que las lesiones residuales van a ser importantes, siendo éstas en muchos casos secundarias a procesos infecciosos o vasculares sobreañadidos y que continuarán su evolución a pesar de una PQT correcta. Es difícil explicar al paciente que a pesar de tomar la medicación esa mano o ese pie no volverán a la normalidad, y hasta continuará la reabsorción ósea y pérdida de dedos. Se diag-

nostica, pues, tarde, y con grados de incapacidad altos. Es por ello de la máxima importancia la educación sanitaria, sea en la consulta con el paciente, en el domicilio con su familia o en la comunidad en general.

#### *Tratamientos largos, difíciles de ser cumplidos:*

El tiempo de la actual quimioterapia, de 6 meses como mínimo, a pesar de ser mucho más corto que un tratamiento de hipertensión o diabetes de por vida, es aún demasiado prolongado, sobre todo pensando que ha de tomar como mínimo dos fármacos y que en muchos casos las lesiones desaparecen con prontitud. Tratamientos cortos y mínimo número de fármacos deberían ser nuestro objetivo.

#### *Pigmentación por la clofazimina:*

La pigmentación que la clofazimina induce en los pacientes, junto al marcado desecamiento cutáneo, es una marca patente de estar tomando PQT, y por tanto ser leproso. El paciente no se toma toda la medicación porque sabe que será “descubierto”. Es preciso conseguir análogos de la clofazimina que no produzcan tal efecto colateral.

#### *Reacciones a las sulfonas:*

En ocasiones se producen reacciones sulfónicas, que son erróneamente diagnosticadas como reacciones tipo II, siendo tratadas –incorrectamente– con talidomida. Otro problema es la anemia hemolítica producida en muchas ocasiones en pacientes de raza negra con déficit enzimáticos que no habían sido diagnosticados.

#### *Teratogenia de la talidomida:*

La talidomida es el medicamento de primera elección para el tratamiento del ENL. Otras posibilidades serán bienvenidas en el caso de la mujer en edad fértil, mas urge investigar otros derivados de este ya más que comprobado eficaz medicamento para eliminar su poder teratogénico.

#### *Corticodependencia:*

Los corticoides son empleados en casos innecesarios, y normalmente a dosis insuficientes, de modo que el paciente permanece recibiendo el tratamiento durante tiempo prolongado, con todos sus problemas. Y a la hora de la retirada, comienzan las dificultades, el paciente recae múltiples ocasiones y no hay manera de liberarlo por completo. Se precisan estudiar esquemas alternativos para el tratamiento de los episodios reaccionales, que permitan a los pacientes salir de la corticoterapia.

### *Primeras resistencias a la PQT:*

A pesar de ser infrecuentes, ya existen resistencias a los medicamentos habituales empleados en la PQT. Urge encontrar alternativas, nuevas familias de fármacos con actividad antibacteriana para el caso de mutantes resistentes a los esquemas actuales.

### *Enfermedad inmunológica:*

La lepra se ha desvelado como una enfermedad enteramente inmunológica: el germen siempre está presente, pero en ocasiones la persona no enferma, o lo hace levemente y cura por sí misma, o empeora hasta los peores cuadros dermato-neurológicos. La diferencia la marca el comportamiento del sistema inmunitario, el tipo de linfocinas circulantes, los linfocitos que predominan (Th1 o Th2). Los episodios reaccionales no son más que un comportamiento exacerbado de un sistema inmunitario que hasta ahora no se había pronunciado. Urge investigar mejor el papel de las diferentes citoquinas, factores de crecimiento y necrosis tumoral en todos estos fenómenos, así como la posibilidad de usarlos como parte de la terapia.

### *Vacunas:*

La prevención *secundaria* (el diagnóstico precoz e inmediato tratamiento) de la enfermedad es importante, pero lo es más aún la prevención *primaria*, es decir, conseguir que el individuo susceptible se encuentre en las condiciones idóneas para no enfermar, es decir, disminuir o eliminar tal susceptibilidad, es decir... vacunar. Urge encontrar nuevas y eficaces vacunas que mejoren los resultados de la actual BCG que viene siendo usada hasta ahora. Nuevas micobacterias afines, asociaciones...

### *Lesiones residuales:*

Tras el tratamiento medicamentoso, en muchos casos quedan secuelas. Unas veces son simplezas, manchas que no se fueron. Es difícil convencer al paciente de que está curado cuando aún presenta lesiones, que permanecen anestésicas. O parestesias en una mano o pie; o la fuerza no se recuperó; o persisten lancinantes dolores neurales. Hay que investigar nuevos tratamientos tópicos para mejorar el aspecto estético de las manchas y mejores esquemas para los dolores neuropáticos.

El perfeccionamiento de las técnicas de cirugía reparadora y estética (neurolisis, trasposiciones tendinosas, reparación de lagofthalmos o lesiones nasales...) está más allá de los propósitos de esta revisión, pero vale decir que los campos de investigación son múltiples y abarcan muchas especialidades. Aquí nos referiremos simplemente a lo que queda por hacer en el campo de la farmacología.



Una pieza esencial...

...en el tratamiento de las infecciones bacterianas cutáneas

# Plasimine

Mupirocina 2%

15g / 30g



**Plasimine** Mupirocina. Composición: Pomada 2%. Cada gramo contiene: Mupirocina (DC) 20 mg. Excipientes: polietilenglicol, e.a. **Propiedades:** Mupirocina, principio activo de PLASIMINE Pomada, es un antibiótico de amplio espectro obtenido por fermentación a partir de *Pseudomonas fluorescens*, cuya estructura química y mecanismo de acción están relacionados con los de otros antibióticos. Inhibe "in vivo" la síntesis bacteriana de proteínas mediante fijación específica e irreversible a la molécula-RNA ribosoma bacteriana. Este mecanismo de acción y su estructura probablemente favorecen la ausencia de resistencia cruzada con otros antibióticos. Mupirocina, a concentración antimicrobiana mínima (CIM) presenta acción bactericida; sin embargo, a concentraciones mayores (asociadas con la administración tópica o bactericida). Debe utilizarse exclusivamente por vía tópica. Aunque los estudios realizados revelan una buena penetración en el estrato córneo de la piel, la absorción sistemática de mupirocina tras su administración tópica es muy escasa. Mupirocina (pomada) es soluble en agua y se mezcla fácilmente con los aceites. **Indicaciones:** PLASIMINE Pomada (Mupirocina) está indicada en el tratamiento tópico de infecciones cutáneas bacterianas primarias: impetigo, forúnculo y furúnculos. **Actividad antibacteriana:** Mupirocina es activa "in vitro" frente a las microorganismos responsables de la mayoría de las infecciones cutáneas. Se acción es especialmente potente frente a *Staphylococcus aureus*, pero las altas concentraciones asociadas en pomadas de administración tópica, permiten incluir también *Staphylococcus aureus* en su espectro. Entre los microorganismos sensibles se incluyen: *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas productoras de enterotoxinas y cepas *Methicillin-resistant*), *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter baumannii*, *Brucella abortus*, *Bacteroides fragilis*, *Brucella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas maltophilia*. **Farmacología y forma de administración:** Adyuvante y vehículo. Debe aplicarse una pequeña cantidad de pomada sobre la zona afectada hasta 3 veces al día durante 5-10 días, según sea la respuesta terapéutica. En caso recidivado puede sufrirse la zona afectada con vendas occlusivas de gasas. Los pacientes que no respondan a la siguiente dosis, en el plazo de 2 a 5 días de tratamiento, deberán ser reevaluados. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a mupirocina o a otros polímeros que contengan polietilenglicol. **Precauciones:** PLASIMINE Pomada contiene polietilenglicol, que se absorbe a través de heridas o piel abrasada y se excreta por el riñón. Por este motivo, PLASIMINE Pomada debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia de función renal (renal insuficiencia severa). No debe utilizarse para heridas o piel intacta. Como ocurre con otros farmacos antimicrobianos, debe evitarse el contacto directo de la pomada con los ojos. No mezclar PLASIMINE Pomada con otros pomadas para uso tópico. **Embalaje y fecha de caducidad:** La información de mupirocina o de sus derivados en relación de experimentación animal, no ha mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, no existe suficiente evidencia de seguridad para recomendar su uso durante la gestación y la lactancia. **Efectos secundarios:** En los ensayos clínicos realizados, se han descrito algunos efectos adversos menores, localizados en el área de aplicación, como escozor, quemazón, eritema, prurito y sequedad de la piel. **Indicación y uso durante el embarazo:** No se han descrito cuadros de intoxicación. En caso de embarazo o ingesta accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 91 562 04 70. **Presentaciones y conservación:** Tubo de 15 g de pomada al 2%. Tubo de 30 g de pomada al 2%. **Conservar a temperatura ambiente (entre 4 y 25 °C). La pomada estará al final de tratamiento debe desecharse. Procs y condiciones de dispensación:** Tubo de 15 g PVP/PA-PS, 4.75€. Tubo de 30 g PVP/PA-PS, 9.00€. Incluir en la Seguridad Social. **Notificación comercial:** Licencia GSK LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Laboratorios Isdin, S.A. Av. Diagonal, 520, 08036 Barcelona.

ISDIN



Algunas conclusiones sobre la PQT actual:

En el 7.º Encuentro de Expertos en Lepra de la OMS, en junio de 1997 se llegaron a algunas interesantes conclusiones:

1. La implementación de la PQT ha sido muy efectiva en la reducción de la prevalencia de la lepra, y debe continuar siendo aplicada.
2. Es muy importante detectar y tratar los casos que permanecen ocultos en la comunidad.
3. Hay que continuar luchando por descubrir formas de diagnóstico y de tratamiento más simples.
4. Es posible usar la dosis única ROM para la lepra paucibacilar de lesión única. Y posiblemente sea factible disminuir el tiempo de tratamiento de PQT para pacientes multibacilares aún más (por debajo de 12 meses).
5. Los pacientes con intolerancia a la clofazimina pueden recibir una dosis mensual ROM durante 24 meses. Pacientes MB que no pueden tomar rifampicina pueden recibir ofloxacino y minociclina.
6. En casos de dificultades logísticas es posible una cierta flexibilidad con los pacientes y proveer de medicación para tiempo superior a 1-2 meses.
7. La aplicación de la BCG ha sido un factor clave para disminuir la incidencia en algunas poblaciones. Sin embargo, dosis repetidas de BCG no se recomiendan en todos los casos por ser poco coste-efectivas, existir dificultades operacionales y contraindicaciones en sujetos HIV+ sintomáticos.
8. Son necesarias nuevas estrategias para implantar actividades de rehabilitación y prevención de discapacidades.
9. Se precisa una evaluación continua para monitorizar en todo momento la situación de la lepra a escala mundial, a través de indicadores, para detectar precozmente situaciones de riesgo comunitario.
10. Las actividades contra esta enfermedad deben incluirse dentro del sistema general de salud, implicando a la comunidad.
11. Es preciso sustentar las actividades tras la fecha-límite de 2.000, pues aparecerán todavía nuevos casos y permanecerán las discapacidades de los pacientes ya tratados.

Y quedan muchas preguntas por responder: ¿Cómo bloquear la transmisión si no sabemos exactamente cómo se produce? ¿Podemos detectar la infección más precozmente, hacer el diagnóstico antes? ¿Existe algún reservorio no-humano hasta ahora desconocido, un vector, una fuente medioambiental? ¿Cuál es la base de la predilección de la micobacteria por los nervios, el mecanismo que subyace a las reacciones?...

## REFERENCIAS

1. OPROMOLLA, DVA: História. In: *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos "Dr Reynaldo Quagliato"; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 1-5.
2. CAMARGO, D; OROZCO, LC: *Bacteriologia de Micobacterium leprae*. In: OROZCO, LC: *Lepra*. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 19-25.
3. SARMIENTO C; Orozco LC: Tratamiento. In: Orozco LC: *Lepra*. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 151-165.
4. GOULART, IM, REIS, AC, DE REZENDE, TM, BORGES, AS, FERREIRA, MS, NISHIOKA, AS: *Aplastic anaemia associated with multidrug therapy (dapson, rifampicin and clofazimine) in a patient with lepromatous leprosy*. *Lepr rev* 2005 Jun; 76(2): 167-9.
5. LARDO, M; DIAZ, N; ARTAZA, JR; CARBIA, CD; NAZER, R; VALDEZ, R: *Vitamina E como agente protector de hemólisis em pacientes de lepra tratados on dapsona*. *Medicina*. Vol. 57, No. 2 1997. p. 150-154
6. HALIM, NK, OGBEIDE, E: *Haematological alterations in leprosy patients treated with dapson*. *East Afr Med J*. 2002 Feb; 79(2): 100-2.
7. THAPPA, DM, SETHURAMAN, G: *Dapsone (sulfone) syndrome (CME)*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000; 66: 117-120
8. AGRAWAL, S; AGARWALLA, A: *Dapsone hypersensitivity syndrome: a clinico-epidemiological review*. *J Dermatol* 2005 Nov; 32 (11): 883-9.
9. ALVES-RODRIGUES EN; RIBEIRO, LC; SILVA, MD; TAKIUCHI, A; FONTES, CJ: *Dapsone Syndrome with acute renal failure during leprosy treatment: case report*. *Braz J Infect Dis* 2005 Feb; 9 (1): 84-6. Epub 2005 Jun 6.
10. BUCARETCHI, F; VICENTE, DC; PEREIRA, RM, TRESOLDI, AT: *Dapsone hypersensitivity syndrome in na adolescent during treatment of leprosy*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004 Nov-Dec;46 (6): 331-4. Epub 2005 Jan.
11. BHAT, RM; RADHAKRISHNAN, K: *A case report of fatal dapson-induced agranulocytosis in an Indian mid-borderline leprosy patient*. *Lepr Rev*. 2003 Jun; 74(2): 167-70.
12. JHA, SH; REDDY, JA, DAVE, JK: *Dapsone-induced acute pancreatitis*. *Ann Pharmacother*. 2003 Oct; 37(10): 1438-40.
13. ALVES-RODRIGUES, EN; RIBEIRO, LC; SILVA, MD; TAKIUCHI, A; RABEL-FILHO, OC; MARTINI-FILHO, C; FONTES, CJ: *Renal hypersensitivity vasculitis associated with dapson*. *Am J Kidney Dis* 2005 Oct; 46(4): 51-3.
14. OPROMOLLA, DVA: *Terapêutica*. In: *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos "Dr Reynaldo Quagliato"; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 95-99.
15. SARMIENTO, C; OROZCO, LC: *Tratamiento*. In: OROZCO, LC: *Lepra*. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 151-165.
16. TALHARI, S; GARRIDO, NEVES R: *Tratamento*. In: *Hanseníase*. 3ª Edição. Manaus: Gráfica Tropical 1997. p.113-114.
17. NIX, DE; ADAM, RD; AUCLAIR, B; KRUEGER, TS; GODO, PG; PELOQUIN, CA: *Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004 Jan; 84(6): 365-3.



18. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 44.
19. JADHAV, MD; SATHE, AG; DEORE, SS; PATIL, PG; JOSHI, NG: *Tissue concentration, systemic distribution and toxicity of clofazimine – an autopsy study*. *Indian J Pathol Microbiol*. 2004 Oct; 47 (4):590.
20. PAIS, AV; PEREIRA, S; GARE, I; STYEPHEN, J; ANTONY, M; INCHARA, YK: *Intra-abdominal, crystal-storing histiocytosis due to clofazimine in a patient with lepromatous leprosy and concurrent carcinoma of the colon*. *Lepr Rev*. 2004 Jun; 75 (2): 171-6.
21. OPROMOLLA, DVA: *Terapêutica*. In: *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos “Dr Reynaldo Quagliato”; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 95-99.
22. SARMIENTO, C; OROZCO, LC: *Tratamiento*. In: OROZCO, LC: *Lepra*. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 151-165.
23. TALHARI, S; GARRIDO, NEVES, R: *Tratamiento*. In: *Hanseníase*. 3ª Edição. Manaus: Gráfica Tropical 1997. p.113-114.
24. MUTHUKUMAR, T; JAYAKUMAR, M; FERNANDO, EM; MUTHUSETHUPATHI, MA: *Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients*. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct; 40 (4): 690-6.
25. SARMIENTO, C; OROZCO, LC: *Tratamiento*. In: OROZCO, LC: *Lepra*. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 151-165.
26. OPROMOLLA, DVA: *Terapêutica*. In: *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos “Dr Reynaldo Quagliato”; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 95-99.
27. TALHARI, S; GARRIDO NEVES, R: *Tratamiento*. In: *Hanseníase*. 3ª Edição. Manaus: Gráfica Tropical 1997. p.113-114.
28. SARMIENTO, C; OROZCO, LC: *Tratamiento*. In: OROZCO, LC: *Lepra*. Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 151-165.
29. OPROMOLLA, DVA: *Terapêutica*. In: *Noções de hansenologia*. Centro de Estudos “Dr Reynaldo Quagliato”; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 95-99.
30. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 35.
31. BRASIL. MINISTERIO DE SAUDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos*. 2001. p. 81-84.
32. GELBER, RH; BALAGON, VF; CELLONA, RV: *The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004 Dec; 72 (4): 493-500.
33. RODRIGUEZ, G; PINTO, R; LAVERDE, C; SARMIENTO, M; RIVEROS, A; VALDERRAMA, J; ORDOÑEZ, N: *Relapses after multibacillary leprosy treatment*. *Biomédica* 2004 Jun; 24(2): 133-9.
34. NORMAN, G; JOSEPH, G; RICHARD, J: *Relapses in multibacillary patients treated with multi-drug therapy until smear negativity: finding after twenty years*. *Int J Lepr Other Micobact Dis*. 2004 Mar; 72(1):1-7.

35. KUMAR, A; GIRDHAR, A; GIRDHAR, BK: *Pattern of bacillary clearance in multibacillary leprosy patients with multidrug therapy. Acta Leprol.* 2003; 12(3):123-8.
36. FLAGEUL, B: *Current guidelines for leprosy treatment. Bull Soc Pathol Exot.* 2003 Jan; 96(5): 357-61.
37. CELLONA, RV; BALAGÓN, MF; DE LA CRUZ, EC; BURGOS, JA; ÁBALOS, RM; WALSH, GP; TOPOLSKI, R; GELBER, RH; WALSH, DS: *Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. Int J Other Mycobact Dis.* 2003 Dec; 71(4):308-19.
38. BISWAS, S; MONDAL, KK: *Multidrug therapy in leprosy can prevent relapse- a retrospective study. Indian J Lepr,* 2002 Oct-Dec; 74(4): 313-8.
39. EBENEZER, GJ; NORMAN, G; JOSEPH, GA; DANIEL, S; JOB, CK: *Drug resistant-Myco bacterium leprae- results of mouse footpad studies from a laboratory in south India. Indian J Leprosy.* 2002 Oct-Dec;74(4); 301-12.
40. OLIVEIRA, ML; PIERRO, AP; SILVEIRA, PA; CAMPOS, MM; VILELA, MF: *Relapse of lepromatous leprosy after WHO/MDT with rapid bacterial growth. Lepr Rev* 2002 Dec; 73(4): 386-8.
41. BRASIL. MINISTERIO DE SAUDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica . Área Técnica de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos.* 2001. p. 81-84.
42. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 37.
43. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 38.
44. OPROMOLLA, DVA: *Terapêutica.* In: \_\_\_\_\_*Noções de hansenologia.* Centro de Estudos "Dr Reynaldo Quagliato"; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 95-99.
45. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 39.
46. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 40.
47. JACOBSON, RR; HASTINGS, R: *Rifampicin-Resistant Leprosy. Lancet* 1976;2: 1304-1305.
48. GROSSET, JH et al: *Study of 39 Documented Relapses of Multibacillary Leprosy after Treatment with Rifampicin. Int J Leprosy* 1989; 57: 607-614.
49. Workshop on Experimental Chemotherapy of Leprosy. *Int J Leprosy* 1987; 55, No. 4 (suppl): 798-900.
50. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 19.
51. BRASIL. MINISTERIO DE SAUDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos.* 2001. p. 81-84.
52. EMMANUEL, M, GUPTA, MD: *Lesional Characteristics and histopathology in paucibacillary leprosy patients with 2 or 3 skin lesions: comparison between ROM and PB-MDT regimens. Indian J Lepr* 2005 Jan-Mar; 77(1): 19-25.

53. DESHMUKH, AR; DHURAT, RS; JERAJANI, HR: *A comparative clinico-pathological study of single dose ROM in paucibacillary leprosy patients with 1-3 skin lesions. Indian J Lepr.* 2004 Feb; 31(2): 364.
54. BRASIL. MINISTERIO DE SAUDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica . Área Técnica de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos.* 2001. p. 81-84.
55. The final Push Strategy to Eliminate Leprosy as a Public Health Problem-Questions and answers. World Health Organization-Geneva. 2003. Question 36.
56. ASSOCIAÇÃO MEDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes, v. III, São Paulo, Brasília, 2005.
57. RICHARDUS, JH; WITHINGTON, SG; ANDERSON, AM; CROFT, RP; NICHOLLS, PG; VAN BRAKEL, WH; SMITH, WC: *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 Dec;74(4): 319-27.
58. LEANG, B; LYNEN, L; TOOTILL, R; GRIFFITHS, S; MONCHY, D: *Death caused by strongyloides hyperinfection in a leprosy patient on treatment for a type II leprosy reaction.* *Lepr Rev.* 2004 Dec; 75(4):398-403.
59. RODRÍGUEZ, G: *Estados reaccionales.* In: OROZCO, LC: *Leprosy.* Instituto Nacional de Salud. Santafé de Bogotá, Colombia. 1996. p. 129-142.
60. OPROMOLLA DVA: *Manifestações clínicas e reações.* In: \_\_\_\_\_ *Noções de hansenologia.* Centro de Estudos "Dr Reynaldo Quagliato"; Instituto Lauro Souza Lima, Bauru-SP, 2000, p. 51-58.
61. BRASIL. MINISTERIO DE SAUDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica . Área Técnica de Dermatologia Sanitária. *Hanseníase: atividades de controle e manual de procedimentos.* 2001. p. 56-58.
62. VILLAHERMOSA, LG; FAJARDO, TT JR; ÁBALOS, RM; BALAGÓN, MV; TAN, EV; CELLONA, RV; PALMER, JP; WITTES, J; THOMAS, SD; KOOK, KA; WALSH, GP; WALSH, DS: *A randomized, double-blind, double-dummy controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum.* *Am J Trop Med Hyg.* 2005 May; 72(5):518-526.
63. AUSTRALIAN DRUG EVALUATION COMMITTEE (ADEC): 229<sup>th</sup> meeting recommendations. *Commonwealth of Australian Gazette.* No GN 35, 3 September 2003.
64. T. D. STEPHENS, C. J. BUNDE, and B. J. FILLMORE: *Reinventing thalidomide Biochem. Pharmacol.* 2000, **59**, 1489.
65. J. N. GORDON, P. M. GOGGIN: *Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness.* *Clinical Toxicology Review*, Vol. 21, No 5 (1999).
66. CEM, AR, M; SOVSAL, T; HATEMI, G; SALIHOGLU, A; YAZICI, H; ULKU, B: *Successful management of cryoglobulinemia-induced leukocytoclastic vasculitis with thalidomide in a patient with multiple myeloma.* *Ann Hematol* 2005 Sep; 84(9): 609-13. Epub 2005 May 19.
67. T. D. STEPHENS, C. J. BUNDE and B. J. FILLMORE: *Reinventing thalidomide Biochem. Pharmacol.* 2000, **59**, 1489.
68. STEVEN, TK: *Properties of thalidomide and its analogues: implications for anti-cancer therapy.* *APPS Journal* 2005; 7(1):E14-E19

69. TEO, SK; RESTZAC, KE; SCHEFFER, MA; KOOK, KA; ZELDIS, JB; STIRLING, DI; THOMAS, SD: *Thalidomide in the treatment of leprosy. Microbes Infect* 2002 Sep; 4(11): 1193-202.
70. HASLETT, PA; ROCHE, P; BUTLIN, CR; McDONALD, M; SHRESTHA, R; MANANDHAR, R; LEMASTER, J; HAWKSWORTH, R; SHAH, M; LUBINSKY, AS; ALBERT, M; WORLEY, J; KAPLAN, G: *Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. J Infect Dis* 2005 Dec 15; 192(12): 2045-53. Epub 2004 Nov 10.
71. T.D. Stephens; R. Brynner: *Dark remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, MA: Perseus Books, 2001.
72. MARRIOT, JB; DREDGE, K; DALGLEISH, AG: *Thalidomide derived immunomodulatory drugs (ImiDs) as potential therapeutic agents. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2003 Sep; 3(3):181-6
73. DIMOPOULOS, MA, ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU, V: *Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. Am J Med* 2004 Oct 1; 117(7):508-15.
74. JOGLEKAR, S; LEVIN, M: *The promise of thalidomide: evolving indications. Drugs Today (Barc)* 2004 Mar; 40(3): 197-204.
75. LAFFITTE, E; REVUZ, J: *Thalidomide: one old drug with new clinical applications. Expert Opin Drug Saf*. 2004 Jan; 3(1):47-56.
76. PERRI, AJ; HSU, S: *A review of thalidomide's history and current dermatological applications. Dermatol Online J* 2003 Aug; 9(3):5.
77. EISENKRAFT, A; LURIA, S; ROBENSHTOK, E; HOURVITZ, A: *Using Thalidomide against pathological neovascularization. Harefuah* 2003 Mar; 142(3):212-6, 237.
78. OKAFOR, MC: *Thalidomide for erythema nodosum leprosum and another applications. Pharmacotherapy* 2003 Apr; 23(4): 481-93.
79. [No authors listed]: *Thalidomide: new preparation. For well-defined indications. Prescrire Int* 1998 Oct; 7(37): 131-4.
80. DREDGE, K; MARRIOT, JB; DALGLEISH, AG: *Immunological effects of thalidomide and its chemical and functional analogs. Crit Rev Immunol* 2002; 22(5-6):425-37.
81. GEORGE MULLER, PHD: *The future of thalidomide therapy for rheumatoid Arthritis and ankylosing spondylitis. Journal of Clinical Oncology*, Vol 22, No 16 (August 15), 2004: pp. 3212-3214.
82. PEUCKMANN, V; STRUMPF, M, ZENZ, M; BRUERA, E: *Novel potential uses of thalidomide in the management of pain? A review of the literature. Schmerz* 2003 Jun; 17(3): 204-10
83. VESCOVO, G; RAVARA, B; ANGELINI, A; SANDRI, M; CARRARO, U; CECONI, C; DALLA LIBERA, L: *Effect of thalidomide on the skeletal muscle in experimental heart failure. Eur J Heart Fail* 2002 Aug; 4(4): 455-60.
84. [No authors listed] *Skin Therapy letter* vol3, No 3. December 1997.
85. ASSOCIAÇÃO MEDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes, v. III, São Paulo, Brasília, 2005.
86. "CURSO DE MULTIPLICADORES EM HANSENIASE" Secretaria Estadual de Saúde. Cuiabá-MT. Junho 2005.



## EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL RURAL DE REFERENCIA EN LA LEPROA EN LA PROVINCIA DE ARSI EN ETIOPÍA.

### EVALUACIÓN DE LOS CASOS DE LEPROA EN HOSPITAL GENERAL DE GAMBO, ETIOPÍA

JOSÉ MANUEL RAMOS<sup>1,2</sup>, FRANCISCO REYES<sup>1</sup>, FRANCISCO LORENTE<sup>1,3</sup>

#### RESUMEN

La lepra es un problema de Salud Pública en Etiopía con 0,8 casos por cada 10.000 habitantes. El Hospital General Rural de Gambo es un centro de referencia de la provincia de Arsi (Etiopía) para el tratamiento de la lepra. Durante los 9 años del estudio ingresaron 889 pacientes con lepra. La estancia media de los pacientes fue de 84,12 días. Los motivos del ingreso hospitalario fueron: ulceración de las extremidades (52,3%), reacción reversa (20,3%), neuritis (9,1%), eritema nudoso leproso (4,5%), problemas oculares (1,3%) y otros problemas no relacionados con la lepra (13,5%).

En los últimos 5 años fueron diagnosticados 98 nuevos casos de lepra. Nueve (9,5%) pacientes eran menores de 15 años. El estudio bacteriológico de piel y mucosa se realizó en 93 (94,8%) casos; de ellos en 55 (56,1%) pacientes la prueba fue positiva. La mayoría de los casos fueron lepra multibacilar (n=84; 85%) y solo 14 (14,3%) lepra paucibacilar. Treinta y siete (37,8%) pacientes no tenían ningún grado de incapacidad, 25 (25,5%) tenían una incapacidad grado 1 y 36 (36,7%) una de grado 2.

La lepra debe seguir recibiendo esfuerzos para mejorar la atención de los pacientes y disminuir las limitaciones funcionales que causan.

<sup>1</sup> Hospital General Rural de Gambo, Etiopía.

<sup>2</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

<sup>3</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatológica Infantil, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Correspondencia:** José Manuel Ramos: Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. Camí de l'Almazara, 11, CP: 03203 Elche. Alicante. España. E-mail: [jramosrincon@yahoo.es](mailto:jramosrincon@yahoo.es).

**PALABRAS CLAVE:** Lepra, incapacidad, hospitalización, centro de referencia.

## INTRODUCCIÓN

La lepra en Etiopía se considera un problema de Salud Pública. Desde la década de los cincuenta se ha realizado un esfuerzo en el control de la enfermedad mediante la creación de una Oficina Nacional de la Lepra dentro del Ministerio de Sanidad bajo el apoyo de la "German Leprosy Relief Association" (GLRA). En Etiopía hay tres regiones con lepra endémica, la Oromiya, Amhara y las tierras de altas del centro y sueste <sup>(1)</sup>.

