

SUMARIO

EDITORIAL

559 Situación actual de la lepra. PEDRO TORRES.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

561 Los cien años de tratamiento de Fontilles: 2ª parte. M^a FRANCISCA PALENCIA CATALÁ, JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA, PEDRO TORRES MUÑOZ, VICENTE GIL, FÁTIMA MOLL.

609 Dolor neuropático en pacientes afectados por la lepra. JOSÉ MANUEL RAMOS, ISABEL BELINCHÓN, FRANCISCO REYES.

617 Caso familiar intradomiciliario de lepra tuberculoide e índice leptomatoso. MARÍA LORENA RE DOMÍNGUEZ, TATIANA MORENO, BEATRIZ DI MARTINO ORTIZ, MIRTHA RODRÍGUEZ MASI, OILDA KNOPFELMACHER DOMÍNGUEZ, LOURDES BOLLA ARGÜELLO DE LEZCANO.

625 Patrones de resistencia farmacológica en muestras de *Mycobacterium leprae* de pacientes de lepra con recidivas en los hospitales de The Leprosy Mission (TLM) de India. MALLIKA LAVANIA, RUPENDRA S. JADHAV, VEDITHI SUNDEEP CHAITANYA, RAVINDRA TURANKAR, ABRAHAM SELVASEKHAR, LORETTA DAS, FAMKIMA DARLONG, UJJWAL K. HAMBROOM, SANDIP KUMAR, UTPAL SENGUPTA.

NOTICIAS Y EVENTOS

637 Control de pacientes y búsqueda activa en Eldorado, Misiones.

639 El embajador de buena voluntad de la OMS contra la lepra visita el sanatorio.

641 Nicaragua pronto contará con una guía nacional para el abordaje de la lepra.

643 Fontilles, revista de leprología celebra 70 años de divulgación científica ininterrumpida.

645 Cursos Internacionales de Leprología 2014.

646 Próximas reuniones y congresos.

NECROLÓGICAS

647 Dr. Robert C. Hastings

ACTUALIDAD DE PROYECTOS

649 Promotores de salud de Tipitapa se capacitan en lepra. NELSON CABALLERO.

651 Fontilles visita Cuba. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA

653 RESÚMENES SELECCIONADOS

663 SUMARIOS, ÍNDICE DE MATERIAS Y AUTORES



revista de LEPROLOGÍA

EDITOR

Dr. Pedro Torres Muñoz

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

SECRETARÍA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

Acosta Soto, Lucrecia (España)	Martínez Morales, Elvia Urania (Nicaragua)
Bottasso, Óscar (Argentina)	Moll Cervera, Fátima (España)
Caballero, Nelson (Nicaragua)	Pérez López, Montserrat (España)
Cuevas, Jesús (España)	Rojas-Espinosa, Óscar (México)
De Armas, Yaxsier (Cuba)	Ruiz Fuentes, Jenny Laura (Cuba)
Di Martino Ortiz, Beatriz (Paraguay)	Saunderson, Paul (USA)
Donoghue, Helen (UK)	Souza Cunha, Maria da Graça (Brasil)
Fafutis Morris, Mary (México)	Stanford, John L. (UK)
Fuentes Morales, Lesny Ruth (Honduras)	Vijayakrishnan, B (India)

PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

IME (Índice Médico Español), IBECs (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud),
CHEMICAL ABSTRACTS

BIOLOGICAL ABSTRACTS, LATINDEX (Sistema Regional de Información en
Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

IMPRIME

Grafo Impresores, s.l.

Depósito legal: V-420-1958

ISSN: 0367-2743

SECRETARÍA

Biblioteca médica

03791 Fontilles (Alicante) España

biblioteca@fontilles.org

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- a) Ser originales y no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista.
- b) Los textos se enviarán, preferiblemente, en soporte informático, bien por correo electrónico o en su defecto, se enviará un disquete, en formato Word, a doble espacio y con margen izquierdo de 2,5 cms. Pueden incluirse las fotografías y los gráficos que el autor crea pertinentes, aunque la dirección de la revista se reserva el derecho a introducir cualquier cambio en este aspecto.
- c) Estarán escritos en castellano y llevarán un resumen (si es posible también traducido al francés y al inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero) que tendrá una extensión mínima aproximada de 100 palabras y máxima de 200 palabras; éste debe ser un artículo en miniatura. A continuación del resumen se escribirán las palabras claves con objeto de que reflejen los contenidos esenciales del artículo. No superarán el número de 5, para ello se recomienda hacer uso de los términos recogidos en el Índice Médico Español y el MeSH® (*Medical Subject Headings*) del *Index Medicus*.
- d) El texto constará de las siguientes partes: Título. Autores. Nombres y apellidos de cada autor (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se hayan realizado). Resúmenes. Palabras Clave. Texto. Referencias bibliográficas, que sólo incluirá las referencias citadas en el texto y por orden de su aparición en el mismo, siguiendo los **Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas** (*Estilo Vancouver*) elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>); para los títulos abreviados de las revistas se recomienda el Index Medicus-MEDLINE®. Fotos con sus pies y orden en que se han de imprimir. Dirección postal del autor a quien debe dirigirse la correspondencia relativa al artículo.
- e) Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista. Sanatorio San Francisco de Borja. 03791 FONTILLES (Alicante) España. Tel. +34 96 558 33 50 - Fax: +34 96 558 33 76. **E-mail: biblioteca@fontilles.org**
- f) La dirección de la revista se reserva el derecho de no aceptar los originales y el hacer las correcciones de estilo necesarias. Si éstas fueran muy importantes, se hará previa consulta con el autor y preferentemente se indicará a éste la forma en que se debe someter de nuevo el manuscrito para su publicación.
- g) Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo orden riguroso de antigüedad en su recepción.
- h) Después de publicado en Revista de LEPROLOGÍA podrá ser transcrito total o parcialmente en cualquier revista, siempre que se haga expresa referencia a su procedencia.
- i) La redacción de la revista no acepta la responsabilidad de los conceptos y criterios que publica, la cual es única y exclusivamente de los autores. Los volúmenes de esta revista están formados por 6 números cada uno.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA LEPROA

Se acerca el final del año 2014 y hay que hacer balance y evaluar cómo ha evolucionado la situación mundial de la lepra. Aunque la información anual que recibe la Organización Mundial de la Salud (OMS) procedente de más de 100 países le va llegando de manera gradual y necesita tiempo para completarse, ya se pueden ir adelantando algunas conclusiones preliminares.

Las estadísticas disponibles sobre nuevos casos detectados, número de casos con discapacidad Grado 2 (DG2) en el momento del diagnóstico, casos diagnosticados en niños y porcentaje de pacientes multibacilares que han completado el tratamiento, que son los parámetros utilizados actualmente para la evaluación tanto de la morbilidad global como a nivel nacional de la lepra, no parecen presentar cambios significativos con los de años anteriores. Desde la década de 1990 se mantiene un remanente mundial de alrededor de doscientos mil nuevos casos diagnosticados de lepra al año. Hay que reconocer que son demasiados casos y demasiados años y aunque la mayoría de ellos son detectados en menos de 20 países se necesita un mayor compromiso político y una mayor movilización de recursos, tanto materiales como humanos, en la mayoría de ellos, para poder mejorar la implementación de los programas nacionales de lucha contra la lepra, como revela el hecho de que no se está cumpliendo la meta de la OMS de reducir en un 35% las DG2 entre 2010 y 2015. En muchos de estos países los pacientes de lepra son diagnosticados tarde por deficiencias en sus respectivos programas nacionales.

Desde 2006, la OMS ya ha revisado en dos ocasiones su Estrategia Global para Reducir la Carga de Morbilidad debida a la Lepra y el documento actual finaliza en el año 2015. Actualmente, se está perfilando la nueva estrategia para el período 2016-2020 que, creemos, debe afrontar de manera clara y precisa la quimioprofilaxis en los grupos de riesgo, sobre todo convivientes de un caso multibacilar, después de ver los buenos resultados que se han conseguido en algunos estudios al disminuir significativamente la incidencia de nuevos casos con la administración de una sola capsula de 600 mg. de rifampicina. Tampoco hay que olvidar que en el año 2012, 105 países registraron 3.427 casos de recidivas, y aunque pueden existir distintas causas habrá que tener muy en cuenta si son debidas a la aparición de resistencias a la multiterapia (MDT) actual, porque esto implicaría la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos. Hay que continuar luchando por la participación activa en la sociedad de los pacientes de lepra y por la desaparición del estigma asociado a la enfermedad.

Conseguir una detección y administración precoz de la MDT siguen siendo las estrategias claves para reducir la morbilidad mundial de la lepra. La MDT acorta el período de inefectividad, reduciendo el riesgo de transmisión a más individuos de la comunidad. Esto solo se consigue con la implicación de los programas nacionales de lucha contra la lepra, que deben disponer de recursos económicos y de personal formado y con experiencia en todos los aspectos de la enfermedad, sin olvidar los países poco endémicos, donde hay que mantener la percepción de que la lepra todavía existe y los conocimientos de cómo tratarla.

Pedro Torres
Editor

LOS 100 AÑOS DE TRATAMIENTO DE LEPRO EN FONTILLES: 2º PARTE

María Francisca Palencia Catalá*, José Ramón Gómez Echevarría**,
Pedro Torres Muñoz***, Vicente Gil**** y Fátima Moll*****

*Doctora en Farmacia

**Director Médico Lepra, Fontilles

***Jefe de Laboratorio, Fontilles

****Director de la Cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria y Profesor titular del Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández (UHM), Elche.

*****Técnica sanitaria de Proyectos, Fontilles

(Recibido el 24/07/2014; Aceptado para su publicación el 06/08/2014)

Asociaciones de medicamentos

En la década de los 70 se ven con la necesidad de asociar medicamentos. Con la monoterapia de Sulfonas, Clofazimina y Rifampicina observaron que necesitaban mucho tiempo para llegar a la negativización. Buscaban un tratamiento más eficaz para reducir este período. Querían evitar las leproreacciones que presentaban las Sulfonas y la Rifampicina, y prevenir y tratar los casos de sulfonorresistencias, que cada vez eran más frecuentes.^{62,63} Empezaron a asociar los principales fármacos que habían sido útiles en monoterapia.

Sulfonas y Clofazimina

Iniciaron la asociación DDS y Clofazimina en 1975 según memorias anuales y según publicación de Terencio de 1975.⁶² Una conclusión a la que llegan es que esta asociación la iban a emplear en enfermos con frecuentes leproreacciones que no desaparecían ni al descender dosis y en enfermos sulfonorresistentes. Se administraba la dosis de DDS (al principio 50 mg y luego se dieron dosis de 100 mg) en días alternos, y en los días libres de DDS se administraba Clofazimina (100 mg). Se mantenía asociación dos años o mejor si se llegaba a la negativización, y después se administraba la DDS de forma indefinida. En 1978⁶³ esta asociación la consideraron la mejor asociación para el enfermo lepromatoso por su mayor actividad clínica y bacteriológica y el mínimo de efectos secundarios. Presentaba menos leproreacciones, prevenía sulfonorresistencias y presentaba mejor pronóstico en cuanto a lesiones viscerales y secuelas. La asociación, sobre todo al principio del tratamiento, reducía el número de leproreacciones.⁶³

Correspondencia a: marifranpc@gmail.com

Tabla 6*. Enfermos negativizados con respecto al tiempo necesitado hasta 1982 con DDS-Clofazimina.

	Antes de los 2 años	2 y 5 años	Después de 5 años	Total enfermos negativizados
DDS-Clofazimina (34 enfermos)	1	7	1	9 (26%)

*Tabla extraída de los datos publicados en publicación de 1983 por José Terencio.

No observaron ni acortamiento en el período de una actividad clínica ni bacteriológica con la asociación de los dos fármacos si se compara con los resultados obtenidos en monoterapia.⁶⁵

Rifampicina-DDS

Se inicia en 1981, según memorias anuales. Se utilizaron diferentes dosis de Rifampicina, 900 mg semanales durante 1 año, 600 mg diarios asociación de 3 a 6 meses. La DDS 100 mg diarios siempre de administración indefinida. Preferible dosis oral que parenteral (300 mg dos veces a la semana o con DADS 225 mg cada 75 días) porque los niveles en sangre son más altos y se evita sulfonorresistencias.⁶⁵

Hasta diciembre de 1982 se trataron 9 enfermos. Ninguno se había negativizado entonces. Sí se habían mejorado bacteriológicamente. Un 66% presentaron leprorreacciones. La dosis intermitente con Rifampicina semanal tuvo algunos accidentes importantes como el Flu Syndrom, trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiencia renal. Con la dosis mensual de Rifampicina no se produjeron estos efectos colaterales.⁶⁵

Rifampicina-Isoprodian

El Isoprodian contenía por tableta 50 mg de DDS, 150 mg de Isoniazida y 175 mg de Protionamida. Se inició la asociación en 1974. Se empleó 600 mg diarios de Rifampicina y 2 tabletas de Isoprodian diarios durante 1 o 2 años y después continuaban con Isoprodian o DDS.⁶⁵ A estas dosis tuvieron frecuentes leprorreacciones que tuvieron que descender a la mitad de dosis de rifampicina y una tableta de isoprodian. En otros casos se tuvo que suspender el tratamiento por presentar polineuropatía reaccional continua y niveles altos de transaminasas.

En una publicación de Terencio en 1980 tenían 12 enfermos con este tratamiento que llevaban desde 21 meses hasta 70 meses y que 2 se negativizaron entre 4-5 años.⁸⁶

Rifampicina-Clofazimina-DDS

Se daban 900 mg de Rifampicina una vez a la semana y DDS y Clofazimina a dosis de 100 mg en días alternos. La dosis semanal de DDS fue de 400 mg y la dosis semanal de Clofazimina de 300 mg. Se utilizó en vírgenes de tratamiento y avanzados. La Rifampicina se administraba durante 2 meses y la Clofazimina se mantenía dos años. La DDS se mantenía de forma indefinida.

Con esta asociación se trataba de inactivar cuanto antes y evitar resistencias. Se inició con 4 enfermos.

Hasta diciembre de 1982 no se había negativizado ninguno en piel pero sí en moco, y menos uno, todos habían sufrido leproreacciones.⁶⁵

Terapia paucibacilar

En lepra indeterminada se administraba monoterapia de 100 mg de DDS diarios durante 5 años.

En lepra tuberculoide empleaban Rifampicina 600 mg 2 veces al mes durante 2 meses y DDS 100 mg diarios durante 5 años. En las formas borderline tuberculoide y borderline borderline es la misma asociación, pero se mantenía el DDS hasta 10 años.⁶⁵

TRATAMIENTO DE LEPRORREACCIONES

Se han utilizado muchos tratamientos y la mayoría sin éxito. Algunos obtuvieron cierta mejora, pero ninguno comparable con el éxito de los corticoides y la talidomida.

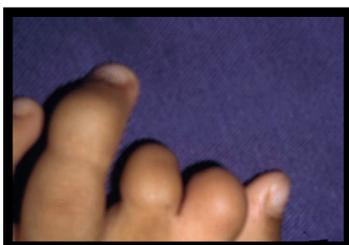


Tabla 7. Tratamientos de leproreacciones.

<p><u>Antialérgicos y desensibilizantes</u></p> <p>-Ca ^{54,55,61,66,91}</p> <p>-Antihistamínicos. ^{54,55,61,66}</p> <p>-Histidina. ⁹²</p> <p>-Adrenalina. ^{46,54,61,66}</p> <p>-Estroncio. ^{54,55,61,66}</p> <p>-Hiposulfito sódico. ^{54,55,61,66}</p> <p>-Histaglobulina. ^{61,66}</p> <p>Dimetilisopropilazuleno. ^{54,61,66,93}</p> <p>-Monosemicarbazona del Adenocromo. ^{54,61,66}</p>	<p><u>Antiinfecciosos</u></p> <p>-Cloroquina. ^{54,61,66}</p> <p>-Sulfamidas. ^{54,61,66}</p> <p>-Antimonio. ^{54,61,66}</p> <p>-Penicilina. ^{54,61,66}</p> <p>-Estreptomina. ^{54,61,66}</p> <p>-Aureomicina. ^{53,54,61,66,94}</p> <p>-Cloranfenicol. ^{54,61,66}</p> <p>-Hidracidas. ^{54,61,66}</p> <p>-Cloromicetina. ^{54,61,66}</p>	<p><u>Antipiréticos y analgésicos</u></p> <p>Piramidón. ^{45,61,66,91}</p> <p>Quinina. ⁴⁵</p> <p>Fenilbutazona ^{61,66}</p> <p>Aspirina. ^{45,61,66}</p> <p>Irpagina. ^{61,66}</p> <p>Indometacina. ⁵⁴</p> <p>Ácido flufenámico. ⁵⁴</p>	<p><u>Biológico</u></p> <p>-Autohemoterapia. ^{61,66,96}</p> <p>-Plasmoterapia:</p> <p>1) Isoplasma. ^{53,54,55,61,66}</p> <p>2)Anhidroplasma. ^{54,61,66,96}</p> <p>-Hemoterapia. ^{53,54,61,66,96}</p> <p>-Polivinilpirroli-don:</p> <p>Peristón y Toxobín. ^{54,61,66,94}</p> <p>-Inmunoglobulina placentaria. ^{54,61,66,94}</p> <p>-BCG. ^{61,66,97,98}</p>
<p><u>Modificadores del medio</u></p> <p>-Bicarbonato sódico. ^{61,66}</p>	<p><u>Activadores del sistema retículo endotelial</u></p> <p>-Compuestos yodados. ^{61,66}</p> <p>-Urotropina. ^{61,66,91}</p> <p>-Licor de Fowler. ^{61,66}</p>	<p><u>Vitaminas</u></p> <p>-C ^{61,66}</p> <p>-D ^{61,66,94}</p> <p>-B1 ⁵⁴</p> <p>-B6 ⁵⁴</p> <p>- B12 intramuscular (hegama 100). ^{54,61,66,95}</p>	<p><u>Corticoides</u></p> <p>-Cortisona. ^{54,61,66,99,100}</p> <p>-ACTH. ^{54,61,66,99,100}</p> <p>-Prednisona. ^{54,61,66,100,101}</p> <p>-Dexametasona. ^{54,61,66,100,102}</p> <p>-Triamcinolona. ^{54,61,66,100,103}</p>
<p>Otros:</p> <p>-Clorpromazina. ^{53,61,66}</p> <p>-Ácido succínico. ^{61,66,94}</p> <p>-6-Mercaptopurina. ^{54,61}</p>	<p><u>Talidomida</u> ^{104,105,106,107,108}</p>		

Antialérgicos y desensibilizantes

Ca: Los doctores P. Montañés y E. Negro lo utilizaron en Fontilles en 1933 a dosis de 2 a 5 c.c diarios de solución al 2% con resultados sobre la fiebre. También emplearon el cloruro cálcico junto a una solución de ácido láctico al 5% por vía oral, de cinco o seis cucharadas al día. Obtuvieron resultados poco eficientes.⁹¹

En Fontilles se utilizó bastante por su acción antialérgica, antiexudativa y desensibilizante, pero no era una medicación eficaz si se utilizaba como tratamiento único.

Antihistamínicos: En Fontilles utilizaron el Synopen, Alecur y Sandostén cálcico, con mejoría en algunos casos en los dolores y en la sintomatología cutánea, y poco efecto sobre la fiebre.

Histidina: Javier Guillén y Manuel Rodrigo trataron el dolor provocado por las leproreacciones con histidina o b-imidazol-etil-amina, base amínica derivada del imidazol resultante de la descarboxilación de la histidina. Lo administraban por vía intradérmica en la zona del dolor con buenos resultados. Lo publicaron en el Apéndice Sanitario nº 1, en el año 1944.⁹²

La *Monosemicarbazona del adenocromo*: En Fontilles fue empleada por Terencio y Torrent en el tratamiento de las reacciones, basándose en la acción estimuladora hipofisaria y por tanto la liberación de ACTH que actuando sobre la glándula suprarrenal libera corticoides. La dosis utilizada varió de 3 a 5 mg. diarios y los resultados obtenidos fueron excelentes en un 70%. Lo indicaban como medicación que se debía de utilizar antes de pasar al empleo de los corticoides. Tolerancia muy buena.^{54,61}

Estroncio: En Fontilles emplearon el Hipomag preparado de estroncio e hiposulfito sódico en algún caso, sin mejoría.⁶¹

Dimetilisopropilazuleno: Se conoció como AZ8 y Azuleno. Era de color azul oscuro, soluble en los disolventes de las grasas y se extraía de la esencia de la manzanilla (matricaria Chamomilla), pertenece al grupo del Chamazuleno y está en relación íntima con los sesquiterpenos de algunos aceites esenciales.

La acción del Chamazuleno difiere marcadamente de la del ACTH, por cuanto además de su efecto antiinflamatorio, activa la granulación y cicatrización.

Se inicia la experiencia en Fontilles por Terencio en Mayo de 1960 con el producto que fue enviado generosamente por los laboratorios Lacer, con el nombre comercial de Purazuleno y por el laboratorio Beris de Zurich con el nombre de AZ8.

Se trataron diez casos de enfermos en fase reaccional. De los diez casos en dos se asoció la Monosemicarbazona del adenocromo. Las dosis empleadas fueron de 10 mg por vía parenteral, con 40 a 80 mg por vía oral. Cuando se empleó la vía oral, la dosis llegó hasta 150 mg.

En el 80% de los casos se produjo la remisión total del cuadro y en los dos enfermos en que se asoció el Azuleno con el Cromoxin, la mejoría fue más rápida. La tolerancia fue muy buena, ningún síntoma tóxico. La consideraron entonces un arma valiosa en la terapéutica de las leproreacciones, capaz de sustituir a los corticosteroides, excepto en los casos que el brote fuera muy intenso y se pudiera afectar profundamente al estado general y recaer en individuos de

“status reaccional”, con afectación de las suprarrenales. En este caso, el tratamiento debía ser más rápido teniendo que recurrir al ACTH y hormonas glucocorticoides.^{54,61,66}

MEDICACIONES BASADAS EN REACTIVACIÓN DEL SISTEMA

Basadas en la teoría de que la insuficiencia del S. R. E podía ser una de las causas de la reacción leprótica, se han empleado diversas sustancias para reactivar dicho sistema. En Fontilles, Rodríguez empleó en 1944 compuestos yodados y Urotropina.

Otras sustancias empleadas por otros leprólogos son por ejemplo el carbón intravenoso por Montel, Omnadina por Benjamín, Licor de Fowler por Hopkins.

ANTIINFECCIOSOS

Cloroquina: En Fontilles, Guillén trató a 30 enfermos con Resochín (Urofostato de cloroquina), con desaparición de la reacción en 19 de ellos. Las dosis iniciales fueron de 750 mg (3 tabletas diarias) la primera semana; 500 mg la segunda y 250 mg la tercera.^{54,61,66}

Sulfamidas: Terencio y colaboradores de Fontilles creían que las sulfamidas podían tener una acción eficaz en las reacciones erisipelatoides por gérmenes de asociación, pero no en las verdaderas leproreacciones. Pensaban que las nuevas sulfamidas que por aquella época había como la Sulfadimetoxipiridacina y el Madribón pudieran tener un papel eficaz, pero se estaba investigando aún.^{54,61,66}

Antimonio: No los encontraron efectivos en las reacciones graves, creyendo que podían ser medios auxiliares útiles en los procesos de carácter leve.^{54,61}

Penicilina: Se utilizó por todos los leprólogos del mundo, sin encontrar resultados eficaces. Según Terencio en el libro de Lecciones de Leprología (1966), podía ser útil para combatir las posibles asociaciones microbianas, pero no para el tratamiento de la lepra.^{54,61,66}

Estreptomicina: En Fontilles, cuenta Terencio en el libro de Lecciones de Leprología que utilizaron la estreptomicina asociada a la Penicilina y en algún enfermo se observó mejoría en la curva febril.^{54,61,66}

Aureomicina: Contreras, Guillén y Tarabini la comenzaron a utilizar en Fontilles en 1956 en leproreacciones de enfermos resistentes a otros tratamientos y que peligraba su vida.⁹⁴

Se trataron con aureomicina cuatro enfermos en fase reaccional con dosis de 1.500 mg diarios en tres de ellos, desapareciendo la reacción en tres de ellos y siendo el cuarto un caso refractario a toda terapéutica que después de estar año y medio en leproreacción fallece. Las cápsulas eran de 250 mg y se daba una cada 4 horas.

Eran casos de enfermos refractarios a otros tratamientos y con leproreacciones muy frecuentes y que no podían llevar el tratamiento específico de forma continuada.

Se administraba preferentemente por vía oral, aunque para los casos urgentes se recomendaba la vía intravenosa, puesto que así se lograban concentraciones máximas en cinco minutos. Pasa con facilidad al torrente circulatorio y se difunde rápidamente por todos los tejidos y

fluidos del organismo. La curva febril empezó a modificarse a los tres días de su utilización y desapareció entre los 3 y los 6 días. Se mejoraron las lesiones cutáneas, las neuritis, aumento de apetito y aumento de peso.

Aunque se dieron casos de trastornos gastrointestinales, rara vez hubo que suspenderla. Se dieron reacciones de hipersensibilidad, aunque eran muy raras como la dermatitis y diarrea. Podía ser una alternativa a la penicilina en caso de alergia.

Se utilizó también por el oftalmólogo Aparisi Jijón localmente en las iridociclitis hansenianas con buenos resultados, pero por su elevado coste y la larga duración del tratamiento no se había utilizado en terapéutica. Se decidió experimentar en las leprorreacciones de enfermos que no les había funcionado otra terapéutica y que se temía por su vida.^{53,54,61,66,94}

Hidracidas: En Fontilles no la utilizaron en las fases agudas, pero sí después de la reacción para mejorar el estado general, recuperando al enfermo antes de empezar con el tratamiento sulfónico.^{54,61,66}

Cloromicetina: Emplearon cloromicetina intramuscular a dosis de un gramo diario con escaso éxito.^{54,61,66}

MEDICACIÓN ANTIPIRÉTICA-ANTIÁLGICA

Piramidón: Fue utilizado por P. Montañés y E. Negro a dosis de 2 gr. por día y también por Bechelli y Sampaio.

La técnica que utilizaban Montañés y Negro era la siguiente:

Cuando aparecía la leprorreacción se suspendía el tratamiento específico, se ordenaba reposo en cama, se le ponía a dieta y se le administraba un purgante. Después se le administraba un comprimido de Piramidón de 0,30 gr cada 3 horas, y cuando la curva se acercaba a la cifra normal se iba espaciando la toma hasta suprimirla.

Obtuvieron mejoría de lesiones, disminución de la fiebre y las neuralgias disminuyeron o desaparecieron.