Con la introducción de los tratamientos combinados (multi-drug therapy o MDT) y la posterior reducción de la duración del mismo se ha observado una disminución de la prevalencia de la lepra en Etiopía; aproximadamente un 0,5% anual de los nuevos casos de lepra notificados cada año. El menor número de los casos lepra diagnóstica ha supuesto una disminución de la carga de trabajo de los servicios de leprología, que a lo largo de los años se han integrado en el Programa Nacional de Control y Prevención de la Lepra de Etiopía <sup>(1)</sup>.

En el año 1994 se creó el Programa combinado de Control de la Tuberculosis y la Lepra en Etiopía <sup>(1)</sup> con los objetivos de limitar la trasmisión de la infección, reducir la morbilidad, mortalidad y daños funcionales y prevenir la aparición de resistencia a los fármacos. Con este programa los pacientes con lepra son diagnosticados y tratados en centros generales con otros pacientes lo que ha permitido aminorar la estigmatización de los pacientes con lepra <sup>(1,2,3)</sup>.

Con este trabajo se pretende describir los motivos de ingreso en la unidad de hospitalización específica de lepra del Hospital General Rural de Gambo (HGRG) que actúa como referencia de la lepra en la provincia de Arsi (Etiopía), donde los pacientes pueden ser referidos por los centros básicos de tratamiento en los últimos 8 años. Además se presentan las características clínico epidemiológicas y de los nuevos casos de lepra diagnosticados en las consultas externas del HGRG en los últimos 5 años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Aspecto general

El HGRG tiene 135 camas distribuidas en: Medicina Interna (33 camas), Tuberculosis (12 camas), Lepra (30 camas), Cirugía (12 camas), Ginecología y Obstetricia (12 camas), y Pediatría (36 camas). Se encuentra en la provincia de Arsi, a 245 Km al sudeste de la capital del país, Addis Abeba; a 2.200 metros sobre el mar, a 18 Km de la ciudad más cercana a través de una pista forestal. La provincia cuenta con una población de 2.698.370 con una densidad de 114 habitantes por Km.<sup>2</sup> En Arsi hay dos Hospitales, el HGRG y el Regional de Asela a 280 Km.



Alrededor de Gambo se encuentran cuatro estaciones de salud, dos en Arsi a un 40 Km y dos en la provincia limítrofe de Shoa Este a un 20 Km. A 40 Km se encuentra otro hospital regional, el Hospital de Shashemane, para la provincia de Shoa Este. El hospital es centro de referencia de la provincia de Arsi (Leprosy Control Referral Centre) para el tratamiento de la lepra.

### Recogida de información

Para conocer la evolución de los pacientes ingresados en la sala de lepra se han revisado los informes anuales del HGRG desde el año 1989 hasta el año 1997 según el calendario etíope (11 de septiembre de 1997 hasta el 10 de septiembre 2005 según el calendario internacional).

Para describir las características de los nuevos pacientes diagnosticados y tratados de lepra por el HGRG se ha revisado el libro de registro del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y Lepra de los pacientes con lepra disponible desde el año 1993 hasta el año 1997 del calendario etíope (11 de septiembre de 2001 hasta el 10 de septiembre 2005 del calendario internacional).

### Definiciones

Clasificación de la enfermedad. Lepra multibacilar, pacientes con más de 6 lesiones o con menos de 6 lesiones con un test cutáneo para lepra positivo. Lepra paucibacilar, pacientes con 1 a 6 lesiones cutáneas<sup>(1)</sup>.

Grados de incapacidad para el ojo: grado 1: problema ocular por la lepra con una la visión no muy afectada (visión 6/60), y grado 2: visión gravemente afectada con una visión inferior a 6/60<sup>(1)</sup>.

Grados de incapacidad para las manos y los pies: grado 1: anestesia sin deformidad; grado 2: deformidad visible, ulceraciones, y acortamiento de los dedos<sup>(1)</sup>.

### Análisis de los datos

La información de los casos fue incluida en la hoja de cálculo Excel 2000 y analizada con el paquete estadístico SPSS 12.0.

## **RESULTADOS**

### Ingresos hospitalarios por Lepra

Durante los 9 años del estudio ingresaron el HGRG 34.926 pacientes de los que 889 (2,5%) eran pacientes con lepra. El número de ingresos anuales oscila entre 120 en el año 2000 y 76 en el año 2004 (tabla I).

La estancia media de los pacientes con lepra fue de 84,12 días muy superior a la estancia media del hospital que fue de 11,24 días. La tasa de ocupación fue



del 66%, inferior a la del hospital (107,9%). Tan solo fallecieron 9 (1%) pacientes con lepra, en cambio en el hospital fallecieron 3.120 (8,9%) pacientes ingresados. No hubo ningún fallecimiento en los años 1997, 1998, 1999 y 2002. El número de ingresos anuales, la estancia media, la tasa de ocupación, y el número de fallecidos en la sala de lepra y la comparación con datos generales del HGRC se recogen en la tabla I.

En la tabla II se muestra la distribución anual de cada uno de los motivos de alta hospitalaria desde la sala de Lepra. El principal motivo al alta fue la ulceración de las extremidades (52,3%) (Figura 1). La segunda causa de alta hospitalaria fue la reacción reversa (20,3%) (Figura 2). La proporción de ingreso por reacción reversa ha disminuido en los últimos tres años (Tabla II). El alta hospitalaria por neuritis representó el 9,1% (Figura 3), el número de casos ha disminuido desde el año 2002. El alta hospitalaria por un eritema nudoso leproso supuso sólo el 4,5% (Figura 4). Los problemas oculares como principal motivo del alta hospitalaria solo fue del 1,3% (Figura 5). Otros problemas no relacionados con la lepra en pacientes leproso representaron el 13,5% de las altas hospitalarias.

#### Intervenciones ortopédicas realizadas en el año 2005

Durante el año 2005 realizaron 21 intervenciones de cirugía ortopédica a pacientes con lepra como se recoge en la tabla III. Las principales técnicas quirúrgicas realizadas fueron la amputación de extremidad inferior, amputación con sequestrectomía y desbridamiento de dedo del pie y la reconstrucción garra mano por parálisis del nervio cubital y mediano 3 ocasiones.

#### Actuación del taller ortopédico en el año 2005

En el taller ortopédico que tiene el HGRC se realizaron 189 nuevos materiales ortopédico y 192 reparaciones. El principal material realizado fue la elaboración de sandalias (54%) y botas (39,2). Las reparaciones fueron más frecuentes en las botas (47,4%), seguido en las sandalias (27,1%), muletas (11,45) y prótesis (10,9%), como recoge la tabla IV.

#### Estudio de los nuevos casos de Lepra

Desde el año 2001 hasta el año 2005 fueron diagnosticados 98 nuevos casos de lepra, 70 hombres (72,9%). La edad media de los pacientes fue 29,1 años (desviación estándar: 16,1). El más joven tenía 3 años y el más anciano 70 años. Nueve pacientes eran menores de 15 años (9,5%), 50 (52,6%) pacientes tenían entre 15 y 29 años, 14 enfermos (14,7%) estaban entre los 30 y 44 años y el resto (22 pacientes, 23,2%) eran mayores de 44 años. En 78 (79,6%) ocasiones fueron casos nuevos, en 13 (13,3%) pacientes eran recidiva tras un tratamiento con MDT completo, 4 (4,1%) eran enfermos que estaban en tratamiento en otro

**Tabla I.** Número de ingresos, estancia media, tasa de ocupación, y el número de fallecidos en la sala de lepra y la comparación con el Hospital General rural de Gambo desde el año 1997 hasta el 2005

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
N.º ingresos por lepra	87	81	101	120	117	101	119	76	87	889
N.º ingresos en el hospital	3.601	3.158	4.290	3.824	3.796	3.673	4.417	4.430	3.737	34.926
Estancia media en la sala de lepra,(días)	109,57	113,02	100,71	82,78	92,52	90,80	77,51	67,68	81,18	84,12
Estancia media en el hospital (días)	13,54	13,15	11,07	11,86	12,41	12,21	10,70	9,89	12,12	11,83
Tasa de ocupación en la sala de lepra	69,08	66,34	73,71	71,98	73,45	66,46	66,84	46,68	64,50	66,03
Tasa de ocupación en el hospital	124,10	102,61	120,87	111,89	113,79	108,29	114,17	88,99	91,96	107,90
Nº (%) de fallecidos en la sala de lepra	0	0	0	2 (1,7)	2 (1,7)	0	3 (2,5)	1 (1,3)		8 (1)
Nº (%) de fallecidos en el hospital	309 (8,5)	350 (11,1)	432 (10,7)	355 (9,3)	307 (8,1)	333 (9,1)	395 (8,9)	357 (8,1)	282 (7,5)	3.120 (8,9)

Porcentaje entre paréntesis.

**Tabla II.** Motivo de las altas hospitalarias de los pacientes ingresados en la sala de Lepra del Hospital General Rural de Gambo desde el año 1997 hasta el 2005

Motivo de alta	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Úlceras	39 (43,3)	34 (39,5)	46 (47,9)	84 (55,3)	51 (44,6)	65 (51,6)	64 (56,6)	65 (69,9)	56 (64,4)	504 (52,3)
Reacción reversa	21 (23,3)	25 (29,1)	28 (29,1)	27 (17,7)	30 (24,8)	41 (32,5)	7 (6,2)	10 (10,7)	12 (13,8)	201 (20,9)
Otras causa	8 (8,9)	3 (3,5)	9 (9,3)	13 (8,5)	21 (17,3)	15 (11,9)	26 (23,0)	10 (10,7)	8 (9,2)	113 (13,5)
Neuritis	17 (18,9)	17 (19,8)	10 (10,4)	18 (11,8)	11 (9,1)	5 (4,0)	6 (5,3)	0	5 (5,7)	89 (9,2)
Eritema nudoso leproso	2 (2,2)	3 (3,5)	1 (1)	6 (3,9)	8 (6,6)	0	10 (8,8)	8 (8,6)	6 (6,8)	44 (4,5)
Problemas oculares	3 (3,3)	4 (4,7)	2 (2,1)	4 (2,6)	0	0	0	0	0	13 (1,3)
Total de altas	90	86	96	152	121	126	113	93	87	964

Porcentaje entre paréntesis.

**Tabla III.** Cirugía ortopédica en pacientes con Lepra durante el año 2005

<i>Tipo de intervención quirúrgica</i>	<i>Total</i>
Amputación de dedo pie, secuestrectomía y desbridamiento	3
Amputación de extremidad inferior	3
Reconstrucción garra mano por parálisis del nervio cubital y mediano	3
Corrección deformidad de Dupuytren de la mano	2
Resección tarsiana y reconstrucción de la planta del pies	2
Resección artroplastia metrazo-falángica (ulcera plantar)	2
Secuestrectomía y desbridamiento de los dedos de las manos	1
Amputación dedo mano por necrosis por osteomielitis	1
Reconstrucción pie equino por parálisis ciático	1
Secuestrectomía y desbridamiento de tobillo (osteo-artritis)	1
Secuestrectomía y curetaje de calcáneo (osteitis)	1
Curetaje de rodilla	1
<b>Total</b>	<b>21</b>

**Tabla IV.** Labor del taller de ortopedia durante el año 2005

	<i>Material realizado</i>	<i>Material reparado</i>
Sandalias	102 (54,0)	52 (27,1)
Botas	74 (39,2)	91 (47,4)
Prótesis	0	21 (10,9)
Ortesis	5 (2,6)	6 (3,1)
Muletas	0	22 (11,4)
Refuerzos	8 (4,2)	0
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>192</b>

Porcentaje entre paréntesis.

centro antes de continuar con el tratamiento en el HGRG, 2 (2%) eran pacientes que habían abandonado el tratamiento y 1 (1%) paciente empezó tratamiento por otro motivo.

De los 98 casos de lepra se realizó un examen bacteriológico de piel y mucosa en 93 (94,8%) casos. De los 93 casos, se identificó bacilos ácido alcohol resistentes en 55 pacientes (56,1%). Según la clasificación de la lepra, la mayoría de los casos fueron lepra multibacilar (n=84; 85%) y sólo 14 (14,3%) fueron de lepra paucibacilar (tabla 5). En los casos de lepra multibacilar el 67,5% tenían una baciloscopia positiva el bacilo de Hansen. Ningún caso de lepra paucibacilar tenía una extensión cutánea positiva para micobacteria. En los nuevos pacientes la proporción de microbiología positiva fue discretamente inferior al resto de los casos (55,3% frente a 74,5%; p=0,1).

Treinta y siete (37,8%) pacientes no tenían ningún grado de incapacidad, 25 (25,5%) tenían una incapacidad grado 1 y 36 (36,7%) una de grado 2.

**Tabla V.** Características clínico-epidemiológicas de los casos de lepra diagnosticados en el Hospital General Rural de Gambo durante los años 2001 y 2005 según el tipo de lepra

	<i>Lepra multibacilar</i>	<i>Lepra paucibacilar</i>	<i>Total</i>
Sexo (n=96)			
Hombre	61 (74,4)	9 (64,3)	70 (72,9)
Mujer	21 (25,6)	5 (35,7)	26 (27,1)
Grupos de edad			
1-14 años	8 (9,9)	1 (7,1)	9 (9,5)
15-29 años	41 (50,6)	9 (64,3)	50 (52,6)
30-44 años	13 (16,0)	1 (7,1)	14 (14,7)
>44 años	19 (23,5)	3 (21,4)	22 (23,2)
Tipo de paciente			
Nuevos	65 (77,4)	13 (92,9)	78 (79,6)
Recidiva	12 (14,3)	1 (7,1)	13 (13,3)
En tratamiento	4 (4,8)	0	4 (4,1)
Retratamiento por abandono de tratamiento	2 (2,4)	0	2 (2)
Otros	1 (1,2)	0	1 (1)
Microbiología (n=93)			
Negativa	26 (32,5)	13 (100)	38 (40,9)
Positiva	55 (67,5)	0	55 (59,1)
Incapacidad			
No	32 (38,1)	5 (35,7)	37 (37,8)
Grado 1	19 (22,6)	6 (42,9)	25 (25,5)
Grado 2	33 (39,3)	3 (21,4)	36 (36,7)
Tratamiento con esteroides			
Sí	42 (50)	5 (35,7)	47 (48)
Cumplimiento del tratamiento			
Tratamiento completado	40 (47,6)	7 (50)	47 (48)
Abandono del tratamiento	5 (6)	0	5 (5,1)
Transferido a otro centro	34 (40,5)	5 (12,8)	39 (39,8)
En tratamiento al final del estudio	5 (6,0)	2 (2,0)	7 (7,1)

Porcentaje entre paréntesis.

El ojo mostraba algún tipo de incapacidad en 10 (10,2%) ocasiones, en 3 (3,1%) ocasiones la incapacidad era de grado 1 y en 7 (7,1%) de grado 2. La afectación ocular bilateral fue en 4 (40%) ocasiones, el ojo izquierdo en 4 (40%) y el ojo derecho en 2 (20%) ocasiones.

La incapacidad de las manos estaba presente en 50 pacientes (51%), en 24 (24,5%) ocasiones fue de grado 1 y en 26 (26,5%) de grado 2. En 38 (76%) la

afectación fue bilateral, en 8 (16%) solo estaba afectada la mano derecha y en 6 (12%) la mano izquierda.