Consideraban el medicamento que menos fallaba en las leprorreacciones y que se debía tener siempre a mano.^{45,54,61,66,91}

Aspirina: Bajaba la fiebre, pero de forma transitoria.^{45,54,61,66}

Fenilbutazona: Apreciaron desaparición de las neuritis, fiebre.^{54,61,66}

Irpagina: Los mejores resultados los tuvieron en las neuritis.⁵⁴

Indometacina y Ácido flufenámico: Obtuvieron resultados parecidos a los anteriores analgésicos.⁵⁴

VITAMINAS

Se utilizaron las vitaminas como la vitamina D con mejoría de lesiones y dolores neuríticos^{61,66,95},

la vitamina C asociada a sulfatiazoles 3 o 4 gramos diarios con buenos resultados⁵, la vitamina B12, la vitamina B1 y B6 en neuritis⁵⁴ y también fue útil la vitamina B12 en el tratamiento de las anemias.^{61,66,95}

Se empleó la vitamina B12 asociada a extractos hepáticos a todos los enfermos con tratamiento sulfónico para prevenir las anemias, mejorar las defensas del enfermo, y como protección hepática.

En el año 1961 se publicó un artículo de Terencio y de Francisco Torrent Guasp sobre un medicamento llamado Hegama 100 que se utilizó en el tratamiento de anemias y neuritis. Era un preparado a base de extracto crudo de hígado y vitamina B12 100mcg.

Se podía utilizar en inyección intramuscular, subcutánea e intravenosa.

En este artículo la utilizaron por vía intramuscular en nueve enfermos hansenianos con síndrome anémico. Los mejores resultados se dieron en los seis que tenían anemia por tratamiento sulfónico. También mejoraron en los casos con anemia intensa por síndrome nefrótico y obtuvieron discreta mejoría en una anemia secundaria neoplásica. Se utilizaba una ampolla diaria y se le hacía una analítica cada mes. Se observaba como aumentaba gradualmente la cifra de eritrocitos.

También demostró eficacia en las neuritis hansenianas y en tres casos de hepatitis. Se utilizaron de una a dos ampollas diarias en el tratamiento de las neuritis cubitales, del ciático poplíteo externo y auriculares, que son las más frecuentes en la lepra.⁹⁵

TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Autohemoterapia

Se empleó por Contreras y Guillén la hemoterapia en reacciones locales de pequeña intensidad y especialmente las oculares con desaparición de dolores, fotofobia y lagrimeo. Inyectaban de 10 a 20 c.c diarios durante 7 días. En las reacciones de mayor intensidad obtuvieron pocos resultados.^{61,66,96}

Plasmoterapia

Isoplasma

En 1949 Contreras, Guillén y Torrella inician en Fontilles esta nueva terapéutica. Era plasma de ternera desanaflactizado. Se pretendía corregir la hipoproteinemia, restablecer la volemia, aumentar la labilidad del suero y aportar inmunoglobulinas y anticuerpos.

Los resultados fueron sorprendentes; se realizaban en cada reacción dos o tres transfusiones de 150 a 200 cc. con desaparición de la fiebre y progresiva mejoría de las lesiones cutáneas. Los resultados fueron buenos, incluso desde la primera transfusión, remitiendo o desapareciendo la fiebre, remitiendo la neuritis y mejorando el estado general, sobre todo en enfermos

hipoproteinémicos y caquéticos, y posibilitando la continuación del tratamiento específico en aquellos pacientes que antes no lo toleraban. Hubo accidentes graves de carácter alérgico como edema agudo de laringe en el 18% de las transfusiones realizadas. Aparecían en la segunda o tercera transfusión. También presentaron accidentes leves como enrojecimiento de rostro, disnea y sofocación pasajera en el 27% de los casos.

Los inconvenientes del plasma heterólogo se solucionaron con el plasma homólogo humano con el que se obtuvieron mejores resultados.^{53-55,61,66}

Anhidroplasma

El plasma homólogo que se utilizó en Fontilles por Contreras, Guillén, Terencio y Tarabini, fue el llamado Anhidroplasma, plasma humano desecado, liofilizado y preparado por el Instituto Español de Hematología y hemoterapia de Madrid. Se consiguieron mejores resultados y la ventaja que tenía era que no ocasionaba ningún accidente grave de intolerancia.

Las indicaciones en las que se utilizaban eran las mismas que con el plasma heterólogo. Y se empleó preferentemente en los intolerantes al plasma de ternera. Sin embargo no se utilizó mucho, primero por dificultades económicas para conseguirlo y luego por el empleo cada vez más de transfusiones de sangre.^{54,61,66,96}

Transfusiones de sangre

Antes de aparecer los corticoides, la plasmoterapia fue el arma terapéutica más eficaz que contaban para el tratamiento de las leprorreacciones. El inconveniente era el elevado coste y la necesidad de tener personal cualificado para su administración.^{54,61,66}

Se inicia este tratamiento en Fontilles en el año 1950 con la dificultad de no poseer suficiente sangre para tratar a 300 enfermos. Se empleó en un principio la sangre de enfermos tuberculosos en buenas condiciones clínicas con buenos resultados, pero no era suficiente. Necesitaron buscar donantes sanos y gracias a la generosidad de los Padres y Hermanas, el personal médico y sanitario, se pudieron realizar 37 transfusiones en 1950. Se obtuvieron notables resultados, y además no hubo accidentes desagradables, con lo que sin abandonar la plasmoterapia se amplió el número de transfusiones de sangre. Esto se pudo hacer por la creación de un banco de sangre en Gandía en 1951. En 1952 se creó un banco de sangre en Valencia para los enfermos del sanatorio.

Las dosis utilizadas fueron de dos a cuatro transfusiones de 100 a 200 c.c.

Cuenta Terencio que la tolerancia en la mayoría fue buena, y que de 1000 transfusiones que llevaban, sólo un 20% de los casos se observaron leves reacciones post-transfusionales. Consistían en frío, temblor, náuseas, fiebre, y fueron solucionadas con el control de las soluciones estabilizadoras, eliminación de pirógenos y con el empleo de Ca y antihistamínicos.

Se utilizó en las leprorreacciones, neuritis, reacciones erisipelatoides, reacciones oculares y en enfermos anémicos, hipoproteinémicos y caquéticos. En leprorreacciones hizo desaparecer la fiebre, mejoraba el estado general y las manifestaciones cutáneas. En neuritis no tuvo tan

buenos resultados. En reacciones erisipelatoides se obtuvo un 100% de curación, aunque se asociaron antibióticos al tratamiento. En enfermos anémicos mejoró la cifra eritrocitaria, se permitió continuar el tratamiento sulfónico, desaparecieron los edemas hipoproteínemicos, disminuyó la mortalidad y la permanencia en cama. En los accidentes hemorrágicos como eran las epistaxis repetidas e incoercibles, metrorragias, hemoptisis, hematesis y melenas se evitaron accidentes mortales.⁹⁶

Polivinilpirrolidón

Era una sustancia que había demostrado ser eficaz en la función de relleno del aparato circulatorio y en la desintoxicación de los tejidos, con lo que se empleó en hemorragias agudas, en shock, en enfermedades infecciosas e intoxicaciones. En las leproreacciones hay fenómenos de plasmorragia, disminución de la volemia, aumento de la hipoproteinemia, alteración de la función renal y hepática y mayor concentración de sustancias tóxicas.

Existían cuatro preparados comerciales de esta sustancia. El Peristón y el Plasmovinil eran a base de un polivinilpirrolidón de un peso molecular de 30.000. El Toxibin y el Atossivinil, de un peso molecular de 12.500 el primero y 11.000 el segundo.

Se consideraba útil cuando no se poseía sangre o plasma o combinadas con la hemoplasmo-terapia.

De los diez casos tratados por Contreras, Guillén, Tarabini, y Terencio publicados en la Revista de Leprología en Julio de 1956, obtuvieron resultados excelentes en el 50% y mejoraron en todos ellos la neuritis, el estado general y la diuresis. Observaron mayor eficacia en los preparados de peso molecular elevado (30.000) sobre los de menor peso (12.500).^{54,61,66,94}

Globulina gamma

Contreras, Guillén, Terencio y Tarabini emplearon en Fontilles la gammaglobulina en las fases de leproreacción tratando de aumentar las defensas de los enfermos. La publicación es de 1956.

Se empleó una inmunoglobulina placentaria de Leti cuya concentración era de 325 mg. por ampolla de 5 cc. a razón de 1cc. por cada 5 kg de peso a intervalos de tres días.

La globulina gamma placentaria fue probada en 20 enfermos, uno de ellos fue cortada rápida la reacción y obtuvieron mejoría sólo en tres enfermos. Se dejó de emplear por su alto coste y poca eficacia. Prefirieron las transfusiones de sangre y plasma.⁹⁴

ÁCIDO SUCCÍNICO

Contreras y sus colaboradores trataron a seis enfermos con preparados de ácido succínico a dosis de 5 c.c diarios, administrándolo durante cuatro o cinco días sin observar mejoría.⁹⁴

CLORPROMAZINA

Contreras obtuvo buenos resultados en las neuritis.⁵³

MERCAPTOPURINA

Terencio la empleó sin obtener buenos resultados o con resultados satisfactorios en algunos casos.^{54,61}

BCG

Se empleó tratando de aumentar la resistencia a la infección para evitarlas. Se utilizó la BCG oral (1953-1956) por Contreras, Guillén, Tarabini y Terencio. El estudio lo hicieron en 16 enfermos hospitalizados y los dividieron en tres grupos: 5 enfermos lepromatosos en situación de alta, 9 lepromatosos con continuas leprorreacciones y un caso dimorfo o borderline y otro lepromatoso sin reacciones. Observaron la desaparición de las leprorreacciones durante cuatro años, después de tres a ocho administraciones de 0,1 gr. de BCG por vía oral. Desencadenaba leprorreacciones en los enfermos lepromatosos tras la inyección, pero posteriormente había tendencia a la desaparición o disminución de los brotes. La disminución de las leprorreacciones y de sus brotes no se pudo comprobar si la mejoría de las leprorreacciones eran debido a la BCG o a otros tratamientos que tomaban simultáneamente los enfermos como los corticoides, aureomicina, transfusiones sanguíneas.^{61,66,97}

También Contreras y Tarabini realizaron un estudio en 1959 para investigar la acción del BCG en inyección intradérmica principalmente sobre el Mitsuda. Realizaron el estudio con 20 enfermos todos Mitsuda negativos, uno de ellos presentaba lepra incaracterística y el resto lepromatosos. Comprobaron que producía un cambio de la reacción de Mitsuda y Fernández de negativo a positivo en la mayoría de los enfermos.⁹⁸

CORTICOIDES

Cuando aparecieron los corticoides dejaron de utilizarse los demás aunque se mantuvo por algún tiempo la Monosemicarbazona del Adenocromo, el Dimetilisopropileno, los antihistamínicos y la plasmoterapia. En el año 1961, para evitar presentar frecuentes recidivas en las que se debía de mantener el corticoide con el riesgo de llegar a una atrofia suprarrenal, se recomendó emplear primero estos medios para evitar convertir al enfermo en corticodependiente. Al enfermo corticodependiente no podían retirarle el corticoide porque sufría una nueva leprorreacción, aunque tuvieron casos extraordinarios en los cuales les desapareció el cuadro reaccional al suprimirlos. La intención era tratar la leprorreacción, haciéndola desaparecer rápidamente para continuar con el tratamiento específico. Así se conseguía la negativización cuanto antes y se evitaba tener leprorreacciones que harían necesario el nuevo uso del corticoide. Con el uso del corticoide se podía continuar con el tratamiento específico. También por su experiencia con los corticoides se declinaron por la Dexametasona, por su mayor actividad, mayor rapidez y mejor tolerancia, ya que tenía escasa acción sobre el metabolismo electrolítico.⁶⁶

Después el corticoide de elección fue la Prednisona.

Cortisona y ACTH

En Fontilles, Contreras, Guillén y Tarabini inician el tratamiento en 1954 con la Cortisona y el ACTH.

La dosis inicial de cortisona fue de 100 a 200 mg en dos inyecciones cada 12 horas. Se descien- de su dosis progresivamente y se daba una dosis de ACTH de 20U intercalada cada siete días.

La ACTH se iniciaba con dosis de 25 a 50 U diarias administrándola en dos inyecciones cada 12 horas y durante tres o cuatro días. Una vez alcanzada la apirexia entre 15 a 20 U se mantiene tres días la dosis y se empieza a descender paralelamente a la desaparición del cuadro hasta 5 U que se mantenía durante una semana más.

Se consigue mejorar la sintomatología de las leproreacciones. El síntoma más precoz fue la fiebre que desapareció en los tres primeros días. Las manifestaciones cutáneo-mucosas, las adenitis y neuritis regresaban más lentamente. El estado general tanto físico y psíquico mejo- raba rápidamente al instaurar el tratamiento.

Con la Cortisona la mejoría fue más rápida que con la ACTH ya que no se tiene que esperar a la estimulación por parte de la ACTH para la liberación de los corticoides.^{61,66,99,100}

Prednisona

En 1956 se empleó en Fontilles la Prednisona. Se iniciaba con dosis de 15 a 20 mg descendi- do progresivamente la dosis.

Presentaba una serie de ventajas frente la cortisona. Era de tres a cinco veces más potente, más rápida, menos tóxica y se podía emplear en muchas enfermedades que estaba contraindicada la cortisona. Carecía de acción sobre el sistema hematopoyético y no tenía repercusión desfa- vorable sobre el recambio hídrico, sódico o mineral ya que no producía retención de sodio ni pérdida exagerada de potasio.

El primer ensayo se publicó en la Revista de Leprología de 1957. Se empleó el Dacortin del laboratorio Merck, tabletas de 5 mg. La dosis oscilaba de 15 a 20 mg, los dos primeros días, descendiendo a 10 ó 7,5 mg el tercero y cuarto día, y a 5 y a 2,5 mg, durante 5º,6º,7º día, dando después 5 mg, a la semana o 100U de ACTH dos veces a la semana.

El ensayo se realizó con 11 enfermos del sexo masculino, ocho de ellos con leproreacciones generales intensas, dos con manifestaciones articulares y óseas y otro con orquiepidimitis y manifestaciones óseas.

Mejoraba rápidamente la fiebre, el estado general, las neuritis, las algias óseas y articulares, desaparecía la orquiepidimitis, mejoraba la hepatitis, desaparecía los pigmentos biliares y au- mentaba la neoglucogenia. En el riñón mejoraba la albuminuria, la diuresis. En el cuadro pro- teico plasmático aumentaba la fracción de la albúmina y disminuía las globulinas. La tolerancia fue buena, no produjo trastornos ni en corazón ni en vasos. Tampoco produjo euforia, insom- nio o trastornos psíquicos. La hipotensión mejoró y el apetito aumentó.^{61,66, 100,101}

Dexametasona

Se empezó a utilizar en 1958 en un grupo de enfermos que los denominaban “en estado reaccional”. Eran enfermos que tenían continuas leproreacciones casi continuas y recidivantes si abandonaban el corticoide o si disminuían su dosis. Se empleó con el objetivo de conseguir evitar las recidivas, además de tener mayor actividad y menor toxicidad. Se inició el ensayo con 10 enfermos, 7 hombres y 3 mujeres. En cuanto actividad demostró ser más rápida que la Prednisona y la Cortisona. Se iniciaba con dosis de 3-4 mg descendiendo cada tres días 1 mg y acabando con 1 mg durante cinco días. Se consideró el más manejable por su escasa acción sobre el metabolismo electrolítico. El estado general mejoró, la fiebre bajó en 24 horas, y fue ligeramente superior su acción para evitar recidivas de leproreacciones. También era útil en nefrosis, insuficiencia renal, hepatitis y neuritis. En el riñón descendía la permeabilidad del glomérulo, descendía la albuminuria, aumentaba la presión osmótica y la proteinemia haciendo desaparecer los edemas, aumentaba el volumen plasmático que hacía disminuir la cantidad de aldosterona con lo que se disminuía la reabsorción de sodio y se aumentaba la diuresis con la desaparición de los edemas. En el hígado se aumentaba la neoglucogenia, protegía la célula hepática y hacía desaparecer la hepatitis.^{61,66,100,102}

Triamcinolona

En Fontilles se publicó en 1959 el primer ensayo en cuatro mujeres con la Triamcinolona en la Revista de Leprología por Tarabini y Hernández. Se inició con dosis de 8 a 20 mg diarios repartidos en tres o cuatro tomas hasta obtener una respuesta satisfactoria. Después se disminuía la dosis a razón de 2 mg cada tres días hasta encontrar la dosis mínima eficaz de 2 a 15 mg diarios. Fue muy eficaz en los cuatro casos, sobre todo en la fiebre y en el cuadro cutáneo. Gran actividad sobre la función hepática, haciendo desaparecer la ictericia y los pigmentos biliares en las orinas de los tres casos que tenían. Provocaba una intensa sudoración que provocaba una depleción hídrica muy rápida y copiosa, que resultó ser una ventaja para las enfermas que sufrían retención de líquidos. Pero debido a esa intensa sudoración provocó caídas bruscas de tensión en varios enfermos hipotensos con lo que se tuvo que suspender el tratamiento. Otros inconvenientes que producía era anorexia, debilidad muscular acusada sobre todo en piernas.^{61,66,100,103}

TALIDOMIDA^{54,104-110}

Fue sintetizada en 1954 con propiedades antieméticas, hipnóticas y sedantes. En 1957 fue introducida en el mercado mundial y en España llegó en 1959. Fue indicada para el tratamiento de las náuseas en el primer trimestre del embarazo. Por su acción teratogénica se retiró en 1962 con más de 10.000 casos con defectos congénitos asociados a la Talidomida. No se debe dar en mujeres en edad fértil ni embarazadas. Las malformaciones fueron sobre todo en brazos y antebrazos. Las manos estaban unidas a los antebrazos u hombros. También provocó problemas en órganos internos y aumentó la mortalidad infantil en el primer año de vida en los menores expuestos. Lenz, un pediatra alemán, publicó un trabajo sobre la posible relación de la ingesta del medicamento en los primeros meses de embarazo y la aparición de malforma-

ciones en los recién nacidos. Sus hallazgos provocaron su retirada en 1962 en Alemania. Estimó en al menos 3900 afectados y sobre 2000 víctimas mortales. Lenz calculó la mortalidad infantil en ese primer año de vida en los menores expuestos y era del 40 %.¹⁰⁴

La utilización en lepra fue fruto de la casualidad, cuando Jacob Sheskin trató a un paciente suyo con un cuadro reaccional tipo II con Talidomida para que pudiera conciliar el sueño. Obtuvo una rápida regresión del cuadro. En 1965 la emplea Sheskin en 13 enfermos con muy buenos resultados.

Tras esto Fontilles la emplea en 1966 en seis enfermos, empleándose en dosis de 100 mg tras poseer poca cantidad de fármaco. Se empleó la imida del ácido N-ftalilglutámico, Softenon de los laboratorios Grünenthal, en comprimidos de 25 mg y 50 mg. Desapareció el cuadro en cinco enfermos y en uno tuvieron que suspenderlo por un accidente alérgico que lo consideraban de mediana intensidad. Una de las enfermas a quien le desapareció el cuadro llevaba cuatro años con cuadro reaccional continuo y con tratamiento con corticoides.¹⁰⁵

Fontilles participó en un trabajo de la OMS a doble ciego que se realizó también en varios hospitales, en Somalia, Instituto Marchoux (Bamako) y Chinglegut (India) y se publicó el estudio en 1971.

Posee actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora.

Fue la medicación más eficaz en leproreacciones tipo II y la encontraron menos eficaz en leproreacciones tipo I. Llegó a desplazar al corticoide. Era menos rápida pero muy eficaz, presentaba menos efectos secundarios que los corticoides, no presentaba farmacodependencia, presentaban menos recidivas que con los corticoides y era más económica. Gracias a ella se pudo retirar el corticoide en aquellos enfermos con leproreacciones continuas (status reaccional) que llevaban varios años con corticoides y no podían ser sustituidos. Se le iba descendiendo la dosis de corticoide y se le asociaba la talidomida. Para ello se utilizaron dosis iniciales más altas (500-600 mg) que las que se utilizaban normalmente (300-400 mg) y se prolongaba la terapéutica a dos o 3 meses en vez de los 15-25 días que duraba normalmente el tratamiento. La dosis inicial se descendía según la evolución del proceso. Las recidivas eran poco frecuentes al disminuir la dosis o al suprimirla y las nuevas leproreacciones obedecían a la terapéutica sin tener que sobredosificar.^{54,106,107,108,109}

En Mayo de 1972 publicaron los resultados de su experiencia durante seis años.¹⁰⁸ Se había empleado hasta la fecha en 165 enfermos. Separaron los enfermos en dos grupos. Grupo I con 100 enfermos, 62 hombres y 38 mujeres, con cuadro típico reaccional, y el grupo II con 65 enfermos con reacciones muy discretas, o cuadros monosintomáticos reaccionales (mal estado general, eritema nudoso).

En el grupo I tuvieron 390 reacciones. El éxito fue total en todos y las dosis idóneas fueron de 300 a 400 mg. Los dos casos tuberculoides reaccionales mejoraron sus lesiones cutáneas muy lentamente.

En el grupo II en casi todos los casos con dosis de 100 mg fue eficaz en las lesiones cutáneas. En 28 enfermos con neuritis reaccionales sin fiebre y sin lesiones cutáneas y algunas muy intensas

se les administró dosis iniciales de 300 mg a 600 mg. Sólo hubo dos enfermos con polineuritis que no obedecieron a la terapéutica y se tuvo que emplear otro tratamiento. También había otro grupo con 7 enfermos que presentaban manifestaciones reaccionales monosintomáticas como orquiepidimitis, iridociclitis y el resultado fue excelente. En dos enfermos lepromatosos con lesiones cutáneas del tipo pseudo-exacerbación tuvieron que prolongar el tratamiento dos meses.

Los resultados que obtuvieron fueron: una mejoría de la fiebre entre dos y cuatro días (54% de enfermos), en las lesiones cutáneas, tipo eritema nudoso y eritema polimorfo, mejoraban en los dos primeros días (100% de enfermos) y en la mayoría desaparecían entre 7-10 días. En lesiones cutáneas de formas tuberculoideas reaccionales necesitaban mayor tiempo. En la mayoría de los casos mejoraba la neuritis entre 1-2 días, aunque era el síntoma que se mantenía mayor tiempo con lo que se prolongaba la terapéutica y con dosis más altas. En caso de orquiepidimitis la mejoría era entre 2-4 días. En caso de iridociclitis se producía la mejora a las 24 h y su desaparición entre 7-10 días. Aumentaba el apetito, disminuía la ansiedad, los vómitos, y el insomnio. Disminuía la leucocitosis, los pigmentos biliares y la albuminuria. Disminuyeron el número de reacciones y el número de brotes en un mismo enfermo. La tolerancia fue buena, presentaban somnolencia, constipación intestinal y timpanismo abdominal.¹⁰⁹

Se probaron imidas cíclicas, sintetizadas por Grünenthal, que hasta esos años no mostraron actividad teratogénica en los animales de laboratorio y que han experimentado en Fontilles desde noviembre de 1970. Son las CG-603, CG-3011 y por último la del CG30-33. Ésta última se empleó en 7 casos, uno con éxito, uno con ligera mejoría de lesiones cutáneas y algias y 5 fracasos. La consideraron poco eficaz.

La talidomida era una droga eficaz y superior en tolerancia a todas las que se habían utilizado en el tratamiento de las leprorreacciones.

En 1998, la Food and Drug Administration aprobó la comercialización de la talidomida para el tratamiento del eritema nudoso leproso y en 2006 para el tratamiento del mieloma múltiple en combinación con la dexametasona.¹⁰⁴

En lepra sus indicaciones son el tratamiento de la leprorreacción tipo II o eritema nudoso leproso, para las manifestaciones cutáneas moderadas graves y la afectación del estado general. En caso de estar acompañada además a neuritis, orquiepidimitis, artritis deberá estar asociada a corticoterapia. Está también indicada en la prevención y supresión de las manifestaciones de eritema nudoso recidivante.¹⁰⁴

Actualmente, la Talidomida no está autorizada por la Agencia Española del Medicamento para su utilización en lepra. Sólo autoriza el uso de corticoides para el tratamiento de las leprorreacciones.

INVESTIGACIONES ACTUALES¹¹⁰

Se está investigando su utilidad en diferentes cánceres como el sarcoma de Kaposi, carcinoma renal, glioma de alto grado, carcinoma avanzado de mama, melanoma, carcinoma avanzado de colon, etc.

También se está estudiando en retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedad de Bechet, enfermedad de Crohn, lupus discoide, sarcoidosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante.

Se investigan otras moléculas por los Laboratorios Celgene buscando los efectos beneficiosos de la Talidomida y evitando los adversos. Están las drogas inhibitoras selectivas de las citokinas, que son también inhibitoras del TNF-alfa, pero son más selectivas y con menos efectos sobre las citokinas inflamatorias. También están las moléculas con actividad especial independiente de la fosfodiesterasa-4.

TRATAMIENTO DE SINTOMATOLOGÍA DE LEPRORREACCIONES

Como consecuencia de las leprorreacciones los enfermos presentaban neuritis, alteraciones viscerales, orquiepidimitis e iridociclitis.

En las neuritis se utilizaron todos los fármacos que se nombran en la tabla hasta que se utilizaron los corticoides y la talidomida que fueron los más eficaces.

En las lesiones viscerales el hígado era el más afectado. Tenían hepatitis, hepatomegalia dolorosa, presencia de pigmentos biliares en orina y niveles altos de transaminasas en sangre. Se recomendaba los corticoides y se daba protección hepática.

A nivel renal se formaban inmunocomplejos con lo que aparecían proteinurias, y presencia de hematíes en orina. Los corticoides mejoraron la proteinuria y la diuresis.

La orquiepidimitis no era constante en todas las reacciones, pero algunas eran agudas y dolorosas y algunas veces era el único síntoma reaccional. Se emplearon, sobre todo, corticoides y talidomida.

En la iridociclitis se utilizó tratamiento local con antibióticos y asociado algunas veces al tratamiento bucal con dexametasona. También se empleó la talidomida. El tratamiento actual es con corticoides, el mismo que para las neuritis. Era un síntoma muy habitual que se repetía en cada proceso reaccional y producía fotofobia y dolor intenso.

Tabla 8. Tratamientos de sintomatología de leprorreacciones.

Neuritis	-Vitamina B12 intramuscular. (preparado hegama). ⁵³ -Vitamina B1. ⁵³ -Vitamina D. ⁵³ -Polivinilpirrolidon (alto peso molecular). <small>61,66,94</small>	-Clorpromazina. ⁵³ -Bloqueos de novocaína. ⁵³ -Analgésicos. ⁵³ -Opiáceos. ⁵³ -Adrenalina. ⁵³ -Corticoides. ^{53,100} -Talidomida. ^{54,104-110}
Dolores localizados	-Histidina intradérmica. ⁹²	
Lesión hepática	-Corticoides. ^{53,100} -Hepatoprotección (aminoácidos, metionina, inositol, glucosa) ⁵³	
Lesión renal	-Régimen sin sal. ⁵³ -Corticoide. ¹⁰⁰	-Cloruro o gluconato cálcico más vitaminas C y B. ⁵³
Orquiepidimitis	-Suspensorio. ⁵³ -Ictiol. ⁵³	-Corticoides. ^{53,100} -Talidomida. ^{54,104-110,}
Iridociclitis	-Corticoides locales y orales. ¹⁰⁰ -Talidomida. ^{54,104-110}	

TRATAMIENTO DE ALTERACIONES DE LA NARIZ, BUCOFARÍNGEAS Y OÍDO

En la década de los años 50 se empleaba la electrocoagulación para los infiltrados endonasales. Para eliminar las secreciones adheridas a la mucosa se empleó la pomada de pilocarpina al 5% y lavados nasales con suero fisiológico. Se empleaba la rinoplastia para corregir las deformidades nasales. El tratamiento para las lesiones era el específico para la lepra con el que se conseguía rápidas mejorías y regresión de las lesiones. En muchos casos también fue necesario un tratamiento local antibiótico o antiinflamatorio.