La incapacidad del pie estaba presente en 46 (47,1%) pacientes, en 20 (20,4%) ocasiones fue de grado 1 y en 26 (26,5%) de grado 2. En 37 (80,4%) la afectación fue bilateral, en 7 (15,2%) estaba afectado el pie izquierdo y en 2 (4,4%) solo el pie derecho.

Los 14 casos de lepra paucibacilar fueron tratados con rifampicina y dapsona supervisada cada 4 semanas y dapsona diaria durante 6 meses; mientras que los 84 episodios de lepra multibacilar fueron tratados con rifampicina, clofacimina y dapsona supervisado cada 4 semanas más clofacimina y dapsona diario durante 12 meses. Cuarenta y siete (48%) de los pacientes recibieron esteroides por reacción lepromatosa.

Durante el seguimiento de los pacientes, 47 (48%) completaron el tratamiento, 39 (39,8%) fueron trasladados a otras áreas de salud para seguir el tratamiento, 5 (5,1%) fueron perdidas de seguimiento y 7 (7,1%) seguían en tratamiento a principios del año 2006

## DISCUSIÓN

En Etiopía el tratamiento con MDT se introdujo en 1983 y se alcanzó una cobertura en todo el país en el año 1995. En el año 2002 había en Etiopía 1.400 centros de atención en donde se dispensaba el MDT. Desde 1985 hasta el año 2002 se había declarados 82.640 casos de lepra<sup>(1,2)</sup>. En el año 2000 se declararon 5.500 pacientes en tratamiento con MDT, inferior al observado años antes. En el año 2004 la prevalencia en Etiopía era de 0,8 por 10.000 habitantes<sup>(1, 2, 3)</sup>.

Los resultados de este trabajo ponen de manifiesto la relevancia que supone un hospital de referencia para el tratamiento farmacológico de la lepra y de las secuelas de la lepra. En el HGRG la úlcera y la neuritis representan más del 50% de los ingresos. Si bien, se ha visto un discreto descenso a lo largo de los años gracias al diagnóstico cada vez más precoz de los casos de lepra.

La larga estancia media de los pacientes con lepra observado en el HGRG fue debido a que las úlceras precisan curas prolongadas y a que el daño neurológico por una reacción lepromatosa que precisa esteroides permanecen ingresados hasta que el cuadro neurológico mejora y el daño neuronal disminuye o se estabiliza. El ingreso hospitalario en el HGRG esta subvencionado por el programa GLRA.

En este trabajo también pone de manifiesto la escasa mortalidad hospitalaria debida a la lepra, ya que es una enfermedad crónica y causa más morbilidad que mortalidad en el momento actual<sup>(3,4)</sup>.

La rehabilitación funcional de los pacientes con limitaciones funcionales por la lepra es mínima<sup>(4, 5)</sup>. Este centro es un ejemplo de ello, a pesar de la existencia de un taller para la realización de zapatos, prótesis y órtesis y de un equipo eventual de cirujanos ortopédicos que realizan tratamientos quirúrgicos

en los pacientes con limitaciones funcionales por la lepra. Se necesita mejorar la recuperación funcional de la lepra como puede ser con la incorporación de un gimnasio de rehabilitación en el hospital de referencia de la lepra para la provincia etíope de Arsi.

En Etiopía, la proporción de niños entre los casos nuevos es del 6% <sup>(2)</sup>, en el HGRG fue discretamente superior (9%). Al analizar epidemiológicamente los nuevos casos de lepra destaca la edad, joven, el 60% menores de 30 años y el predominio de los varones.

Aunque la realización del examen bacteriológico de la piel y mucosa para identificar bacilos de Hansen, no es necesario para diagnosticar la lepra dentro del Programa Nacional de Control la Tuberculosis y Lepra de Etiopía <sup>(1)</sup>. En este centro la técnica se realizó en 94,9% de los pacientes, una proporción elevada, probablemente por la infraestructura de laboratorio de microbiología disponible en el HGRG. En número de casos de lepra MB fue del 85%, similar al observado en otros centros del Etiopía (aproximadamente 88%) <sup>(2,3)</sup>.

Respecto a la incapacidad de los nuevos casos de lepra, en Etiopía oscila entre el 12 y 15% <sup>(1,2)</sup> de los casos presentan una incapacidad grado 2 al diagnóstico de la lepra, en cambio en esta serie la proporción fue del 32%, superior a la media del país. Esto puede deberse a que el HGRG es un hospital de referencia para ingresos de pacientes con daño neuronal grave para la administración de esteroides lo que sobre estima estos pacientes.

En este trabajo también tiene la peculiaridad de la elevada tasa de transferencia de los pacientes a otros centros de salud (cerca del 40%), esto también puede explicarse al carácter de centro de referencia que tiene el HGRG. La pérdida del seguimiento sólo se observó en el 5% de los casos, proporción baja.

En conclusión la lepra continúa siendo un problema de Salud Pública de Etiopía. Por un lado pensamos que queda por hacer un esfuerzo para un diagnóstico precoz de los casos de lepra y así disminuir la proporción de limitaciones funcionales graves en el momento del diagnóstico. Y por otro lado queremos recalcar la importancia de los centros de tratamiento y control de referencia de la lepra, ya que tienen una labor importante en el tratamiento de las discapacidades funcionales y en el manejo de las reacciones leprosas. Estos centros deben ser potenciados para incorporar nuevas técnicas para mejorar las limitaciones funcionales de los pacientes con lepra como es el caso de la cirugía ortopédica y la rehabilitación.

## **AGRADECIMIENTOS**

Queremos agradecer a todas las personas que trabajan diariamente en la atención y cuidado de los pacientes con lepra del Hospital General Rural del Gambo.



**Figura 1.** Ulceraciones en ambas plantas.



**Figura 2.** Reacción reversa. Engrosamiento del nervio radial bilateral.





**Figura 3.** Neuritis. Deformidad de las manos.



**Figura 4.** Eritema nudoso leproso. Nódulos inflamatorios en la cara.





**Figura 5.** Lesiones oculares. Lagoftalmos bilateral.

## **REFERENCIAS**

1. *Tuberculosis and Leprosy Prevention and Control Team.* (Ministry of Health, Ethiopia). Disease Prevention and Control Department. 2nd ed. 2002.
2. WHO. Global leprosy situation, 2004. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005; N.º 13: 118-124.
3. GROENEN, G.: *Trends in prevalence and case finding in the ALERT leprosy control programme, 1979-1999.* *Lepr. Rev.* 2002; 73: 29-40
4. BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N.J.: *Leprosy.* *Lancet* 2004; 364: 1.209-1.219.
5. SAUNDERSON, P.; LEEKASSA, R.: *Reflection on the ILA African Leprosy Congress.* *Lepr. Rev.* 2005; 76: 108-111.

## RECIDIVAS EN PACIENTES DE LEPROA MB TRATADOS CON 24 MESES DE MDT EN EL SUROESTE DE CHINA: UN INFORME BREVE

JIANPING SHEN\*, MUSANG LIU\*, JIANHUA ZHANG\*\*,  
WENYI SU\*\*\* & GUOXING DING<sup>+</sup>

### RESUMEN

Este estudio evalúa el índice de recidivas entre los pacientes de lepra tratados con 24 meses de MDT en el suroeste de China. Para ello se llevó a cabo un estudio retrospectivo de recidivas en esa parte del país. Se diseñó un cuestionario muy detallado para recoger los datos sobre las recidivas entre pacientes MB que habían completado 2 años de tratamiento OMS/MB desde 1989 a 2000. Los datos se obtuvieron sobre 2.517 pacientes multibacilares en 27 países del suroeste de China. Entre los 2.517 pacientes MB, 235 pacientes fallecieron o se dieron de baja durante el seguimiento y 2.374 fueron controlados durante más de 3 años después de completar la MDT. La duración total del seguimiento fue de 20,825 personas-año, con una duración media de 8,27 años por paciente. Se identificaron cinco pacientes con recidivas con un índice acumulado de recidivas de 0,21/1.000 personas-año. Los IB iniciales variaron entre 1,8 a 5. Las recidivas se presentaron entre 48-158 meses después de completar la MDT. El índice de recidivas de los pacientes MB tratados con 24 meses con la pauta OMS/MB se consideró muy bajo después de un largo período de seguimiento.

\* *Department for Leprosy Control, Institute of Dermatology, CAMS, Nanjing, Jiangsu, China 21004.*

\*\* *Liangshan Prefecture Center for Disease Control, Sichuan Province.*

\*\*\* *Qianxinan Prefecture Institute of Dermatology, Guizhou Province.*

<sup>+</sup> *Zhangjiajie Prefecture Center for Disease Control, Hunan Province, People's Republic of China.*

*Correspondencia a: Jianping Shen, Department for Leprosy Control, Institute of Dermatology, CAMS, Nanjing, Jiangsu, China 21004 (e-mail: jianping\_shen2@yahoo.com.cn)*

**Este trabajo es una reproducción de "Leprosy Review", volumen 77, número 3, septiembre 2006, págs. 219-224.**

## SUMMARY

This study investigates the relapse rate among multibacillary leprosy patients treated with 24 months of MDT in south west China. A retrospective relapse survey was conducted in the southwest of China. A detailed questionnaire was designed to collect the data on relapse among MB patients who completed 2 years of the WHO/MB regimen, from 1989 to 2000. The data about 2.517 multibacillary leprosy patients in 27 counties in the southwest of China were collected. Among 2.517 MB patients, 235 patients died or were lost to follow-up and 2.374 were followed up for more than 3 years after completion of MDT.

The total duration of follow-up was 20,825 person-years, with a mean duration of 8.27 years per patient. Five patients with relapse were identified with an accumulated relapse rate of 0.21/1.000 person-years. Their initial BIs ranged from 1.8 to 5. The patients with relapse occurred 48-158 months after the completion of MDT. The relapse rate of MB patients treated with 24 months of the WHO/MB regimen was observed to be very low after long-term follow-up.

## INTRODUCCIÓN

Las recidivas son fenómenos bastante frecuentes entre los pacientes tratados con monoterapia DDS. Sin embargo, también se presentan entre los pacientes tratados con multiterapia (MDT) recomendada por la OMS. Ya existe un informe<sup>(1)</sup> que indica que la tendencia a las recidivas se incrementó entre 1985 a 2002 en China y que la proporción de casos MB entre los recientemente detectados se incrementó en los últimos 10 años en China por tanto resulta necesario evaluar la situación de las recidivas entre los pacientes mutibacilares tratados con 2 años de MDT en China. En marzo de 2004 llevamos a cabo un estudio retrospectivo entre los pacientes MB que completaron una pauta OMS/MB de 2 años desde 1989-2000 en el suroeste de China para evaluar la índice de recidivas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en 27 municipios con elevada prevalencia de lepra. Había 16 municipios en la Prefectura Autónoma de Liangshan Yi, Provincia de Sicuani, ocho municipios en la Prefectura de Qianxinan, Provincia de Guizhou, dos municipios en Ciudad Zhangjiajie y un condado en la Prefectura Autónoma de Xiangxi Tujiazu, Provincia de Hunan.

Desde 1989 a 1996, todos los pacientes baciloscopia positivos se clasificaron como MB y desde 1997 a 1998, los pacientes baciloscopia positivos y negativos con 6 o más lesiones cutáneas o 2 o más nervios afectados se clasificaron como MB. Se excluyeron los pacientes tratados anteriormente con monoterapia DDS. Sólo se incluyeron en este estudio los pacientes detectados

entre 1987 y 1998 y que completaron la pauta OMS/MB/MDT entre 1989-2000. A los pacientes MB se les administró 100 mg diarios de dapsona, 600 mg mensuales de rifampicina, 300 mg mensuales de clofazimina y 50 mg diarios durante 24 meses. La dosis mensual de MDT fue controlada por el personal sanitario (PHWs), en la residencia del paciente o en la Unidad del Municipio para el Control de la Lepra. El principio activo diario de la MDT era auto-administrado por los mismos pacientes.

Los PHW siguieron controlando a nivel municipal a los pacientes MB una vez al año durante 10 años, después de haber completado la MDT siguiendo las directrices nacionales. Se realizó una baciloscopia una vez al año para todos aquellos pacientes que resultaron IB positivos y también mientras eran IB positivos. Para los IB negativos, sólo se llevó a cabo un examen clínico para detectar nuevas lesiones. Sin embargo, se efectuó una baciloscopia en los sospechosos de presentar nuevas lesiones de recidivas y los sitios de análisis incluyeron las lesiones existentes y los puntos de rutina.

El paciente sospechoso de recidivas era examinado por al menos dos PHW. El diagnóstico final de recidiva se basaba en una evidencia clara y confirmada por dos PHW experimentados. En las áreas de estudio, cada Unidad Municipal disponía de un técnico de laboratorio experimentado. Los PHW, a nivel municipal, fueron formados en lepra durante 3 días cada 2-3 años por PHW más experimentados a nivel de distrito o provinciales.

Se sospechaban recidivas cuando había nuevas lesiones o deformidades. Se confirmaban las recidivas por la aparición de nuevos síntomas y signos de la enfermedad, después de haber completado el tratamiento y/o había una baciloscopia que revertía a positiva con un incremento de al menos 2 IB en cualquier parte anterior o una biopsia que indicaba cambios histopatológicos específicos de lepra con una cantidad de bacilos ácido-alcohol resistentes enteros (AFB).

## RESULTADOS

Entre 1989 y 2000, se dieron de alta en el estudio 2.517 pacientes MB nuevos para evaluar las recidivas. Entre los 2.517 pacientes MB, 2.374 fueron seguidos durante 3 o más años después de completar la MDT, 226 (9%) fallecieron y 9 (0.4%) no pudieron ser controlados. La duración total del seguimiento fue de 20.825 personas-año y la duración media 8.27 años.

Se confirmaron cinco casos de recidivas y, de entre ellos, dos casos se presentaron durante el cuarto año de seguimiento después de completar la MDT, uno durante el quinto año, uno durante el 6.º y uno durante el 13.º. El índice acumulado de recidivas era de 0.24/1.000 persona-año (Tabla 1).

De entre las cinco recidivas, una era varón y las otras hembras. El IB inicial varió entre 1.8 a 5.0. Al completar la MDT, el IB varió entre 0 a 2.0. En el momento de la recidiva, el IB de todos los pacientes era positivo con un IB de 1.80 a 5.0. El período de recidivas era de 48-158 meses, después de completar la MDT.

Todos los pacientes revelaron nuevas lesiones activas en el momento de confirmar la recidiva. Un paciente se presentó con nuevas lesiones y los otros cuatro fueron detectados en el campo por los PHW. Dos pacientes desarrollaron una leproreacción tipo 2 durante la confirmación de la recidiva (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo basado en las actividades rutinarias del control de la lepra en China. Todos los municipios disponían de servicios sanitarios para el control de la lepra y personal PHW a nivel municipal ya que eran municipios endémicos. Se mantuvieron al día los registros e historiales médicos. Además, el período de finalización del estudio se determinó como final del 2000, para así poder detectar recidivas durante 3 años. Aunque la posibilidad de detectar recidivas entre los 235 pacientes, fallecidos o desaparecidos para el estudio existía constituía sólo una pequeña proporción de los casos incluidos. Aunque la reactivación de la enfermedad puede ser causada por re-infección, especialmente en las áreas muy endémicas, la diferenciación entre recidiva y re-infección resulta difícil en el campo.