Para los lepromas de las mucosas de los labios se empleaba la electrocoagulación. La enfermedad provocaba gingivitis específicas, las lesiones eran infiltrados, nódulos, ulceraciones y atrofas. A veces las ulceraciones del paladar podían llegar a la perforación de éste. También se producían infiltraciones en las cuerdas vocales que provocaban estenosis laríngea con lo que un simple constipado podía cerrar la glotis y morir el enfermo de asfixia. En estos casos se hacía una traqueotomía. Gracias a la aparición de las sulfonas no se llegaba a ese extremo.

En las lesiones del oído responden bien a la terapéutica específica. El oído externo es una zona preferente de la lepra lepromatosa, que produce lesiones infiltrativas y nódulares múltiples en el pabellón que al reabsorberse o ulcerarse dan lugar a deformidades y mutilaciones que se corrigen con cirugía.^{54,111}

EFFECTOS EN EL NÚMERO DE RESIDENTES

Cómo resultado de esta segunda etapa había residentes negativizados, pero que no querían abandonar el Sanatorio y decidieron quedarse. El Sanatorio les acogió hasta cuando ellos quisiesen. También se realizaron diferentes talleres para formarles en alguna profesión y facilitarles la reinserción laboral. Había talleres de carpintería, albañilería, cerrajería, imprenta, encuadernación y calzado para los hombres, y para las mujeres talleres de corte y confección. Los motivos por lo que no quisieron irse algunos enfermos fueron diferentes, unos por no tener familiares que pudieran hacerse cargo de ellos, otros por presentar secuelas de la enfermedad que les provocarían rechazo por parte de la sociedad y otros por las incapacidades que presentaban debido a la enfermedad que les dificultaría su reinserción. Actualmente hay en el Sanatorio 38 residentes y pertenecen a esta segunda etapa. En esta segunda etapa hay una media de 280-300 enfermos residiendo al año (ver tabla 11).

TERCERA ETAPA

POLIQUIMIOTERAPIA RECOMENDADA POR LA OMS

Esta tercera etapa empieza con el empleo de la poliquimioterapia recomendada por la OMS. Abarca desde entonces hasta la actualidad.

El esquema actual es igual que el de 1982¹¹² aunque lo que ha ido variando ha sido la duración del tratamiento. Inicialmente la recomendación de la OMS en cuanto a la duración de tratamiento fue de 2 años como mínimo para multibacilares, y si era posible hasta que los exáme-

nes bacteriológicos fueran negativos. En 1993¹¹³ la OMS la redujo a 24 meses y en 1997¹¹⁴ la redujo a 12 meses y lo justificó diciendo que la mayoría de los *M. leprae* en los multibacilares estaban muertos al año de tratamiento y que no hacía falta que los frotis fueran negativos. El esquema de paucibacilares se mantiene igual durante estos años.

Tabla 9. Poliquimioterapia OMS en 1982¹¹²

Multibacilares	Paucibacilares
Rifampicina 600 mg mensual supervisada.	Rifampicina 600 mg mensual supervisada.
Clofazimina 300 mg mensual supervisada y 50 mg diarios auto-administrados.	Dapsona 100 mg auto-administrados.
Dapsona 100 mg diarios auto-administrados.	
Actualmente duración mínima 12 meses, completarse en 18 meses como mínimo.	Duración 6 meses y tiempo máximo para completarse en 9 meses.

Al principio, si se rechazaba la Clofazimina por la coloración de lesiones cutáneas, se sustituía por Protionamida-Ethionamida 250 mg-375 mg al día auto administrada con riguroso control hepático, porque podía dar hepatitis tóxica. Posteriormente se dejará de utilizar.

Existen unas pautas alternativas recomendadas por la OMS que se emplean en el caso de presentar intolerancias, contraindicaciones o resistencias a la Dapsona, a la Rifampicina o a la Clofazimina:^{115,116}

Intolerancia a la Dapsona:

Si el paciente es paucibacilar se sustituye la Dapsona por la Clofazimina a la dosis de 50mg/día. En caso de pacientes multibacilares se retira la Dapsona y se continúa el tratamiento tan sólo con la Rifampicina y la Clofazimina a las dosis habituales.

Intolerancia a la Rifampicina:

Se puede sustituir por el Ofloxacino a dosis de 400 mg/día o por la minociclina a dosis de 100 mg/día. En los casos de enfermos multibacilares se utilizará esta pauta durante 24 meses.

Intolerancia a la Clofazimina:

Se debe sustituir por el Ofloxacino a dosis de 400 mg/día junto con la Minociclina a dosis de 100 mg/día autoadministrada durante 12 meses. Otra alternativa es usar el esquema ROM mensual durante 24 meses, que es Rifampicina 600 mg, Ofloxacino 400 mg y Minociclina 100 mg.

Intolerancia a la Rifampicina y la Dapsona:

Se deben administrar 3 drogas juntas: Ofloxacino 400mg/día, Minociclina 100mg/día y Clofazimina 50mg/día durante 6 meses en el caso de pacientes paucibacilares. En caso de pacientes multibacilares se utilizará también esta pauta durante los 6 primeros meses continuando con una de las 2 drogas primeras junto a la Clofazimina por 18 meses más completando 2 años de tratamiento.

Otro esquema utilizado actualmente en el sanatorio en dos enfermos que tuvieron mala evolución es Moxifloxacino 400, Rifampicina 600 mg, Minociclina 100 mg en una toma mensual. A estos dos pacientes se les administró poliquimioterapia durante un año y, como aún no se habían negativizado, se les trató con este tratamiento anterior un año más.

En una publicación de José Terencio en el año 1983¹¹⁷ el criterio farmacológico que empleaban entonces era:

Dar terapia combinada en la lepra multibacilar (LL, BL y BB) tanto en los casos nuevos como en los que se hacía monoterapia (Sulfonas, Clofazimina o Rifampicina) y persistía su actividad bacteriológica y con más razón en los casos de recidivas y resistencia secundaria.

Dar tratamiento con dos o tres drogas, de forma regular, con dosis máximas desde el inicio, y con un control bacteriológico competente, que era uno de los defectos en las campañas por no hacerse bien. Se mentalizaba al enfermo de que uno de los medicamentos se lo tenía que tomar indefinidamente, pues los enfermos inactivos muchos años seguían presentando bacilos en vísceras, ganglios y nervios.

Dar cantidades máximas toleradas, no se fiaba de las dosis efectivas mínimas de los modelos experimentales. Según él las dosis altas matarían las bacterias más rápidamente y los niveles útiles sanguíneos se prolongarían más tiempo.

Dar medicación diaria y oral, dejando la administración parenteral u oral intermitente para después de varios años de poliquimioterapia y asociada a la administración bucal.

No interrumpir la terapéutica más que en casos excepcionales y olvidarnos de los descansos dominicales, vacaciones, disminución de dosis o supresión de ésta en los períodos reaccionales.

Según las memorias anuales, en Fontilles se empezaron a utilizar las recomendaciones de la OMS en el año 1984, y se fue cada vez ampliando el número de pacientes hasta que en 1989 se empleó en todos los enfermos bacteriológicamente activos.

En los lepromatosos negativizados con tratamiento de monoterapia de Dapsona, se pasaron durante seis meses el tratamiento paucibacilar para prevenir posibles recidivas y finalizar así el tratamiento. Esto se puede comprobar también con las memorias anuales en las que en 1989 había 70 enfermos con terapia paucibacilar y 11 con multibacilar. También lo hemos podido comprobar por el personal que estuvo allí en esa época y además se indica en una publicación.⁹⁰ Hasta ese momento los que estaban negativizados tomaban de forma continuada la DDS oral. Incluso muchos de forma voluntaria, quisieron seguir haciéndolo sin ser necesario. Lo habían estado tomando durante muchos años y tenían miedo a recaer si no lo tomaban.

En 1992 desciende el número de enfermos con tratamiento; sólo dos con tratamiento paucibacilar y 11 con multibacilar. De ahí hasta la actualidad van disminuyendo el número de enfermos activos.

Se instauran los esquemas de la OMS y los mantienen en los multibacilares hasta su negativización y en los paucibacilares, como mínimo, un año. En una publicación de 1990, el esquema que utilizaban era el de la OMS, pero en multibacilares alargaban la Rifampicina hasta un año y la Clofazimina hasta negativización. Recomendaron vigilancia siete años para los multibacilares y cinco para los paucibacilares.⁹⁰

Todos los enfermos han tenido y tienen un control bacteriológico y hematológico muy bueno. Ante cualquier sospecha de algún síntoma nuevo, no sólo referente de la enfermedad, sino de posibles infecciones, otras patologías nuevas o cambios en las patologías ya preexistentes se le realiza un examen hematológico y bioquímico.

En cuanto los enfermos de lepra, una vez que inician el tratamiento se les realizan revisiones cada cuatro meses, desde el punto de vista clínico y bacteriológico. Si después del tratamiento, presenta restos y su índice bacteriológico se mantiene alto se continúa el tratamiento dos años. Si es un dimorfo con un índice bacteriológico bajo y que tiene una buena evolución se le mantienen un año.

En cuanto a recaídas, de 435 historias revisadas con tratamiento con monoterapia sulfónica se encontraron 33 casos, todos entre los 6 y 39 años después de interrumpir la sulfona y un 50% de las recaídas fueron de la forma borderline lepromatosa. Con la Poliquimioterapia no hubo recaídas, aunque José Terencio dice que tuvo un caso.¹¹⁵

El tratamiento utilizado en mujeres embarazadas y en niños es el mismo, ajustando a éstos últimos la dosis según peso.^{116,118}

LEPRORREACCIONES

Suelen aparecer durante los 3 primeros meses de tratamiento con poliquimioterapia. Las leproreacciones pueden ser el primer síntoma de la enfermedad. En este caso se trata la enfermedad con poliquimioterapia y la leproreacción. En el caso que aparezca durante el tratamiento con poliquimioterapia se continuará con la poliquimioterapia y se iniciará el tratamiento de la leproreacción. En el caso de que el paciente ya esté dado de alta no se debe nunca reiniciar la poliquimioterapia y sí se tratará la leproreacción.

En las leproreacciones tipo I se utilizaba en esta tercera etapa y se utiliza actualmente la Prednisona. Se inicia con Prednisona 1 mg/kg/día por vía oral manteniendo dosis altas hasta la mejoría clínica y luego disminuir la dosis paulatinamente.¹¹⁹

Se puede utilizar esta pauta estandarizada iniciando con dosis de Prednisona de 60 mg/d, disminuyendo cada 15 días 10 mg hasta quedarse con 5 mg otros 15 días.

Las leproreacciones tipo II dependerá de la intensidad. Cuando es leve se puede utilizar los analgésicos como Ketoprofeno, Fenilbutazona. Si es más intensa se ha utilizado la Talidomida hasta que dejó de autorizarse por la Agencia Española del medicamento para su utilización

en lepra. En embarazadas y en mujeres en edad fértil nunca se ha dado la Talidomida por ser teratogénica. La Prednisona es la actual recomendación a 1 mg/kg/día. Sobre todo si el cuadro va asociado a neuritis, iridociclitis, orquiepidimitis, mano o pie reaccional, eritema nudoso o necrotizante se debe emplear la Prednisona. En caso de ser muy intensa se puede añadir la Clofazimina por su efecto antiinflamatorio, que actuará de forma lenta pero efectiva. La dosis es de 300 mg/día 30 días, 200 mg/ día 30 días, 100 mg/día 30 días más. La Clofazimina también se puede utilizar en embarazadas. Otro fármaco utilizado en el tratamiento de las leproreacciones tipo II es la Pentoxifilina pero su acción es más lenta con lo que se utiliza asociada a los corticoides durante 2 o 3 meses. En Fontilles no se ha utilizado, pero en otros países sí.^{119,120}

INMUNOTERAPIA

Lo que se pretende con la inmunoterapia es convertir la respuesta inmunológica anormal de la enfermedad en un estado de inmunidad protectora. Con ello conseguiríamos eliminar los bacilos persistentes que provocan las recaídas, alcanzaríamos la curación completa y conllevaría a la reducción de la duración del tratamiento. Por eso sería útil la inmunoterapia asociada a la quimioterapia en multibacilares, ya que a éstos se les daba la Dapsona indefinida para prevenir las recaídas.

Se necesita también de una vacuna en contactos sanos porque se rompería así la cadena de contagio, ya que no se diagnostica la enfermedad hasta los primeros síntomas, y se evitaría la aparición de la enfermedad.

En septiembre de 1985 publicaron en la Revista de Leprología un ensayo con la *M. vaccae* con el que consiguieron con dosis de 10^9 un viraje de la leprominorreacción de negativo a positivo en el 70% de los pacientes. También consiguieron establecer que la dosis de 10^9 era la dosis efectiva y que no producía reacciones adversas.

Se administró el agente inmunoterapéutico mediante inyección intradérmica en grupos reducidos de voluntarios sanos para comprobar que no provocaban efectos adversos, y la dosis que se utilizó fue de 10^7 . La dosis máxima se determinó mediante ensayos con inyección de 10^7 y 10^9 de *M. vaccae* inactivados en pacientes lepromatosos bacteriológicamente negativos y bajo tratamiento, con un intervalo entre dosis de un año. También se probaron dosis de 10^8 y 10^9 en enfermos bacteriológicamente positivos y en un intervalo de un año.

Recomendaron después del ensayo un posible protocolo asociando la inmunoterapia con la Rifampicina. Se iniciaría el tratamiento diario con la Rifampicina y al mes se empezaría con la inmunoterapia. Según ellos se podía cesar la medicación quizás después de los tres meses y el paciente debía ser observado durante 5 años. Con esto se conseguiría un acortamiento de la duración del tratamiento.^{121,122,123}

En 1987 publican otro ensayo con la Timopentina en pacientes con lepra lepromatosa resistentes a la sulfona. En el ensayo hubo alguna mejoría en la bacteriología del moco nasal, pero no mejoró lesiones cutáneas. No se llegó a su uso práctico.¹²⁴

A nivel mundial se han hecho ensayos de diferentes vacunas. Se ha empleado la BCG, la BCG y *M. leprae* inactivado, *M. w*, el bacilo ICRC, y *M. vaccae*. Éstas consiguen conversiones lepro-

mina positivos en al menos el 50% de pacientes multibacilares y en contactos de alto riesgo anteriormente lepromina negativos. El Consejo para la Investigación Médica de la India realizó en 1991 un ensayo de campo que comparaba las dos vacunas indias (*M. w* e ICRC) y los dos preparados de la OMS (BCG y BCG con *M. leprae* inactivado). En 1998 publicaron los resultados y obtuvieron una mayor protección con ICRC, aunque tanto la ICRC como las dos vacunas de la OMS tenían niveles de protección aceptables y que eran merecedoras de más estudios. Más tarde se hicieron ensayos con otra vacuna la *M. habana*. Ésta dio, tanto en casos de lepra lepromatosa como en contactos lepromino negativos, un viraje del 100%.

La OMS afirma que la situación actual de la lepra como problema de salud está controlada por la quimioterapia y que existe un inconveniente en utilizar vacunas vivas atenuadas en individuos HIV afectados, con lo que ha provocado que no se realicen más estudios inmunoprolifáticos a gran escala con estos preparados.¹²⁵

Actualmente la BCG es la mejor vacuna para la prevención de la lepra.

La American Leprosy Mission (ALM), The Infection Disease Research Institute y la compañía Corixa están desarrollando una vacuna contra la lepra. Han estado identificando los antígenos de *M. Leprae* que provocan una respuesta inmunológica de las células T. Encontraron seis proteínas que las combinaron en tres vacunas. Tuvieron buenos resultados con la VAC2 y la VAC3 en la almohadilla plantar del ratón, pero con la VAC1 no mostró protección en el ratón. Tuvieron que repetir los test en otro laboratorio. De momento aún no tienen los componentes óptimos para una vacuna y esperan resultados de los nuevos estudios en la almohadilla plantar del ratón. Recomiendan una alternativa al régimen de poliquimioterapia que incluye una vacuna terapéutica en paralelo con antibióticos, y también una vacuna en los contactos sanos que están en peligro de contraer la enfermedad.¹²⁶⁻¹²⁸

ÚLCERAS

El enfermo de lepra como consecuencia de su enfermedad presenta úlceras que dependiendo si son neuropáticas o no, el tratamiento será más o menos largo. Las no neuropáticas se recuperan con el tratamiento específico. Están las específicas y no específicas. Las específicas son ulceraciones de lepromas y las ulceraciones que aparecen en las leporreacciones tipo I y II. Las que aparecen por las leporreacciones tipo II pueden ser por ulceración de las lesiones de tipo eritema polimorfo. Las inespecíficas pueden ser por úlceras producidas por una éstasis venosa.

Las úlceras neuropáticas son rebeldes a las terapias médicas y quirúrgicas. Hay una afectación neural importante y son lesiones de tipo crónico. Provocan deformidades e incapacidades. Están las extraplantares en piernas, manos, rodillas, codos, y las plantares en los pies. Hay una falta de sensibilidad y de trofismo en la zona que se añade a un traumatismo o roce repetido que provoca la aparición de la úlcera. En las plantares también influye el factor peso.^{129,130}

Los Dres. Contreras, Terencio, Oliete, Guillén y Torrent publicaron su experiencia en Fontilles sobre el mal perforante en el año 1962. Era importante en caso de las úlceras del pie el reposo, el evitar el roce continuo de la piel y el calzado. Se debían corregir las deformidades de los dedos y usar calzado blando que no presione, acolchando la zona del calzado que va a estar en

contacto con el dorso de los dedos, sobre todo en las articulaciones. Se daba tratamiento con antibióticos y en algunas lesiones se empleaba tratamiento quirúrgico. En casos con escasa alteración ósea se abría la úlcera y se pasaba una gasa impregnada con pomada de aureomicina. En el dorso de las manos también se utilizaron tratamiento tópica y órtesis para prevenir ese roce continuo. En las úlceras de codo y rodilla se reavivaban los bordes de la úlcera y se suturaba. También se hicieron injertos de la zona del costado a la zona dorsal del codo. En rodilla también se hicieron injertos con zona próxima a ésta.¹³¹

Actualmente el tratamiento que se sigue es primero una limpieza adecuada, segundo se cubre la zona y después se hace reposo. Se lava con agua y jabón, se enjuaga y se seca bien. Se puede aplicar un antiséptico y si supura la úlcera aplicar pomada antibiótica o utilizar una gasa vaselinada. Se cubre la herida y se hace reposo. Si no es posible el reposo almohadillar la zona, utilizar bastón, muletas. Para evitar mover la zona se pueden poner férulas y también se puede aplicar yeso de contacto sólido (TCC). El TCC se mantendrá durante dos o tres semanas cambiándose con frecuencia hasta que la epitelización sea completa. Si tarda en curarse se puede hacer una radiografía para ver si está afectada la estructura ósea y si hay algún fragmento óseo que provoque la lesión y retirarlo con cirugía. En caso de úlceras pequeñas y superficiales se utiliza el esparadrapo de óxido de zinc que tiene que cubrir toda la úlcera. Se coloca unas tiras estrechas (3 a 4 cm de ancho) y se deja durante 4 o 7 días hasta que empiece a desprenderse. Se consigue un desbridamiento autolítico y cicatriza por completo en ese ambiente húmedo de 3 a 8 semanas.¹³²

Es importante la prevención de las úlceras con el autocuidado diario de los pies. Se debe inspeccionar los pies buscando zonas enrojecidas, inflamadas, hinchadas, pequeños roces o heridas. Si se encontrara alguna alteración se debe descansar el pie hasta que la lesión haya curado. Se pueden utilizar férulas, vendajes, plantillas adaptadas al pie y al calzado ortopédico. El calzado debe ser de un material blando para amortiguar la presión de la marcha, la suela exterior debe ser dura para evitar el paso de espinas o piedras, el empeine debe ser ancho para dejar espacio para los dedos en garra, llevar cordones para que el pie esté sujeto y evitar así un sobreesfuerzo en retener el zapato. Se debe realizar masajes para mejorar la circulación, para estimular la musculatura, reducir la rigidez muscular y evitar las contracturas. Se recomienda baños diarios de 30 minutos en agua tibia. Después hidratar con aceite, vaselina u otra crema.¹³³

Se han utilizado distintos antibióticos tanto tópicos como orales como la amoxicilina, ciprofloxacino, metronidazol, josamicina.¹³⁰ También se han realizado ensayos con distintos productos como el Parkelase ungüento¹³⁴, el ácido metacresil sulfonmetano en forma de gel¹³⁵, los apósitos hidrocoloides¹³⁶ y el aceite de Tepezcohuité.¹³⁷

Los resultados con el Parkelase se publicaron en la Revista de Leprología en 1968. Cada tubo contenía 25 U de fibrinolisisina y 15000 unidades de desoxirribonucleasa en una base de Petrolán. Las enzimas disuelven las proteínas fibrina y desoxirribonucleasa que impiden la reparación tisular. Se empleó en 19 enfermos lepromatosos, 10 mujeres y 9 varones, todos con úlceras en piernas y pies. La aplicación fue de dos veces al día. El tiempo de tratamiento fue de 18 y 42 días. La tolerancia fue buena. La consideraron un preparado eficaz e indicado en las úlceras hansenianas tróficas en las que la existencia de exudados y restos necróticos dificultan su curación.

El ácido metacresil sulfonmetano lo utilizó Javier Guillén y publicó sus conclusiones en la Revista de Leprología en 1968. Su tratamiento lo realizaba dos veces al día. Primero lavaba bien la zona, rellenaba la úlcera con el gel y lo tapaba con un redondel de caucho y con una gasa. A los pocos días el aspecto del perforante había mejorado notablemente e iba cicatrizando poco a poco. La mitad de los enfermos respondió bien a este tratamiento y la otra mitad fueron tratados quirúrgicamente.

Los apósitos de hidocoloides los emplearon los Dres. Terencio de las Aguas y José Ramón Gómez Echevarría y publicaron sus resultados en la Revista de Leprología en 1988. Se trataron 14 enfermos de lepra, 10 hombres y 4 mujeres con úlceras en extremidades y un hombre y dos mujeres no hansenianos con úlceras por vascularitis. La composición de estos apósitos reacciona con los exudados de la ulceración formando un gel blando que favorece la angiogénesis y la granulación de la herida. Crean un medio húmedo e impermeable al oxígeno que estimula la curación. El parche se mantenía 3 días. El inconveniente fue el mal olor que se producía debido a la descomposición del apósito. La valoración fue buena y excelente en todos los casos con evolución hacia la curación o permitiendo para completarla la realización de automicroinjertos. Tolerancia muy buena.

El aceite de Tepezcohuité lo probaron Quintana y Terencio. La publicación es de 1997. Perteneció a la familia de las leguminosas y su nombre científico es *Mimosa tenuiflora* Poir. Se puede encontrar en Centroamérica, en el norte de Sudamérica y en algunas regiones de África, situándose a una altitud sobre el mar entre los 400 y 600 metros. Es bacteriostática, regeneradora-reparadora y protectora del ácido hialurónico. También tiene propiedades antisépticas, analgésicas y cicatrizantes. En su composición se han encontrado además oligoelementos como el zinc, hierro, magnesio, cobre y manganeso.

Se ensayó en una mujer lepromatosa curada con lesiones residuales tróficas en los miembros superiores e inferiores. Desde hacía cuatro años presentaba lesiones ulcerosas en maleolos externo e interno de la articulación del tobillo izquierdo, que no curaban con los tratamientos habituales, y se extendieron desde éstos a la planta del pie y tercio distal anterior de la pierna. Después de un año presentó otra úlcera en dorso del pie sobre articulaciones metatarsofalángeas del 3º al 5º dedo del pie.

Se empezó a utilizar el polvo de la corteza del Tepezcohuité, pero era demasiado astringente y se cambió por el aceite. Se hacían dos curas diarias.

A los seis meses de tratamiento las úlceras estaban completamente cicatrizadas, apreciándose una piel sonrosada al término del mismo, aunque posteriormente sobre la piel cicatricial del maleolo externo desarrolló una hiperqueratosis.

Hasta entonces no se había encontrado referencia de su uso en úlceras neurotróficas en enfermos con Lepra Lepromatosa.

Concluyen el ensayo dando este aceite como alternativa para la cicatrización de úlceras neurotróficas en enfermos de Lepra, sobre todo en aquellos países donde su uso es común y fácil de obtener.

TABLAS DEL SEGUNDO OBJETIVO

En la tabla de número de ingresos por décadas¹³⁸ se observa en la primera y segunda etapa como ascienden progresivamente. Todos los ingresos eran enfermos. Luego, cuando empezó a tratarse ambulatoriamente ya no se ingresaba, se le ponía en tratamiento y se iba a su casa. Los ingresos ya no eran solamente enfermos sino gente que después de haber estado ingresado y de habersele dado el alta, reingresaban más tarde por circunstancias familiares y no por enfermedad. Es gente mayor y por no tener familiares que se puedan hacer cargo de ellos, prefieren volver a Fontilles. Con estos pacientes el Sanatorio hace un esfuerzo y realiza un trabajo no sólo clínico, sino también social y familiar.

Se observa en la década de 1970-1980 el número de ingresos se reduce a la mitad con respecto a la década anterior. Esto coincide con el descenso de casos nuevos en España. Después siguen descendiendo los ingresos en la década de los 80, cuando se utilizan los esquemas recomendados de la OMS de 1982. Los pacientes son tratados ambulatoriamente y son controlados periódicamente por el Sanatorio, a excepción de los pacientes ingresados que en su mayoría siguen en Fontilles por motivo social y/o familiar.

Tabla 10. Número de ingresos por décadas

Décadas	Hombres	Mujeres	Total
Hasta 1919	175	78	253
1920-1929	177	113	290
1930-1939	322	141	463
1940-1949	266	182	448
1950-1959	216	166	382
1960-1969	220	131	351
1970-1979	115	63	178
1980-1989	84	41	125
1990-1999	45	31	76
2000-2009	13	6	19

En la tabla de número de residentes por año¹³⁹ se observa un ascenso gradual durante la 1ª etapa, luego se mantienen entre 280-300 residentes en la segunda etapa y en la década de los 80, con la poliquimioterapia recomendada por la OMS, empieza a descender gradualmente hasta los 38 residentes actuales.