**Tabla 1:** Período de seguimiento y número de pacientes con recidivas

Período de seguimiento	N.º de pacientes seguidos	N.º de personas-año seguidas	N.º de pacientes con recidivas	Índice de recidivas % (1.000 persona-años)
<1	94	52*	0	0
1	29	29	0	0
2	20	40	0	0
3	209	627	0	0
4	159	636	2	1.26
5	177	885	1	0.56
6	144	864	1	0.69
7	184	1288	0	0
8	194	1552	0	0
9	226	2034	0	0
10	216	2160	0	0
11	230	2530	0	0
12	224	2688	0	0
13	183	2379	1	0.55
14	228	3192	0	0
Total	2.517	20.825	5	0.2 (0.24)

\* Pacientes fallecidos o desaparecidos para el seguimiento antes del año de completar la MDT.

**Tabla 2:** Detalles de los 5 casos recidivas después de completar 2 años de MDT desde 1989 a 2000

Pacientes	Fecha inicio MDT	IB momento diagnóstico	Fecha alta MDT	IB al finalizar MDT	Período de recidiva	Tipo de detección	Lesión cutánea en recidiva	IB en recidiva	Leprorreacción en recidiva
1	Ene 1997	5-00	Ene 1999	2-0	Ene 2003	Acude a clínica	Infiltración Nódulos, Placas	2-75	Tipo dos
2	Abr 1995	3-50	May 1997	0-00	Sept 2003	Campo visitado por PHW	Infiltración	5-33	No
3	Ago 1991	3-00	Ago 1993	0-33	Sept 1997	Campo visitado por PHW	Infiltración Nódulos, Placas	5-00	Tipo dos
4	Dic 1994	1-83	Dic 1996	0-00	Sept 2001	Campo visitado por PHW	Placas	1-80	No
5	Sept 1987	2-30	Sept 1989	0-00	Nov 2002	Campo visitado por PHW	Infiltración Nódulos, Placas	1-80	No

Estudios previos indican niveles elevados de recidivas entre los pacientes tratados con 2 años de MDT, <sup>(4-5)</sup> y CELLONA <sup>(6)</sup> informó en 2003 que había una diferencia en el índice de recidivas entre los pacientes en clínica y en el campo. SHAW informó <sup>(7)</sup> de un índice de 2.2% en 46 pacientes con un IB inicial  $\geq 3.0$  antes del tratamiento y que fueron tratados con 2 años de MDT, con un seguimiento medio de 9.26 años. DASANANJALI detectó <sup>(8)</sup> que entre 45 pacientes MB seguidos y evaluados durante 8 años después de completar 2 años de MDT no se hallaron recidivas. Otro estudio en India con 305 pacientes MB no encontró recidivas después de 5 años de seguimiento tras completar MDT <sup>(9)</sup>. HU <sup>(10)</sup> informó de 12 casos de recidivas (0.38/1000 persona-año) entre 3257 pacientes MB tratados con 24 meses de MDT y controlados durante un máximo de 18 años después de completar la MDT en la provincia de Sichuan, China. En nuestro estudio, el seguimiento constituía una actividad continua y rutinaria de los PHW a nivel municipal. El índice de recidivas de los pacientes MB después de 2 años de MDT en este estudio era muy bajo y similar a los índices detectados en otros estudios <sup>(7-9)</sup>. Nuestro trabajo incluía una pequeña proporción de pacientes que eran frotis negativos, sin embargo, la mayoría eran baciloscopia positivos en el momento del diagnóstico y con un período largo de seguimiento.

## COLABORADORES

El Dr. JIANPING SHEN organizó el grupo de estudio formado por todos los directores a nivel de distrito del programa de control de la lepra. Él diseñó el protocolo y cuestionario para llevar a cabo el estudio. Mantuvo el contacto con todos los directores de distrito durante el estudio, incluyendo las cuestiones planteadas por los directores de distrito. Todos los datos fueron confirmados por él antes de ser incluidos en el programa del Centro Nacional.

El Dr. MUSANG LIU era responsable de recoger los datos de todas las áreas de estudio y realizar el análisis estadístico.

El Dr. JIANHUA ZHANG fue el responsable de llevar a cabo el estudio en 16 municipios de la Prefectura de Liangshan. Provincia de Sichuan, República Popular China. Diseñó el protocolo y distribuyó el cuestionario por todas las unidades municipales. También era responsable de contestar las preguntas de los PHW locales, durante el estudio. Comprobó todos los datos e informes y finalmente envió todos los impresos al Centro Nacional. Después de completar el trabajo, lo revisó y efectuó los comentarios pertinentes.

El Dr. WENYI SU fue el responsable de llevar a cabo el estudio en ocho municipios de la Prefectura de Qianxinan, Provincia de Guizhou. Confeccionó el protocolo y distribuyó el cuestionario por todas las unidades municipales. Fue el responsable de responder a las cuestiones surgidas por los PHW durante el estudio. También era responsable de recoger y controlar todos los datos. Finalmente, envió todos los cuestionarios al Centro Nacional. Después de que el trabajo se completase, lo revisó e hizo los comentarios pertinentes.

El Dr. GUOXING DING era el responsable de llevar a cabo el estudio en 2 condados de Zhangjiajie y un municipio de la Prefectura Autónoma de Xiangxi Tuziazu, Provincia de Hunan. Completó los protocolos y distribuyó los cuestionarios entre todas las unidades municipales. Fue el responsable de atender y contestar todas las dudas del personal sanitario local y envió todos los informes al Centro Nacional.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los trabajadores sanitarios de las unidades para la lepra de 27 municipios de China por su gran labor en la obtención y evaluación de los resultados de este estudio.

## REFERENCIAS

1. SHEN JIAN-PING, GUPTA MD, JIANG CHENG, *et al.* – Trends of case detection and other indicators of leprosy in China during 1985-2002. *Chin Med Sci J*, 2005; **20**: 77-82.
2. CHEN XS, LI WZ, JIANG C, YE GY. – Study on risk of leprosy relapse in China: relapses after treatment with multidrug therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1999; **67**: 379-387.
3. CHEN XS, LI WZ, JIANG C, YE GY. – Leprosy in China: epidemiological trends between 1949 and 1998. *Bull World Health Org*, 2001; **79**: 306-312.
4. JAMET P, JI B. – Relapse after long-term follow-up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy. Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1996; **64**: 79-80.
5. GIRDHAR BK, GIRDHAR A, KUMAR A. – Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lepr Rev*, 2000; **71**: 144-153.
6. CELLONA RV, BALAGON MF, DE LA CRUZE EC, *et al.* – Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2003; **71**: 308-319.
7. SHAW IN, NATRAJAN MM, RAO GS, *et al.* – Long-term follow-up of multibacillary leprosy patients with high BI treated with WHO/MDT regimen for a fixed duration of two years. *Int J Lepr Mycobact Dis*, 2000; **68**: 405-409.
8. DASANANJALI K, SCHREUDER PA, PIRAYAVARAPORN C. – A study on the effectiveness and safety of the WHO/MDT regimen in the northeast of Thailand; a prospective study, 1984-1996. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1997; **65**: 28-36.
9. BISWAS S, MONDAL KK. – Multidrug therapy in leprosy can prevent relapse – a retrospective study. *Ind J Lepr*, 2002; **74**: 313-318.
10. HU LUFANG, NING YONG, LUO JIUSI, *et al.* Analysis on the leprosy relapse after fixed treatment of MDT. *China J Lepr Skin Dis*, 2005; **21**: 602-604.





## NOTICIAS

### **XLIX CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA PARA PERSONAL PARAMÉDICO**

Durante los días 2 al 6 de octubre de 2006 se ha celebrado en el Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles, el XLIX Curso Internacional de Leprología para Personal Paramédico, dirigido por el Dr. J.R. Gómez Echevarría. Han participado en él 28 cursillistas, DUEs, junto a Fisioterapeutas, TEL, Antropólogos, Biólogos, Auxiliares de Clínica y Misioneros provenientes de ONG's organizaciones de voluntarios, organizaciones religiosas que trabajan en países en vías de desarrollo.

Entre los cursillistas destacamos la presencia de 12 extranjeros, 8 de origen portugués, 1 dominicano, 1 Hondureño, 1 Nicaragüense y 1 Indio . El resto de los cursillistas proceden de diferentes lugares del Estado Español y en su mayoría participan o tienen previsto participar en actividades sanitarias relacionadas con el mundo de la cooperación.

El profesorado contó con la colaboración de V. Buigues (oftalmólogo) y Dr. JR. Gómez, Dra. B. Ratto (Psiquiatra), Dr. P. Torres (farmacéutico analista), C. Ferrer (técnico laboratorio), F. Moll (fisioterapeuta).

Durante el Curso se trataron tanto temas relacionados tanto con Lepra como Dermatología Tropical, intentando el profesorado dar conceptos básicos prácticos para el trabajo sobre el terreno en éstas enfermedades. Fue distribuida amplia bibliografía.

Agradecemos a las diferentes instituciones: Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana, Asamblea Española de la Soberana Orden de Malta, Caja de Ahorros del Mediterráneo y a la Asociación Fontilles el respaldo para que el XLIX Curso pudiera llevarse a cabo.

Asimismo también agradecemos a todos los cursillistas su receptividad e interés de iniciar y mejorar sus conocimientos sobre esta enfermedad, al profesorado su dedicación y también nuestro agradecimiento al resto del personal del Sanatorio que ha colaborado en este Curso.

*Dr. José Ramón Gómez  
Director Médico Lepra Sanatorio de Fontilles*

## **XLIII CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA PARA MÉDICOS 20 AL 24 DE NOVIEMBRE DE 2006**

Del 20 al 24 de noviembre se ha desarrollado en el Sanatorio de Fontilles el XLIII Curso Internacional de Leprología para Médicos en el que han participado 33 Médicos.

El curso va orientado al personal que trabaja sobre el terreno, en países en que la lepra sigue siendo un problema importante de salud pública. El objetivo es que los participantes adquieran conocimientos prácticos sobre el control de la enfermedad y enfermedades dermatológicas tropicales que constituyen aproximadamente el 20% de las consultas médicas que se realizan en estos países.

Dentro del profesorado debemos destacar la presencia del Dr. Luiz Claudio Dias (Dermatólogo del Hospital Alfredo da Matta - Manaus - Brasil), Dr. Mariano Pérez Arroyo (Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica. Clínica Vistahermosa. Instituto de Neurociencias), Dra. Montserrat Pérez López (Responsable Programa de Lepra en Cataluña. Adjunta del Servicio de Dermatología del Hospital de San Pablo, Barcelona. Asesora Científica Fontilles), Dr. Jesús Cuevas Santos (Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Guadalajara), Dr. Juan José Camarena (Profesor Titular Facultad de Valencia. Servicio de Microbiología) y el Dr. Francisco Lorente (Médico especialista en Traumatología y Cirugía Ortopédica en el Hospital La Fe de Valencia. Presidente de la Asociación Tamiru Aduna-Amigos del Hospital de Gambo, Etiopía). El resto del profesorado lo completa Personal Sanitario del Sanatorio y los colaboradores externos como el Oftalmólogo Dr. Vicente Buigues, la Psiquiatra Beatrice Ratto y el Odontólogo Juan Manuel Núñez .

Entre los cursillistas destacamos la presencia de personal sanitario que trabaja en los Programas de Lepra de diferentes países (México, Guinea Ecuatorial, Colombia, Honduras, Nicaragua), también nos acompañaron médicos de Portugal, Italia y Alemania junto a una elevada participación de médicos españoles que guarda relación con el mundo de la cooperación.

Agradecemos a las diferentes instituciones que respaldan el desarrollo de este Curso, Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana y Caja de Ahorros del Mediterráneo. También agradecemos a todo el Personal del Sanatorio que en las diferentes facetas ha colaborado en el buen desarrollo del mismo, al igual que el interés que todos los participantes mostraron.

*Dr. José Ramón Gómez Echevarría  
Director Médico del Curso*

# ÍNDICE DE REVISTAS

## Bacteriología e Inmunología

**Dres. Aparna, S.; Triveni, B.; Narasimhan, K.; et al.** – Examen bacteriológico de las úlceras infectadas en pacientes de lepra. – «*Bacteriological examination of infected ulcers in leprosy patients*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 75.

### Resumen:

Se ha investigado el perfil de las especies bacterianas que causan infecciones en las úlceras tróficas de los pacientes de lepra. Se obtuvieron torundas de las úlceras de 120 pacientes y se transportaron al laboratorio para su cultivo. Se consiguió seguir el 84.16% de las úlceras. Las torundas se inocularon en agar sangre y Mac Conkey y 96 cultivos resultaron positivos para distintas especies.

El más frecuente era *Proteus sps* (38.54%). Se detectó resistencia frente a uno o más antibióticos en el 64.58% de las muestras. La amikacina resultó ser el antibiótico más efectivo. También se ha administrado cotrimoxazole, gentamicin, tetraciclinas y ampicilina, pero con elevados niveles de resistencia.

**Dr. Bell, J.** – Uso de la genómica para predecir enfermedades. – «Predicting disease using genomics». – Nature, [en línea], vol. 429, núm. 6990 (2004), págs. 453-456. [Citado el 12 de abril de 2006]. Disponible en Internet: <<http://www.nature.com/nature/journal/v429/n6990/abs/nature02624.html>>.

### Resumen:

La información procedente de la secuenciación del genoma humano eventualmente alterará muchos aspectos de la práctica clínica. Incrementará nuestra mejor comprensión de los mecanismos de funcionamiento de las distintas enfermedades y guiará el desarrollo de nuevos medicamentos y procedimientos terapéuticos. A corto plazo sin embargo, nuestro conocimiento del genoma tendrá un impacto clínico sobre la capacidad diagnóstica de los laboratorios clínico-genéti-

cos. El fenotipaje molecular con información genética y genómica permitirá predecir de manera más precoz y con más precisión el diagnóstico y progresión de la enfermedad. La medicina se orientará hacia la prevención de las enfermedades más que intentar curar personas en fases terminales.

**Dres. Kamble, R. R.; Shinde, V. S.; Madhale, S. P.; et al.** – Extracción y detección de DNA *Mycobacterium leprae* de muestras de frotis cutáneos teñidas con el método Ziehl-Neelsen (ZN). – «*Extraction and detection of Mycobacterium leprae DNA from ZNCF stained slip skin smear*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 78.

*Resumen:*

La lepra es una enfermedad inflamatoria crónica originada por *Mycobacterium leprae*, que afecta sobre todo a la piel y nervios periféricos. El método estándar de identificación del *M. leprae* es su demostración en muestras de frotis cutáneos teñidas por ZN y observadas al microscopio. Esto confirma el diagnóstico de la lepra y cuantifica aproximadamente la carga bacilífera. En este trabajo se ha intentado extraer DNA *M. leprae* de muestras de frotis cutáneos en parte teñidas por ZN. Sobre las muestras se efectuó una extracción con Proteinasa-K y SDS seguida por precipitación con etanol, después de su raspado y dispensación en tubos de microcentrifugación. Se utilizan sondas específicas para *M. leprae* de la región rRNA16S. La precipitación por etanol del DNA es esencial, ya que el lisado directo no reveló ninguna amplificación. Se detectó DNA *M. leprae* en el 40% de los puntos frotis negativos. Por tanto, empleando este protocolo es posible utilizar material clínico teñido para la detección de *M. leprae*. Esta técnica puede ayudar a identificar *M. leprae* en los portas que aparecen negativos por microscopia.

**Dres. Kapoor, S.; Dubey, A.; Sengupta, U.; et al.** – Demostración de anticuerpos frente al antígeno disacárido sintético (ND-O-BSA) en el suero de pacientes de lepra del área de Ghatampur. – «*Demonstration of antibodies against synthetic disaccharide (ND-O-BSA) antigen in sera of leprosy patients of Ghatampur area*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 83.

*Resumen:*

En la India, la prevalencia de la lepra ha disminuido de manera muy significativa. Sin embargo, la incidencia de nuevos casos ha permanecido constante desde 1994 y actualmente disminuye de manera muy lenta. La detección precoz se basa en parámetros clínicos, ya que no hay ningún test de laboratorio adecuado. Al completar el período de tratamiento preestablecido se le da el alta al

paciente aunque todavía puede haber actividad clínica. Se cree que esta actividad clínica remite con el tiempo, pero no se puede evaluar esto de manera objetiva. En este estudio se ha intentado correlacionar actividad clínica con pruebas serológicas. Se empleó el disacárido sintético (ND-O-BSA) del antígeno PGL-1 de *M. leprae* para detectar anticuerpos frente al antígeno *M. leprae* específico. Se obtuvieron muestras de pacientes de lepra de distintas aldeas del área de Ghatampur. Entre los casos sin tratar, se detectaron niveles positivos de anticuerpos en el 20% de los casos, mientras que fue del 6% en los casos que habían completado el tratamiento (RFT). Los hallazgos se revisan en relación al tratamiento, actividad clínica, etc.

**Dres. Patrocínio, L. G.; Goulart, I. M. B.; Goulart, L. R.; et al.** – Detección del *Mycobacterium leprae* en biopsias de mucosa nasal por la reacción en cadena de la polimerasa. – «*Detection of Mycobacterium leprae in nasal mucosa biopsies by the polymerase chain reaction*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 53.

#### Resumen:

Hay evidencias que indican que la transmisión del *M. leprae* tiene lugar sobre todo por inhalación y que la nariz es un punto importante de entrada y salida. Este trabajo evalúa la aplicación clínica de la PCR por detección de DNA *M. leprae* en biopsias de mucosa nasal en pacientes sin tratar (52) y sus contactos (99) del Centro de Referencia Dermatológica y de Lepra, Uberlandia, MG, Brasil. Se detectó mediante la PCR un fragmento de DNA *M. leprae* de 372-pb en 36 (69.2%) de los pacientes de los cuales 34 (91.9%) eran multibacilares. Además, la PCR resultó positiva en 3 (16.7%) de las 18 baciloscopias cutáneas negativas, 4 (25.0%) de 16 lesiones cutáneas IB negativas, 8 (33.3%) de 24 pacientes IB negativos en mucosa nasal y 10 de 99 contactos (10.1%). La presencia del bacilo en el 10.1% de los contactos puede reflejar lepra oculta y se habría de administrar quimioprofilaxis. Tomando en consideración los resultados PCR frente a la clasificación clínica y por IB de los pacientes y controles, hallamos una sensibilidad del 69.2%, una especificidad del 89.9% y una precisión del 82.8%. Se ha podido demostrar por las PCR de biopsias nasales que el bacilo invade la mucosa, pasa a través de la mucosa nasal y alcanza la sangre periférica. Por tanto, la investigación molecular de las biopsias nasales por PCR ha sido útil en la definición de pacientes de alto riesgo de transmisión y contacto, lo cual es un importante paso para alcanzar el objetivo de la Organización Mundial de la Salud hacia la eliminación de la lepra como problema de salud pública.

**Dres. Setia, M. S.; Steinmaus, C.; Ho, C. S.; et al.** – Papel de la BCG en la prevención de la lepra. – «*The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis*». – Lan-

cet Infect Dis, [en línea], vol. 6, núm. 3 (2006), págs. 162-170. [Citado el 27 de julio de 2006]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16500597&itool=iconabstr&query\\_hl=5&itool=pubmed\\_Docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16500597&itool=iconabstr&query_hl=5&itool=pubmed_Docsum)>.

*Resumen:*

El presente meta-análisis investiga el papel de la BCG, una vacuna muy controvertida en la prevención de la lepra. Se investigaron las bases de datos electrónicas Medline, Embase, the Cochrane Library, y LILACS para identificar estudios que evalúen el efecto protector del BCG frente a la lepra. La conclusión es que ha habido en este campo siete estudios experimentales y 19 estudios de tipo observacional. Los estudios experimentales demostraron un efecto protector total de 26% (95% CI 14-37%). Los estudios de tipo observacional sobreestimaron el efecto protector en 61% (95% CI 51-70%). La edad de vacunación no es predictivo del efecto protector de la BCG. Una dosis extra de BCG confiere más protección en la prevención de la lepra que una dosis única. Debería administrarse una dosis extra de BCG para contactos de pacientes de lepra en zonas donde la lepra continua siendo un problema de salud pública.

**Dres. Shinde, V. S.; Kamble, R. R.; Madhale, S. P.; et al.** – Extracción y amplificación del DNA *Mycobacterium leprae* en muestras de tierra. – «*Extraction and amplification of Mycobacterium leprae DNA from soil samples*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), págs. 77-78.

*Resumen:*

La MDT no parece afectar la incidencia de la lepra ya que ésta permanece elevada en muchos países. Se ha especulado mucho sobre posibles reservorios extra-humanos e infección sub-clínica con *M. leprae*. La posibilidad de la existencia de *M. leprae* en el medioambiente ha sido demostrada en diversos trabajos. La posibilidad de que la tierra o el agua sean un reservorio potencial de la enfermedad tiene que ser investigado, ya que, aunque estos medios no favorecen el crecimiento del *M. leprae*, pueden actuar como posibles reservorios. En este estudio, hemos ensayado distintos protocolos para extraer DNA de las muestras de tierra que habían sido sembradas con *M. smegmatis* y *M. phlei*. Además, se obtuvieron 50 muestras de tierras de distintas aldeas de pacientes de lepra. Se extrajo el DNA y se amplificó mediante sondas DNA *M. leprae* específicas del gen rRNA 16s. De las 50 muestras, 9 resultaron positivas con la técnica empleando estos primers, sugiriendo la posibilidad de que *M. leprae* sea un contaminante medioambiental.

## Patología, Fisiopatología y Bioquímica

**National Institute of Epidemiology (Single-lesion Multicentre Trial Group).** – Recidivas en casos de lepra paucibacilar de lesión única. – «*Relapse rates in single lesion paucibacillary leprosy cases treated with single-dose chemotherapy*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 87.

### Resumen:

**Antecedentes:** Diversos estudios de campo han investigado la eficacia de la dosis única de ROM (rifampicina, ofloxacino y minociclina) en comparación al de seis meses OMS para lepra paucibacilar (PB). En este trabajo hemos analizado la eficacia de ROM en el tratamiento de pacientes PB de lesión única, baciloscopia negativa y evaluar las recidivas durante un período de 54 meses.

**Métodos:** Se seleccionaron cuatro Unidades de Control de la Lepra en los distritos de Andhra Pradesh, Chittoor y Cuddapah para este examen clínico y bacteriológico. Se examinaron los pacientes en el momento del ingreso en el estudio y cada seis meses a partir de su inclusión.

**Resultados:** Se registraron un total de 1.262 pacientes. De entre ellos el 35% (440/1.262) eran niños. Un 49% (n=619) eran varones. Había 19 casos con posible recidiva, 84 migraciones, 22 muertes no relacionadas con lepra y un caso mal clasificado. Al final de los 54 meses, el 88% (n=988) de los pacientes presentaba remisión total de lesiones. Las evaluaciones sobre la mejoría y deterioro de los pacientes revela que presentaban el 0.1% de deterioro desde su estatus inicial, 2% presentó una condición clínica estática y los restantes, distintos grados de mejoría.

**Conclusiones:** En este estudio se concluye que la recidiva no presenta ningún patrón a través del tiempo, y que esto enfatiza la necesidad de un seguimiento continuo, incluso después de haber completado el tratamiento.

**Dres. Pesce, C.; Grattarola, M.; Menini, S.; et al.** – Expresión de la ciclooxigenasa 2 en los vasos y nervios en las reacciones de reversión por lepra. – «*Cyclooxygenase 2 expression in vessels and nerves in reversal reaction leprosy*». – Am. J. Trop. Med. Hyg., [en línea], vol. 74, núm. 6 (2006), págs. 1076-1077. [Citado el 14 de julio de 2006]. Disponible en Internet: <<http://www.ajtmh.org/cgi/content/abstract/74/6/1076>>.

### Resumen:

Se evaluó la expresión tisular de la ciclooxigenasa (COX)2, una enzima inducible en la inflamación que sintetiza eicosanoides y en la reacción de reversión



de la lepra (RR) en comparación con la lepra de tipo no-reaccional. El COX2 se expresa en las células de la línea mononuclear-macrofágica a través del espectro de la lepra. Sólo en RR, se produjo expresión COX2 en dos puntos adicionales de la dermis y subcutis: 1) microvasos y 2) agrupamientos neurales y fibras nerviosas aisladas. Los mismos puntos expresan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esto está en línea con modelos experimentales relacionados con la expresión VEGF a COX2, con la VEGF incrementaba la producción de prostaglandina a través de la estimulación COX2 y expresión de prostaglandina sintasa. Se postula que inhibidores COX2 selectivos, normalmente utilizados en casos de inflamación, pueden ser considerados para el tratamiento de RR, para reducir los síntomas agudos causados por el edema tisular y prevenir posiblemente el deterioro neural a largo plazo, la principal complicación de la RR.

## Lepra experimental

**Dres. Chitme, H. R.; Chandra, R.; Kaushik, S.** – Evaluación de la actividad antipirética de *Calotropis gigantea* (Asclepiadaceae) en animales experimentales. – «*Evaluation of antipyretic activity of Calotropis gigantea (Asclepiadaceae) in experimental animals*». – Phytotherapy Research, [en línea], vol. 19, núm. 5 (2005), págs. 454-456. [Citado el 31 de julio de 2006]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/111080155/ABSTRACT>>.

### Resumen:

En la medicina tradicional india se han empleado las raíces del *Calotropis gigantea* para la lepra, el eczema, sífilis, elefantiasis, ulceración y tos. Este trabajo evaluó su actividad antipirética empleando pirexia inducida por lavados y vacuna TAB (tifoide) en ratones y conejos. En ambas formas de fiebre inducida, ésta era reducida de manera significativa, normalizándose la temperatura corporal por la administración de 200-400 mg/kg dosis intraperitoneales. Basados en el resultado del actual estudio, se puede concluir que el extracto de *C. gigantea* presenta actividad antipirética potencial tanto contra la fiebre inducida por levaduras y vacuna TAB, indicando la posibilidad de desarrollar *C. gigantea* como un agente más económico y potente.

**Dres. Ji, B.; Chauffour, A.; Andries, K.; et al.** – Actividad bactericida de R207910 y los nuevos agentes antimicrobianos frente a *Mycobacterium leprae* en el ratón. –

«*Bactericidal activities of R207910 and others newer antimicrobial agents against Mycobacterium leprae in mice*». – Antimicrob Agents Chemother, [en línea], vol. 50, núm. 4 (2006), págs. 1558-1560. [Citado el 27 de Julio de 2006]. Disponible en Internet: <<http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/50/4/1558>>.

*Resumen:*

La actividad bactericida de R207910 frente al *Mycobacterium leprae* medida por la técnica bactericida proporcional en la almohadilla plantar es equivalente al de la rifapentina, rifampicina o moxifloxacino y significativamente mayor que la de las minociclina, PA-824, y linezólido. Estos datos sugieren que R207910 desempeña un importante papel en el tratamiento de la lepra.

**Dres. Scollard, D. M.; Adams, L. B.; Gillis, T. P.; et al.** – Los desafíos constantes de la lepra. – «*The continuing challenges of leprosy*». – Clinical Microbiology Reviews, [en línea], vol. 19, núm. 2 (2006), págs. 338-381. [Citado el 14 de Julio de 2006]. Disponible en Internet: <<http://cmr.asm.org/cgi/content/abstract/19/2/338>>.

*Resumen:*

La lepra se comprende mejor como dos enfermedades conjuntas. La primera sería una infección micobacteriana crónica que inicia una variada respuesta celular en humanos. La segunda es una neuropatía periférica que se inicia mediante la infección y eventos inmunológicos acompañantes. La infección se cura, pero no se puede prevenir y permanece como un problema global de salud, especialmente en el mundo en desarrollo, a pesar de la información contraria. Todavía hoy día el *M. leprae* sigue siendo no-cultivable y durante más de un siglo ha presentado desafíos constantes en los campos de la microbiología, patología, inmunología y genética. Este trabajo revisa los últimos avances en nuestra comprensión de la enfermedad y la respuesta del huésped, especialmente en cuanto a la identificación molecular del *M. leprae*, conocimiento del genoma, transcriptoma, y proteoma y sus mecanismos de resistencia microbiana junto al reconocimiento de cepas por análisis de repeticiones variables en tándem. Los avances en los modelos experimentales incluyen estudios en ratones knockout y el desarrollo de técnicas moleculares para explorar el modelo armadillo. En los estudios clínicos, se ha hecho un progreso notable referente a la inmunología e inmunopatología de la lepra, la genética de la resistencia humana, mecanismos de deterioro neural y quimioterapia. En casi todas estas áreas, sin embargo, la lepra es poco comprendida, comparada con otras enfermedades bacterianas.

## Clinica y Diagnóstico

**Dres. Prajapati, T.; Makrandi, S.; Marfatia, Y. S.** – Lepra infantil. – *«Leprosy in children»*. – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 89.

*Resumen:*

**Introducción:** La lepra infantil, sobre todo con compromiso neural, constituye un padecimiento para el paciente y estigma social. Por tanto, resulta fundamental un diagnóstico precoz, tratamiento adecuado y cuidados.

**Objetivos:** Estudiar la lepra infantil en la era pre-MDT (1982-1984) y post-MDT (2000-2002).

**Hallazgos:** El 44% de los casos eran menores de 10 años comparados con el 58% actuales. El número de casos presentando lepra tuberculoide ha pasado de 34% a 62%, pero la proporción de casos borderline se mantiene al mismo nivel. La disminución de la positividad BAAR indica deformidades y reacciones. Sólo el 4% de los casos recibieron tratamiento multibacilar en el pasado en comparación al 45% de los casos actuales.