Tabla 11.Tabla de número de residentes por año

1909	29	1926	149	1943	222	1960	293	1977	302	1994	128	2011	43
1910	31	1927	159	1944	252	1961	310	1978	282	1995	106	2012	41
1911	48	1928	156	1945	267	1962	299	1979	273	1996	108	Sept2013	38
1912	46	1929	168	1946	266	1963	293	1980	280	1997	103		
1913	64	1930	173	1947	265	1964	303	1981	259	1998	87		
1914	71	1931	174	1948	282	1965	303	1982	251	1999	80		
1915	84	1932	209	1949	289	1966	289	1983	243	2000	71		
1916	84	1933	253	1950	301	1967	300	1984	239	2001	69		
1917	76	1934	269	1951	282	1968	287	1985	227	2002	68		
1918	98	1935	304	1952	299	1969	296	1986	208	2003	63		
1919	93	1936	292	1953	277	1970	280	1987	196	2004	63		
1920	98	1937	277	1954	283	1971	265	1988	185	2005	58		
1921	110	1938	266	1955	287	1972	276	1989	174	2006	60		
1922	90	1939	246	1956	289	1973	282	1990	163	2007	55		
1923	95	1940	266	1957	305	1974	281	1991	162	2008	52		
1924	131	1941	280	1958	310	1975	288	1992	153	2009	50		
1925	141	1942	278	1959	292	1976	297	1993	143	2010	48		

TABLA DE TRATAMIENTOS

Tabla 12. Tratamientos utilizados en cada año y número de pacientes en cada uno de ellos, desde 1946 hasta 1995

Medicamento	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955
Éter etílico de calancoba Oral	C	C	T							
Éter etílico de calancoba Amp	C	C	C						T (2)	
Rubrofén amp	I	C	T							
Rubrofén comp	I	C	T							
Vitamin dosis masivas	C	C	C							
Metilsulfoxilato sódico (Kongalita Amp)			I							
Penicilina			I						C	
Promin o promanida parke Davies Amp (iv)	I (4)	C (18)	C (51)	C (135)	C	C	C	C	C (54)	C (62)
Diasone grageas		I (10)	C (40)	C (51)	C (80)	C	C	C	C (44)	C (46)
Sulphetrone Comp			I (6)	C (6)	C (32)	C	C	C	C (25)	C (16)
Tolena amp Faes (promin español)(iv)				I (13)	C	C difer Sulf total 248	C	C		
Tiosemicarbazona comp (TB1)					I	C (22)	C	C	C (2)	C (2)
Tiosemicarbazona amp (TB1)(iv) (Solvotebén)							I	C	C (4)	C (2)
D.D.S comp						I	C	C	C (75)	C (62)
Sulfona P Esteve amp(iv) (promin español)					I		C	C	C (61)	C (35)
Hidrazida comp (Rimifón, Neotebén)							I	C	C (17)	C (16)
Hidrazida amp (iv), (Neotebén)							I	C	C (15)	C (4)
F.S.R.3."FAES" grageas (Hidrazida)									I (12)	C (6)
Timosulfón brag.										I (14)
Estreptomicina									I	

Medicamento	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
Promín o promanida parke DAVIES	C (83)	C (67)	C (87)	C (60)	C (51)	C (41)	C (47)	C (52)	C (39)	
Amp (iv) frascos de 5cc										
Sulfona P amp(iv)	C (26)	C (2)	C (5)	C (12)	C (12)	C (5)	T (5)			
Diasone graegas	C (49)	C (47)	C (43)	T (38)						
D.D.S comp	C (40)	C (31)	C (41)	C (88)	C (88)	C 116	C 122	C 136	C 170	C 227
Sulphetrone	C (25)	C (24)	C (15)	C (10)	C (11)	C (17)	C (11)	C (9)	C (11)	C (19)
Comp										
Timosulfón brag.	C (14)	C (12)	C (18)	C (16)	C (45)	C (51)	C (53)	C 56	C (66)	C (40)
Timosulfón-hidrazida				I (15)						
Hydnosulphone oral	I (6)	C (3)	T (2)							
Tiosemicbazona comp (TB1)	C (5)	C (2)	C (1)							
Tiosemicbazona amp (TB1)(iv) (Solvotebén)	C (3)	C (1)	T (2)							
Hidrazida comp (Rimifón, Neotebén)	C (23)	C (9)	C (10)	C (26)	C (15)	C (17)	C (11)	C (9)	C (10)	C (10)
Hidrazida amp (iv), (Neotebén)	C (2)	C (1)	C (2)					T (2)		
Hidrazida oral comb (Tebafén.)	I (3)									
Isoniazida y sulfona (Drazin)	I (4)	C (4)	T (2)							
Hidrazida oral comb (Dipasic)	I (8)	C (32)	C (16)	C (3)	C (7)	T (2)				
Leprosán Auer L-3		I (13)	C (1)	T (1)						
Difeniltiurea Oral,(Ciba 1906)			I (11)	C (6)	C (7)	C (8)	T (3)			
Vadrine(S-131) vía oral			I (8)			C (6)	T (3)			
D-Cycloserina oral				I (9)	C (13)	T (1)				
Madribón vía oral				I (6)	T (3)					
Diamedín (Sulfona oral)					I (3)	C (3)	T (4)			
L.S.57 (sulfona i.m.)							I (16)	C (21)	C (6)	C (6)

Medicamento	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975
Promin (sulf i.v)	C (7)	C (20)	C (14)	C (21)	C (14)	C (7)	C (9)	C (4)	C (4)	C (8)
L-557 (sulf i.m retard)	C (7)	C (5)	C (4)	C (18)	C (7)	C (7)	C (6)			
Dimasul (sulf i.m retard)				I (8)	C (8)	C (7)	C (5)	C (11)	C (12)	C (11)
DDS (sulf oral)	C 212	C 217	C 214	C 198	C 192	C 189	C 207	C 216	C 200	C 198
Timosulfón (J-51) (sulf oral)	C (35)	C (36)	C (33)	C (42)	C 33)	C 29)	C (23)	C (23)	C (19)	C 18
Sulfetrone (sulf oral)	C (17)	C (13)	T (13)							
Hidrazida oral (neoteben comp)	C (10)	C (8)	T (8)							
Tiosemicarbazona (Tb1).oral	C (1)	T (1)								
Clofazimina(LamprénB-663)			I (11)	C (11)	C (11)	C (11)	C (10)	C (7)	C (8)	C (14)
Clofazimina-DDS										I (5)
Rifampicina (Rifaldin oral)						I (2)	C (2)	C (11)	C (13)	C (12)
Rifampicina y L-73A(comp)									I (14)	C (11)

Medicamento	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Promín	C 10	C 6	C 10	C 4	C 5	C 6	C 1	T 2		
Promín-Clofazimina				I 5	C 4	C 3	T 4			
Rifampicina-Promín					I 3		T 2			
Dimasul (sulf i.m)	T 10									
Hansolar (sulf i.m) (frasco de 150 mg)		I 6	C 6	C 4	C 5	C 4	C 2	C 2	T 2	
Timosulfón J-51 (gr.de 50 mg)	C 17	C 15	C 12	T 8						
D.D.S comp	C 201	C 197	C 174	C 175	C 178	C 169	C 167	C 176	C 180	C 172
DDS-Clofazimina	C 15	C 24	C 33	C 33	C 33	C 32	C 33	C 26	C 23	C 24
DDS-Rifampicina						I 2	C 4	C 12	C 16	C 15
Rifampicina (cps.300 mg)	C 11	C 6	C 7	C 4	C 4	C 2	C 2	C 4	C 1	T 1
Clofazimina (cps.de 100 mg)	C 17	C 24	C 16	C 16	C 15	C 10	C 15	C 10	C 3	C 1
Clofazimina-Rifampicina				I 1	C 15	---	C 1	C 4		
L-73-A (Isoprodian oral)		I 7	C 10	C 8	C 6	C 6	C 5	T 2		
Rifampicina-L-73 A(isoprodian oral)	C 8	C 10	C 11	C 11	C 12	C 12	C 7	T 4		
Clofazimina-L-73-A				I 1	C 2	C 2	C 2	T 1		
DDS-Rifampicina-Clofazimina					I 4	C 3	---	---	C 1	C 5

Medicamento	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
DDS		C 161	C 88				C 57	C 51	C 45	C 34
DDS-Clofazimina		C 11	C 13				C 2	C 6	C 3	C 4
DDS-Rifampicina		C 11	C 7	C 70	C 74	C 62	C 2	C 2		
Clofazimina		C 1					C 2	C 4	C 3	C 2
DDS-Rifampicina-Clofazimina		C 6	C 7	C 25	C 24	C 15	C 11	C 11	C 7	C 4
Norfloxacin(Senro)		I 1								
Rifampicina-claritromicina							I 1			
DDS-Clofazimina-Ofloxacino								I 2	C 2	C 3

Es la tabla con los diferentes tratamientos utilizados en cada año y número de pacientes en cada uno de ellos, desde 1946 hasta 1995.

La información proviene de las memorias anuales publicadas cada año en la Revista de Leprología de Fontilles. Se indica cuando se empieza a utilizar un tratamiento (I), cuando se continua (C) y cuando se deja de utilizar ese medicamento (T).¹⁴⁰

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN DEL PRIMER OBJETIVO

Fontilles surge porque existe un aumento de número de casos en la Comunidad Valenciana a finales del siglo XIX. La única medida eficaz para combatir la lepra ante la inexistencia de medicación específica era la de aislar al enfermo de lepra. Se necesita un lugar para este tipo de enfermos, y gracias a muchas personas desinteresadas que creyeron en este proyecto difícil de realizar, se consigue. Tanto en la búsqueda de su ubicación para encontrar un sitio idóneo para los enfermos como en el tipo de Sanatorio que tenía que ser, siempre buscaron consejo médico. Buscaban un lugar que tuviera un clima templado, con gran cantidad de terreno, para que los enfermos pudieran cultivar huerta que les serviría de autoabastecimiento, de distracción y

de ocupación. Mejoraron sus condiciones de higiene y de alimentación que contribuyeron a la mejora del estado del enfermo, por lo que se incluyó como parte de su tratamiento. Continuamente se informan de los diferentes tratamientos que se estaban probando en otras partes del mundo y los ensayan. Cómo ya hemos explicado, este trabajo se divide en 3 etapas y cada una tuvo su medicación principal que fue la que provocó un adelanto en el tratamiento de la lepra y un cambio en Fontilles.

En la primera etapa la medicación más eficaz de la que se dispone son los etilésteres de Chaulmoogra con los que se consiguen altas provisionales, pero necesitaban realizar tratamientos muy intensos por distintas vías de administración para poder llegar a dar estas altas. Cuando presentaban leproreacciones tenían que suspender la medicación, con lo que la enfermedad seguía su curso. Además en esta época no disponían de medicación eficaz para tratar las leproreacciones, con lo que el enfermo presentaba lesiones viscerales, incapacidades y deformidades debido a éstas. Cuando pensaban que habían llegado a la curación del enfermo aparecían recidivas, con lo que se tenía que vigilar siempre al enfermo. El enfermo entraba en Fontilles sin saber cuando iba a salir. Se le separaba de su familia para evitar el contagio. También el enfermo llegaba muy avanzado debido al retraso del diagnóstico. Gracias a la apertura de Fontilles en la zona de la Marina Alta se descendió progresivamente el número de casos nuevos.

La segunda etapa se inició con las sulfonas con las que se disponía de un tratamiento eficaz. Posteriormente se ensayaron otros tratamientos no tan eficaces, y después se ensayó la Clofazimina en 1968 y la Rifampicina en 1971, que demostraron ser útiles contra la lepra. Se van ensayando las diferentes sulfonas y finalmente se decantaron por la DDS por sus buenos resultados, por ser de administración oral y por su bajo coste. Disponían de sulfonas de segunda opción menos efectivas en caso de intolerancias como el Sulfetrone y el Timosulfón. Al final tras la aparición de sulfonorresistencias, tratarán la enfermedad como una enfermedad crónica manteniendo la DDS de forma indefinida para prevenir recaídas. También ensayan nuevos tratamientos que no llegaron a la negativización en piel, aunque sí tuvieron mejoría clínica y que finalmente se dejaron de utilizar. Con el empleo de Clofazimina disponían de un medicamento eficaz para los enfermos que presentaban continuas leproreacciones, intolerancias a las sulfonas y sulfonorresistencias. La Rifampicina presentaba la ventaja de ser muy rápida en la regresión de las lesiones cutáneas y que descendía el índice morfológico muy rápidamente, con lo que se asoció durante los dos o tres primeros meses de tratamiento a la Sulfona y a la Clofazimina buscando esa rápida destrucción bacilar. Desde el punto de vista epidemiológico era muy importante pues el enfermo dejaba de ser un foco de propagación de la enfermedad. Discreparon las experiencias de Fontilles con las de otros autores sobre el tiempo de negativización en piel. No la recomendaban en monoterapia por eso, sino asociado a Sulfonas y a Clofazimina.

Se acaba esta etapa con las asociaciones de los principales fármacos buscando un tratamiento más eficaz, ya que con la monoterapia de sulfonas, Clofazimina y Rifampicina se llegaba a la negativización en piel, pero necesitaban mucho tiempo en hacerlo. También había cada vez más casos de sulfonorresistencia, con lo que se empleó la asociación para prevenir la resistencia. También buscaban reducir la duración de tratamiento ya que se trataba al enfermo lepromatoso de por vida. La asociación que les resultó muy eficaz fue la DDS-Clofazimina. Se ensayó

con la asociación de DDS, Rifampicina, Clofazimina en 1980 que más tarde recomendará la OMS en 1982. Aunque lo hicieron a diferentes dosis y no se negativizó ninguno, parece que iban por el buen camino. El enfermo ya no ingresaba tan avanzado porque se diagnosticaba la enfermedad antes.