**Resumen y conclusión:** Hay una disminución en el grupo de edad preescolar que puede deberse a la disminución de casos de lepra en los miembros de la familia. Los casos muy bacilíferos son indicativos de diagnóstico tardío. Una gran mayoría de casos en el pasado se trataron con tratamiento paucibacilar como indicaban las directrices. Dichos casos pueden padecer recidivas por tratamientos inadecuados.

## Terapéutica

**National Institute of Epidemiology (2-5 Lesion Multicentre Trial Group).** – Efectividad de la quimioterapia de dosis única en pacientes de lepra paucibacilar con dos a cinco lesiones cutáneas, en India: ensayo clínico aleatorio a doble ciego. – *«Effectiveness of single dose chemotherapy in paucibacillary leprosy patients with two to five skin lesions, India: Randomized double-blind Trial 2-5 Lesion Multicentre Group»*. – Indian J Lepr, vol 78, núm. 1 (2006), págs. 87-88.

## Resumen:

**Antecedentes:** Los ensayos clínicos han revelado que la efectividad de la dosis única de rifampicina, ofloxacino y minociclina (ROM) era comparable con la MDT de la OMS para lepra PB durante seis meses entre pacientes PB con 2-3 lesiones cutáneas. En los programas de control de la lepra, sólo una reducida proporción de pacientes presentaba más de 3 lesiones. Hemos evaluado el ROM para el tratamiento de pacientes PB baciloscopia negativos (hasta 5 lesiones) comparando con la MDT PB de la OMS.

**Métodos:** Se distribuyeron aleatoriamente un total de 1526 pacientes PB baciloscopia negativa en tratamiento ROM (n=762) o MDT PB OMS (n=764). Se trataron todos los pacientes durante seis meses con medicamentos previamente codificados y placebo. La duración del estudio fue de 48 meses (6 meses de la administración del tratamiento y de 36 meses de seguimiento). El resultado esperado era la curación completa de las lesiones cutáneas.

**Resultados:** La cobertura total de los registrados en el estudio al final de los 42 meses fue de 99.5%. Las características fundamentales de ambos grupos al inicio eran similares. El aclaración completo de las lesiones con ROM *versus* MDT PB al finalizar los 42 meses era del 72% *versus* 71%. No había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo, número de lesiones y partes del cuerpo afectadas en los dos grupos. El índice de recidivas era tres veces mayor en el grupo tratado con ROM (11 por 1000 personas/año) comparado con PB MDT OMS (4 por 1000 personas/año).

**Conclusiones:** El tratamiento ROM de dosis única comparado con la MDT PB OMS para pacientes PB con 2-3 lesiones cutáneas es igual de efectivo.

## Cirugía, Fisioterapia y Rehabilitación Física

**Dr. Nagato, I.** – Formación del personal de rehabilitación para tomar medidas contra la lepra en la Unión de Myanmar. – «*Training of the rehabilitation staffs through taking measures against leprosy in Union of Myanmar*». – Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi, [en línea], vol. 74, núm. 3 (2006), págs. 205-209. [Citado el 14 de julio de 2006]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list\\_uids=16248357&itool=iconabstr&query\\_hl=5&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list_uids=16248357&itool=iconabstr&query_hl=5&itool=pubmed_docsum)>.

*Resumen:*

Participé personalmente en el “Proyecto de Control de la Lepra y Servicio de Cuidados Básicos en Myanmar” organizado por JICA desde 2002 a 2004. Visité Myanmar tres veces como experto en fisioterapia y llevé a cabo una evaluación de nuestra formación para personal dedicado a la fisioterapia en el hospital para la lepra de Yenanthar. Aprendieron a evaluar la actividad de la vida cotidiana y consiguieron hacer cucharas y cayados modificados. Posteriormente, intentaron evaluar su labor por sí mismos y decidieron por su cuenta lo que iban a hacer. Sintieron la necesidad de disponer de sillas para el aseo, camas modificadas, etc. y elaboraron el plan y lo llevaron a cabo. Pudieron actuar por sí mismos. Estos conocimientos seguramente serán útiles para los pacientes y probablemente podrían ser utilizados para evaluar otras enfermedades. La cooperación del equipo fisioterapeuta con el personal de enfermería y calzado ortopédico es firme y deseo que se convierta en un modelo de trabajo en cooperación en el futuro.

**Dres. Samal, P. K.; Mishra, S. K.; Ojha, B. M.; et al.** – Papel del calzado protector (MCR) en la curación de úlceras plantares. – «*Role of protective footwear (MCR) in healing the plantar ulcers*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), págs. 92-93.

*Resumen:*

La Sociedad LEpra, de Bargarh, ha centrado su intervención sobre todo en las actividades POD, a través de la movilización e implicación comunitaria en el año 2002. Anteriormente, no había ningún proveedor de ayudas de este tipo. El proyecto descubrió 588 personas afectadas con discapacidades en extremidades inferiores de grado II y 366 presentaban úlceras plantares. A todos se les ofreció cuidados POD y se les administró en tratamiento necesario, incluyendo prácticas de auto-cuidado, provisión de calzado MCR, medicación tipo antibióticos y la aplicación de yeso cuando era necesario. En la práctica, 18 casos sobre todo varones, rechazaron el calzado. De entre los restantes, 258 utilizaron el calzado de forma regular y 47 de manera irregular, sobre todo por los inconvenientes diarios de trabajos domésticos y en el campo. Este trabajo analiza la eficacia del calzado utilizando como indicador la curación de las úlceras plantares y los resultados se presentan en la siguiente tabla.

Tipo de uso	Categoría			
	Curados		No-curados	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Regular	258	79.88	21	48.84
Irregular	47	14.55	14	32.56
Rehusado	18	5.57	8	18.6
Total	323	100	43	100

Sobre el análisis del impacto, 323 casos (88.25%) sólo tuvieron un episodio de úlceras. Los restantes 43 (11.75%) presentaron úlceras recurrentes o formación de úlceras en nuevas zonas. La conclusión es que el calzado protector tiene un papel definido en la curación y reducción de las úlceras plantares.

**Dres. Schwarz, R. J.; MacDonald, M. R. C.; Van der Pas, M.** – Resultados de la artrodesis en el pie neuropático. – «*Results of arthrodesis in neuropathic feet*». – *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*, [en línea], vol. 88-B, núm. 6 (2006), págs. 747-750. [Citado el 14 de Julio de 2005]. Disponible en Internet: <<http://www.jbjs.org.uk/cgi/content/abstract/88-B/6/747>>.

#### *Resumen:*

Se corrigió la deformidad en 80 de 106 pies (76%) y la fusión en 97 de 110 pies (88%). En los 24 pies en que la neuropatía ósea recurrente era motivo de cirugía, se obtuvo estabilidad en 17 (71%), mientras que en siete (29%) volvieron los síntomas después de operados. Se experimentaron complicaciones en 58 de las 110 operaciones (53%). En los pacientes con deformidad y un mínimo de 2 años de seguimiento (79 pies), la reducción en la presentación de úlceras fue de 40 casos (51%). 32 pacientes podían llevar calzado corriente (40%) después de la cirugía, mientras que 40 (51%) requerían una plantilla acolchada. La artrodesis del tobillo en pie neuropático por lepra presenta un buen índice terapéutico, aunque la proporción de complicaciones es muy elevada.

## **Epidemiología. Prevención y Control**

**Dres. Kerr-Pontes, L. R. S.; Barreto, M. L.; Evangelista, C. M. N.; et al.** – Factores de riesgo socioeconómico, medioambientales y de comportamiento en la lepra en el noreste de Brasil: resultados de una evaluación de casos. – «*Socioeconomic, environmental, and behavioral risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study*». – *International Journal of Epidemiology*, [en línea], vol. 35, núm. 4 (2006), págs. 994-1000. [Citado el 23 de noviembre de 2006]. Disponible en Internet: <<http://ije.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/35/4/994>>.

*Resumen:*

**Antecedentes:** Brasil acumula el 80% de todos los casos de lepra detectados en América. Este estudio pretende identificar factores de riesgo de tipo socioeconómico, medioambiental y de comportamiento social a la enfermedad en una zona endémica de la región noreste.

**Métodos:** Se ha llevado a cabo el estudio en cuatro municipios. Se incluyen casos diagnosticados hasta los 2 años anteriores sin ningún otro conviviente o vecino afectado. Los controles son individuos que se presentan para otro tipo de enfermedades dermatológicas en la unidad de salud pública donde se diagnosticaron los casos de lepra y que viven en el mismo municipio. Para cada caso de enfermedad se le asignaron 4 controles. Para recoger información demográfica, socioeconómica, medioambiental y de comportamiento, se empleó un cuestionario tipo semi-estructurado. Se empleó un análisis multivariable seleccionado previamente para el adecuado marco de trabajo.

**Resultados:** Se examinaron 226 casos y 857 controles. Se asociaba con la lepra un bajo nivel de educación, falta de alimentos, bañarse en lugares públicos (lagos, ríos, etc.) durante los 10 años anteriores y no cambiar frecuentemente las sábanas o hamacas. La cicatriz por vacunación BCG constituye un factor de protección.

**Conclusiones:** Exceptuando la vacunación por BCG, las variables que permanecen como significativas están unidas a la pobreza y pueden influir sobre distintos niveles de transmisión de *Mycobacterium leprae* y/o su progresión desde la infección a la enfermedad. Estos hallazgos implican que existen otros factores de transmisión de la enfermedad que no serían los de individuo a individuo directamente y que también pueden existir reservorios de tipo indirecto fuera del cuerpo humano.

**Dres. Singh, N. K.; Kumar, A. A.; Giri, M. J.** – Detección de casos NFI en la fase reversible. – «*Capturing cases of NFI in the reversible stage*». – Indian J Lepr, vol. 78, núm. 1 (2006), pág. 85.

*Resumen:*

La afectación neural y sus consecuencias convierten a la lepra en una enfermedad muy temida. Las fases de compromiso neural van desde el engrosamiento hasta un deterioro completo y es un proceso insidioso y lento. En este estudio se analizan 40 casos de NFI tratados en el centro de referencia de Koralep.

Al completar la historia clínica del paciente se puede deducir si el deterioro de la función neural del paciente (NFI) es de más de 6 meses o menos de evolución y tratar mediante esteroides y fisioterapia. Se evaluó la condición general del

paciente durante la visita y se estableció el subsiguiente período de 3 meses de seguimiento y posteriormente clasificado en la escala de discapacidades de la OMS, en vez de hacerlo al principio. Los resultados del estudio fueron los siguientes:

La edad de los pacientes variaba entre 8-63 años. La proporción varón/hembra fue de 82.22 (55%). De los 40 casos que presentaban reacción 34 casos eran MB y todos estaban en tratamiento, 36 casos (90%) se hallaban en el grupo de edad productiva de 15-50 años. De los 82 discapacitados, 49 (60%) se recuperaron, 19 (23%) presentaron recuperación parcial y los restantes 14 (17%) no presentaron mejoría alguna. La recuperación es mejor con NFI de los nervios radial, facial, mediano y poplíteo lateral.

Este análisis enfatiza la importancia de la detección precoz, un aspecto vital de la POD. La intervención precoz en el curso de la enfermedad detiene y revierte el proceso restaurando la función neural.

## Psicología, Educación y Rehabilitación Social

**Dres. Krishnatray, P.; Melkote, S. R.; Krishnatray, S.** – Facilitando cuidados a las personas afectadas con enfermedades estigmatizantes. – «*Providing care to persons with stigmatised illnesses*». – *Journal of Health Management*, [en línea], vol. 8, núm. 1 (2006), págs. 51-63. [Citado el 1 de agosto de 2006]. Disponible en Internet: <<http://jhm.sagepub.com/cgi/content/abstract/8/1/51>>.

### Resumen:

Los desafíos de salud pública como SIDA, tuberculosis, plaga, y la lepra han resaltado la estigmatización de las personas afectadas. Este trabajo trata sobre estas personas que se enfrentan a desafíos tanto médicos como sociales. Hoy día, las enfermedades como la tuberculosis y la lepra se curan si se detectan a tiempo. Sin embargo, el problema social del estigma todavía persiste. ¿Por qué a pesar del tratamiento las personas con estas enfermedades siguen estando estigmatizadas por su comunidad? ¿Cuál es el papel del personal sanitario? ¿Deben distribuir y administrar medicamentos y métodos de curación o deben participar en incrementar la percepción comunitaria sobre estas enfermedades? ¿Cuáles son las mejores prácticas comunitarias para tratar la lepra y sus ramificaciones sociales? ¿Cuáles son las implicaciones de la participación comunitaria y las intervenciones efectivas en el futuro? Este artículo revisa y debate algunos de estos temas.



## Generalidades e Historia

**Dres. Bennike, P.; Lewis, M. E.; Schutkowski, H.; et al.** – Comparación de la morbilidad infantil en dos cementerios medievales de Dinamarca. – «*Comparison of child morbidity in two contrasting medieval cemeteries from Denmark*». – *Am J Phys Anthropol*, [en línea], vol. 128, núm. 4 (2005), págs. 734-746. [Citado el 12 de abril de 2006]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=16044468&itool=iconabstr&query\\_hl=33&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16044468&itool=iconabstr&query_hl=33&itool=pubmed_docsum)>.

### Resumen:

Este estudio compara las asociaciones entre perfiles demográficos, longitud ósea, contenido mineral óseo y frecuencia de los indicadores de estrés en la población pre-adulta de dos colecciones de esqueletos medievales de Dinamarca. Uno procede de un leprosario y representa por tanto un grupo con desventaja (Naestved). El otro viene de una comunidad medieval, privilegiado en comparación (AEBelholt). Estudios previos de la población adulta revelan diferencias entre las dos colecciones de esqueletos, con relación a la mortalidad, tamaño de los dientes e infecciones metabólicas e específicas. Se analizan las dos muestras frente al punto de vista conocido como “paradoja osteológica” (Word *et al.* [1992] *Curr. Anthropol.* 33:343-370) que define a los esqueletos con modificaciones patológicas como representante de los individuos más sanos de la población, mientras que los que no presentan lesiones habrían fallecido sin adquirir modificaciones resultantes de un sistema inmune deprimido. Los resultados revelan que los huesos entre los adultos de Naestved son más cortos y tienen menor densidad mineral ósea que sus equivalentes de AEBelholt. Por promedio, los niños de Naestved presentan una mayor prevalencia de indicadores de estrés y en algunos casos presentan signos esqueléticos de lepra. Esto probablemente proviene de la mezcla de un estado de salud comprometido y desventaja social, apoyando una interpretación más tradicional. El trabajo presenta información sobre la salud de los niños procedentes de dos bioculturas distintas de la sociedad danesa medieval e ilustra la importancia de comparar muestras de los mismos grupos de edad.

**Dres. López Roa, R. I.; Morris, M. F.** – Lepra en México. – «*Leprosy in Mexico*». – *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*, [en línea], vol. 75, núm. 1 (2006), págs. 51-58. [Citado el 14 de julio de 2006]. Disponible en Internet:<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list\\_uids=16562498&itool=iconabstr&query\\_hl=8&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=Abstract&list_uids=16562498&itool=iconabstr&query_hl=8&itool=pubmed_docsum)>.

*Resumen:*

La introducción o llegada de la lepra a México en el tiempo es incierta, sin embargo estudios muy recientes parecen indicar que la lepra fue introducida por inmigrantes asiáticos hace unos 12,000 años, y no por los conquistadores europeos de los siglos XVI y XVII. El registro de la lepra se inició en la época colonial y la enfermedad fue considerada un problema de salud pública hasta el año 2004 en México cuando la incidencia fue menor a 1 por 10,000 como definió la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque los parámetros epidemiológicos nacionales como la prevalencia revelan que la lepra está bien controlada, todavía permanecen 49 prefecturas con prevalencias mayores. Además, la incidencia durante los 10 últimos años no se ha reducido de manera estable; en otras palabras, el ciclo de transmisión no ha sido interrumpido. Por tanto, hay que mantener el control epidemiológico e incrementar la búsqueda y seguimiento de los nuevos casos y sus contactos para eliminar la lepra en este país.

**Dres. Sato, H., Frantz, J. E.** – Política de control de la enfermedad de Hansen en los Estados Unidos. – «*History of Hansen's disease control policy in the United States*». – Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi, [en línea], vol. 74, núm. 1 (2005), págs 23-41. [Citado el 18 de abril de 2006]. Disponible en Internet: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15745062&itool=iconabstr&query\\_hl=21&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15745062&itool=iconabstr&query_hl=21&itool=pubmed_docsum)>.

*Resumen:*

El gobierno Federal organizó las instituciones para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Hansen en los pacientes de Hawaii en 1905. Posteriormente, en 1917, legisló para poder construir un leprosario nacional, autorizada por el Jefe de Sanidad Nacional (SG) para recibir a cualquier persona afectada por la enfermedad. El Leprosario Nacional (posteriormente renombrado como Centro Nacional para la enfermedad de Hansen) abrió sus puertas en Carville en 1922. Aunque el tratamiento con promín se había iniciado en la década de los 40, el Acta del Servicio de Salud Pública de 1944 retuvo la autoridad del SG para la detección y mantenimiento de las personas afectadas. Gradualmente se fueron concediendo altas, pero los esfuerzos para revisar dicha acto nunca tuvieron mucho éxito. El Acta se abolió en 1985 y en 1997 finalizó la admisión de nuevos pacientes.

**Dres. Sato, H.; Frantz, J. E.** – Fin de la política aislacionista frente a la lepra en los EE. UU. y Japón: Ciencia, cambios políticos y el modelo del cubo de basura. – «*Termination of the leprosy isolation policy in the USA and Japan: Science,*

*policy changes, and the garbage can model*». – BMC Int Health Hum Rights, [en línea], vol. 5, núm. 1 (2005), pág. 3. [Citado el 31 de julio de 2006]. Disponible en Internet: <<http://www.biomedcentral.com/1472-698X/5/3>>.

*Resumen:*

**Antecedentes:** Tanto en el Japón como en EE. UU., la política de aislamiento de los pacientes para la lepra/enfermedad de Hansen (HD) se continuó y conservó junto a las instalaciones para este fin, mucho tiempo después de haberse demostrado científicamente como innecesaria. Este retraso en la aplicación de este planteamiento originó una falta de libertades civiles en los pacientes confinados de manera involuntaria y el mantenimiento de los estigmas sociales unidos a la enfermedad y un uso ineficiente de los recursos sanitarios. Este artículo persigue elucidar el proceso político que alteró los cambios políticos congruentes con los avances científicos.

**Métodos:** Examen de material histórico con entrevistas personales. El papel desempeñado por la ciencia en el proceso del planteamiento político se revisó con una referencia particular al Modelo Cubo de Basura.

**Resultados:** Desde el punto de vista histórico, la ciencia fue fundamental durante todo este período en el sentido de que no fue el objetivo primario del motivo de cambio, ni la fuerza motriz que dirigía este cambio. Cuando surgió la discusión, se emplearon argumentos científicos para justificar la política de aislamiento. Sin embargo, al inicio del período post-II Guerra Mundial, los temas se plantearon y se prepararon agendas, ignorándose más o menos los argumentos científicos debido a las preocupaciones por sus posibles efectos adversos. Finalmente, en los 80 y 90, se utilizaron argumentos científicos para luchar contra el aislamiento y el final de los cuidados en residencias.

**Conclusiones:** Contrario a las expectativas públicas, la política sanitaria no resultó siempre racional y científicamente justificada. En el proceso político, el papel de la ciencia puede ser limitado e instrumental. El cambio político puede conllevar una abertura como resultado de problemas, corrientes políticas y un eficaz ejercicio de liderazgo.

## Otras Micobacterias

**Dres. Chilima, B. Z.; Clark, I. M.; Floyd, S.; et al.** – Distribución de las micobacterias medioambientales en el distrito de Karonga, al norte de Malawi. – «*Distribution of environmental mycobacteria in Karonga district, Northern Malawi*». – Ap-

plied and Environmental Microbiology, [en línea], vol. 72, núm. 4 (2006), págs. 2343-2350. [Citado el 1 de agosto de 2006]. Disponible en Internet: <<http://aem.asm.org/cgi/content/abstract/72/4/2343>>.

*Resumen:*

El género *Mycobacterium* incluye muchas especies frecuentemente halladas en el medioambiente (en tierra y agua o asociadas a plantas y animales), así como a especies responsables de 2 enfermedades humanas, como tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) y lepra (*Mycobacterium leprae*). En este trabajo se investigó la distribución de micobacterias medioambientales en el contexto de un largo estudio sobre la lepra, tuberculosis, *Mycobacterium bovis* BCG y las respuestas de individuos a varios antígenos micobacterianos en el distrito de Karonga, al norte de Malawi, donde diversos estudios epidemiológicos habían indicado previamente que los individuos están expuestos a distintas especies micobacterianas en las zonas norte y sur del distrito. Se obtuvo un muestreo de 148 muestras de tierra y 24 de agua de distintas localizaciones y se examinaron para detectar la posible presencia de micobacterias. El método empleado fue el de cultivos semi-selectivos y tinción ácido-alcohol seguido por descontaminación de las muestras para enriquecer las micobacterias y reducir la cantidad de otros microorganismos o PCR con primers específicos para el gen 16S rRNA micobacteriano, empleando DNA extraído del suelo y agua. Se detectaron micobacterias en la mayoría de las muestras y el subsiguiente análisis en la mayoría de los amplificados PCR directamente del DNA de la tierra revela que la mayoría de los amplificados están relacionados con micobacterias medioambientales. Para ambos métodos, los índices de recuperación son mayores en la estación seca que en la lluviosa. Todas las cepas del suelo eran de *Mycobacterium fortuitum*. Este estudio revela un modelo complejo de micobacterias medioambientales, pero no identificó ninguna diferencia entre las zonas norte y sur del distrito de Karonga.

**Dres. Van de Vosse, E.; Ottenhoff, T. H.** – Factores genéticos del huésped humano en infecciones por micobacterias y por Salmonella: enseñanzas sobre trastornos por gen único en la señalización IL-12/IL-23-dependiente que afecta la inmunidad innata y adaptativa. – «*Human host genetic factors in mycobacterial and SALmonella infection: lessons from single gene disorders in IL-12/IL-23-dependent signalling that affect innate and adaptative immunity*». – *Microbes Infect*, [en línea], vol. 8, núm 4 (2006), págs. 1167-1173. [Citado el 3 de mayo de 2006]. Disponible en Internet:<[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1651339&itool=iconabstr&query\\_hl=12&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1651339&itool=iconabstr&query_hl=12&itool=pubmed_docsum)>.

*Resumen:*

Los individuos con defectos genéticos IL12RB1 o IL12B con resultado final de deficiencia en la señal de transducción de interleucina (IL)-12/IL-23 padecen una cantidad inusual de infecciones micobacterianas y por Salmonella. Aquí se debaten cuestiones muy actuales que surgen de las observaciones clínicas que originan dudas sobre la necesidad de la señalización IL-12/IL-23 en el control de infecciones con bacterias intracelulares. También se revisan las rutas alternativas IL-12 /IL-23-dependientes, las rutas gamma-interferon-independientes de la inmunidad frente a las infecciones con bacterias intracelulares.

## Deseamos y agradecemos el envío regular de Revistas dedicadas a Medicina

Con gusto aceptamos el canje con las que lo deseen. Los envíos han de dirigirse a:  
**REVISTA DE LEPROLOGÍA. —Biblioteca Médica FONTILLES (Alicante) España**

Recibimos ya las siguientes publicaciones que recomendamos a nuestros lectores

### ESPAÑA

1.— Actas Obstetricia y Ginecológica .....	— Madrid
2.— Actas Otorrinolaringológicas .....	— Madrid
3.— Actas Dermo-sifográficas .....	— Madrid
4.— Actualidad Dermatológica .....	— Barcelona
5.— Anales de la Real A. N. de Medicina .....	— Madrid
6.— Anales del Instituto Barraquer .....	— Barcelona
7.— Anales Españoles de Pediatría .....	— Madrid
8.— Anales Clínicos .....	— San Sebastián
9.— Anàlisi Epidemiològica Setmanal .....	— Valencia
10.— Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza .....	— Zaragoza
11.— Boletín Epidemiológico Semanal .....	— Madrid
12.— Boletín Informativo de la Fundación «Juan March» .....	— Madrid
13.— Centro de Salud .....	— Madrid
14.— Ciencia Ginecológica .....	— Madrid
15.— Ciencia Pediátrica .....	— Madrid
16.— Ciencia y Tecnología Pharmaceutica .....	— Madrid
17.— Clínica Cardiovascular .....	— Madrid
18.— Dermatología Cosmética .....	— Madrid
19.— Dermatología y Dermocosmética .....	— Madrid
20.— Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica .....	— Barcelona
21.— Farmacéutico, El .....	— Barcelona
22.— Farmacoterapia .....	— Madrid
23.— Gaceta Médica de Bilbao .....	— Bilbao
24.— Geriatrika .....	— Madrid
25.— Hipertensión .....	— Madrid
26.— Índice Médico Español .....	— Valencia
27.— Inmunología .....	— Barcelona
28.— Investigación Clínica .....	— Granada
29.— Labor Hospitalaria .....	— Barcelona
30.— Lancet, The, ed. española .....	— Barcelona
31.— Medicina Clínica .....	— Barcelona
32.— Medicina Cutánea .....	— Barcelona
33.— Medicina Familiar y Comunitaria .....	— Madrid
34.— Medicina Integral .....	— Madrid
35.— Medicina de Rehabilitación .....	— Madrid
36.— Medicine .....	— Madrid
37.— Médico, El .....	— Madrid
38.— Microbiología Clínica .....	— Madrid
39.— Noticias Médicas .....	— Madrid
40.— Nuevo Laboratorio .....	— Madrid
41.— Nutrición Clínica .....	— Madrid
42.— Obstetricia Ginecológica .....	— Barcelona
43.— Oncología .....	— Barcelona
44.— Panorama Actual del Medicamento .....	— Madrid
45.— Parkinson .....	— Barcelona
46.— Psiquis .....	— Madrid
47.— Revista de la Universidad de Navarra .....	— Pamplona
48.— Revista Española de Salud Pública .....	— Madrid
49.— Revista Española de Medicina, Educación Física y Deporte .....	— Madrid
50.— Revista Española de Neurología .....	— Madrid
51.— Semer Gen .....	— Madrid
52.— Siete Días Médicos .....	— Madrid
53.— Sístole .....	— Madrid
54.— Tiempos Médicos .....	— Madrid
55.— Todo Hospital .....	— Barcelona
56.— Ciencia Forense .....	— Zaragoza

## EXTRANJERO

- 1.— Acta Leprológica..... — Genève (Suisse)
- 2.— American Leprosy Missions ..... — New York (U.S.A.)
- 3.— Amici dei Lebbrosi..... — Bologna (Italia)
- 4.— Anais Brasileiros de Dermatologia ..... — Rio Janeiro (Brasil)
- 5.— Archivos Argentinos de Dermatología..... — Buenos Aires (Argentina)
- 6.— Arquivo do Inst. Bacteriológico «Camara Pestana» ..... — Lisboa (Portugal)
- 7.— Biomédica ..... — Bogotá (Colombia)
- 8.— Boletín Dermatológico Sanitario ..... — Caracas (Venezuela)
- 9.— Boletín de la Organización Mundial de la Salud ..... — Geneve (Suisse)
- 10.— Bulletin de l'Academie National de Medecine..... — París (Francia)
- 11.— Chinese Journal of Dermatology ..... — Nanjing, Jiangsu (China)
- 12.— China Leprosy Journal ..... — Beijing (China)
- 13.— Dermatología Argentina..... — Buenos Aires (Argentina)
- 14.— Damiem Dutton Call ..... — New Brunswick (U.S.A)
- 15.— Dermatología Revista Mexicana ..... — México (México)
- 16.— Dermatología e Venereologia ..... — Torino (Italia)
- 17.— Hanseniologia Internationalis ..... — San Paulo (Brasil)
- 18.— Iatreia ..... — Medellín (Colombia)
- 19.— Indian Journal of Leprosy ..... — New Delhi (India)
- 20.— Internacional Journal of Leprosy ..... — Carville-Lousiana (U.S.A.)
- 21.— Immunology Today..... — Amsterdam (The Netherlands)
- 22.— Japanese Journal of Leprosy ..... — Tokyo (Japón)
- 23.— Lepra Mecmuasi ..... — Cebici-Ankara (Turquía)
- 24.— Leprosy Review ..... — London (England)
- 25.— Medecine Tropicale..... — Marseille (France)
- 26.— Medicina Cutánea I-L-A..... — La Paz (Bolivia)
- 27.— Miteinander ..... — Würzburg (Germany)
- 28.— Nouvelles Dermatologiques, Les..... — Strasbourg (Francia)
- 29.— Revista Argentina de Dermatología ..... — Buenos Aires (Argentina)
- 30.— Revista Argentina del tórax ..... — Buenos Aires (Argentina)
- 31.— Revista Brasileira de Medicina Tropical ..... — Sao Paulo (Brasil)
- 32.— Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia ..... — La Habana (Cuba)
- 33.— Revista Cubana de Higiene y Epidemiología..... — La Habana (Cuba)
- 34.— Revista Cubana Investigaciones Biomédicas ..... — La Habana (Cuba)
- 35.— Revista Cubana de Medicina ..... — La Habana (Cuba)
- 36.— Revista Cubana de Medicina Tropical..... — Sihoney (Cuba)
- 37.— Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo..... — Sao Paulo (Brasil)
- 38.— Revista Dominicana de Dermatología..... — Sto. Domingo (Rep. Dominic.)
- 39.— The Star ..... — Carville, Lousiana (U.S.A.)
- 40.— Vestnik Dermatologii i Venerologii ..... — Moscow (U.R.S.S.)

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