En cuanto a las leproreacciones I y II se controlaron gracias a los corticoides. Más tarde se empezó a utilizar la Talidomida en leproreacciones tipo II con muy buenos resultados. Uno de los grandes inconvenientes de los corticoides a parte de sus efectos secundarios era que en aquellos enfermos que presentaban continuas recaídas se obligaba a seguir con el corticoide de forma continuada. El enfermo entonces corría el riesgo de sufrir una atrofia suprarrenal. En cambio con la Talidomida no presentaban esa dependencia de los corticoides e incluso asociándola a ellos se pudo retirar el corticoide en pacientes que llevaban años tomándolo.

En la tercera etapa se empiezan a utilizar los esquemas de la OMS de 1982, pero deciden prolongar su duración para prevenir recaídas. Por fin hay un tratamiento eficaz contra la lepra.

A lo largo de estas tres décadas las recomendaciones de la OMS han variado muy poco. Han abreviado su duración con lo que es más fácil de finalizar el tratamiento y evitar abandonos y siguen buscando nuevas alternativas para poderlo reducir aún más. También han recomendado nuevos esquemas en caso de intolerancias a algún medicamento o resistencia. En Fontilles se utilizaron por ejemplo el Ofloxacino asociado a la DDS y a la Clofazimina. También el Moxifloxacino asociado a la Rifampicina y Minociclina en toma mensual.

Se dejan de utilizar monoterapias y asociaciones de dos medicamentos como DDS-Clofazimina, Clofazimina-Rifampicina, Rifampicina-Isoprodian, Clofazimina-Isoprodian y se pasan esquemas recomendados de la OMS.

La OMS recomienda emplear poliquimioterapia de dos años a enfermos multibacilares negativizados con monoterapia de Dapsona para prevenir recaídas. Deciden administrar a los enfermos inactivos tratados anteriormente con monoterapia con Dapsona por precaución una Poliquimioterapia como la de los paucibacilares. A todos los enfermos negativizados con Dapsona no se les administró porque estaban controlados por el sanatorio y llevaban muchos años inactivos.

También prueban la inmunoterapia porque creen que para poder erradicar la enfermedad era necesario el empleo de una vacuna en los contactos sanos y una posible inmunoterapia en los enfermos. Hay que considerar que la enfermedad tiene un período de latencia muy largo y no se diagnostican los casos hasta que aparecen los primeros síntomas clínicos. Mientras tanto, se va propagando la enfermedad. Por eso es necesaria una vacuna para los individuos expuestos a la enfermedad y que corren peligro de sufrirla. Con esto romperíamos la cadena de contagio y la propagación de la enfermedad. Creen que sería útil en enfermos multibacilares el empleo de inmunoterapia asociada a quimioterapia, porque reduciría las recaídas y acortaría el régimen de Poliquimioterapia. De hecho se realizó en Fontilles el ensayo con *M. vaccae* y se recomendó una posible inmunoterapia en multibacilares asociada a Rifampicina.

La Talidomida se ha seguido utilizando en esta etapa en el control de las leproreacciones. Luego pasó a ser medicamento extranjero dificultando su utilización, ya que ante una lepro-

reacción el tratamiento debe ser instaurado lo más rápidamente posible, para evitar que las lesiones sean irreversibles. Actualmente, se utilizan los esteroides para el tratamiento de las leproreacciones de tipo I y II. En concreto se utiliza la Prednisona. Con el empleo de la poliquimioterapia recomendada por la OMS, menos enfermos presentan leproreacciones en comparación con las monoterapias y otras asociaciones. Además, éstas se presentan con menor frecuencia.

En esta etapa los casos nuevos presentan menos úlceras neuropáticas y menos incapacidades por el diagnóstico precoz y la instauración inmediata del tratamiento, así como el empleo de corticoides en las leproreacciones. Pero los antiguos enfermos residentes todavía en el sanatorio que provienen de la segunda etapa sí que presentan úlceras neuropáticas. También en Fontilles disponen de un fisioterapeuta que trabaja con los residentes tratando los problemas específicos de la enfermedad y otras patologías que requiera su atención.

El número de casos nuevos desciende en España y en el mundo. En España, en 2012 hubo nueve casos nuevos¹⁴¹. En el mundo, en 1982 había 12 millones de casos y en 2012 hubo 232.857 casos nuevos¹⁴². Con la poliquimioterapia recomendada por la OMS ha descendido mucho el número de casos nuevos, pero aún queda mucho por hacer. Cada vez existe mayor número de recaídas, con lo que se buscan tratamientos alternativos. Los medicamentos presentan efectos secundarios que muchas veces provocan el abandono del paciente, como son la coloración roja o anaranjada de la orina y saliva con la Rifampicina, la cefalea y los efectos gastrointestinales de la Dapsona (DDS) y la xerodermia y la pigmentación de la piel de la Clofazimina. Se buscan nuevas alternativas que garanticen el tratamiento íntegro. Además de reducir los efectos secundarios, se intenta reducir la duración del tratamiento para que se mejore el cumplimiento y no haya abandonos.

También se buscan nuevos tratamientos específicos para las leproreacciones ya que existen leproreacciones resistentes a la corticoterapia. También es problemático a la hora de utilizar los esteroides en pacientes HIV, donde podrían agravar una tuberculosis o una strongiloidosis.

DISCUSIÓN DEL SEGUNDO OBJETIVO

Para la valoración de la influencia de los tratamientos en el Sanatorio se tuvo en cuenta cómo varían los ingresos y el número de residentes con la aparición de tratamientos más eficaces.

Observando la tabla de número de ingresos por décadas, se advierte cómo va variando el número de ingresos en las diferentes décadas. En la primera época tenemos un aumento gradual, con un máximo de residentes en la década de los 40. Al principio de abrir Fontilles, la mayoría de enfermos procedían de la Comunidad Valenciana y, sobre todo, de la Marina Alta. Luego van descendiendo los pertenecientes a la Comunidad Valenciana y aumentando los de otras Comunidades. Se observa cómo gracias a la existencia de Fontilles se desciende el número de casos nuevos en la Comunidad Valenciana. La enfermedad en esta primera etapa es incurable, se dan altas condicionadas a enfermos que posteriormente sufrirán recaídas.

También al convertirse en Leprosería Nacional en 1932 se aumenta el número de residentes y su procedencia fue sobre todo de Andalucía.

En las próximas décadas sigue disminuyendo el número de enfermos del foco levantino y aumentando el porcentaje de enfermos de Andalucía. Luego, con el empleo de sulfonas se van dando altas y se da tratamiento ambulatorio, con lo que se descende el número de ingresos. La enfermedad se convierte en una enfermedad crónica. La DDS se administra de por vida para evitar las recaídas.

Luego, en la etapa de la poliquimioterapia recomendada por la OMS, se sigue observando un descenso en el número de nuevos ingresos. El tratamiento se realiza de forma ambulatoria. La enfermedad tiene un tratamiento eficaz. Se convierte en una enfermedad curable. Los casos que llegan son mayoritariamente de inmigrantes; son pocos los casos de españoles. Por lo tanto, la existencia de Fontilles ha colaborado en el descenso de nuevos casos no sólo en la Comunidad Valenciana, sino en el resto de España. El descenso paulatino se debe a contar con una medicación eficaz, primero con las sulfonas y después con la poliquimioterapia de la OMS.

Si observamos la tabla de número de residentes en Fontilles, se observa un aumento progresivo durante la primera etapa, se estabiliza el número de residentes en la segunda etapa y un descenso progresivo en la tercera etapa.

Se puede comprobar cómo los avances terapéuticos influyen en el número de residentes. Hasta la aparición del Promín no había un tratamiento eficaz y lo que más se recomendaba era el ingreso en Sanatorios como medida de prevención. Luego con el tratamiento de las sulfonas, el enfermo llegaba a la negativización en piel, aunque sólo el 50% lo hacía en menos de 5 años. Era un tratamiento largo, muchas veces se complicaba con leproreacciones que impedían que se continuara el tratamiento. También presentaban intolerancias que interrumpían el tratamiento y se buscaban terapias alternativas más tolerantes, pero menos eficaces. Todo esto impedía que el enfermo abandonase el Sanatorio. En el caso de la aparición de leproreacciones se recomendaba estar ingresado. A esto se suma también la decisión de muchos enfermos negativizados de no salir de Fontilles. Muchos presentaban secuelas que les impedía poder encontrar un trabajo, otros no querían salir por miedo al rechazo de la sociedad y otros no tenían familiares que les pudieran atender. Todo ello hace que se mantenga el número de residentes cercano a los 300.

Por fin llega la poliquimioterapia recomendada por la OMS en 1982 y empieza a disminuir el número de residentes. Hay cura para la lepra, se tratan los casos de sulfonorresistencias. Se dan altas, hay menos ingresos (menos casos nuevos y tratamiento ambulatorio), con lo que descendiendo el número de residentes. Esto hace que se replantee el futuro de Fontilles y se convierta en ONG. Empieza a trabajar en diferentes proyectos fuera de España.

Para responder al objetivo de la influencia del tratamiento en el pronóstico de los pacientes con lepra se ha cuantificado para los muchos tratamientos utilizados los % de negativización, toxicidad y resistencia. Como valoración final podemos concluir que los resultados están de acorde con los avances terapéuticos en el tratamiento de la lepra, y a nuestro juicio es uno de los resultados que mejor responde al segundo objetivo planteado. También se han tenido en cuenta los medios de diagnóstico, que son los mismos que se utilizan para saber si el tratamiento del paciente está funcionando.

El diagnóstico se basa en el reconocimiento de la clínica, en la bacteriología y en la histopatología.

En cuanto a la bacteriología se utilizaron nuevos índices, que sirven para diagnosticar mejor y evaluar el tratamiento. Estos índices fueron el índice bacteriológico y el índice morfológico. Con el índice bacteriológico se evitan errores en el diagnóstico y con el índice morfológico se comprueba que el tratamiento está funcionando. Se utiliza la combinación de estos dos índices. Esto se hace así, pues a veces sin estar tratado puede tener ya bacilos no enteros sino fragmentados, con lo que se miden ambos índices durante todo el tratamiento para comprobar la eficacia del tratamiento.

Aparecen nuevas técnicas como la PCR para detectar casos de lepra paucibacilar, infección subclínica o en pacientes multibacilares ya tratados y todavía sin evidencia clínica para detectar recidivas. También sirve para detectar resistencias.

Para instaurar un tratamiento farmacológico correcto es necesario diagnosticar la enfermedad y clasificarla bien. Por eso, la clasificación de la OMS actual es muy sencilla para que sea más fácil clasificar al paciente y tratarlo con el esquema terapéutico adecuado.

Con la utilización de los esquemas de poliquimioterapia recomendada por la OMS, se ha conseguido un tratamiento eficaz, se ha reducido el tiempo de tratamiento y con ello se ha mejorado el cumplimiento del paciente, se ha evitado el gran número de recaídas que había con la monoterapia, y se han tratado los casos de farmacoresistencia. Se intenta cada vez mejorar los esquemas para conseguir que tengan menos efectos secundarios y que su duración sea menor, con lo que se evitará futuros abandonos del tratamiento. Tienen esquemas alternativos con quinolonas, macrólidos, tetraciclinas en casos de intolerancias o resistencias a los dos esquemas recomendados. El tratamiento viene en blísters mensuales con toda la medicación que debe tomar el paciente, con lo que se facilita su uso para ellos y para los profesionales de la salud. A pesar de esto, aún son muchos pacientes que no acaban su tratamiento en un período razonable. También se intenta controlar mejor las leproreacciones que son las causantes de las discapacidades.

Si se suma un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz conseguimos la recuperación cuanto antes del enfermo y un menor número de secuelas irreversibles, que le provocarán rechazo de la sociedad y dificultad para hacer su vida normal.

En Fontilles, el número de casos nuevos que recibe se ha visto reducido cada año y también se han curado todos los enfermos que estaban en el Sanatorio. De los pocos casos que llegan, la mayoría son inmigrantes.

Podemos decir bien alto que Fontilles ha colaborado mucho en la baja incidencia de la lepra en España que hay actualmente, sin hablar de todas sus colaboraciones en múltiples proyectos en catorce países de Asia, África y América.

DISCUSIÓN DEL TERCER OBJETIVO

A través del análisis de todas las fuentes utilizadas para realizar este trabajo de investigación, se

aporta un documento histórico y bibliográfico del conocimiento en la evolución de los diferentes tratamientos en el Sanatorio de Fontilles. En él se valoran los resultados y experiencias que se obtuvieron en los pacientes a lo largo de los 100 años de seguimiento. No sabemos cuánto va a existir Fontilles, ya que en la actualidad el número de pacientes ingresados no llega a 40. Tampoco sabemos la funcionabilidad que va a tener en los próximos años. Pensamos que todo el tiempo que funcione Fontilles el trabajo realizado va a servir como documento básico que pueda ser complementado en los próximos años. En la actualidad se está reestructurando el Sanatorio, tanto en los recursos materiales como humanos.

SESGO

En la primera etapa hay un período de tiempo en el que se suspende la publicación de la revista Fontilles como consecuencia de la incautación del Sanatorio por el Estado. Este período abarca desde junio de 1932 a enero de 1941. Durante la Guerra Civil Española de 1936 a 1939 no hay director médico en el Sanatorio y no se conserva documentación. Pero antes de ello, de 1932 hasta 1934, el Sanatorio pasa a ser Sanatorio Nacional de Fontilles y el cargo de director médico lo ostenta el Dr. Pablo Montañés. Éste sí que escribió sobre el trabajo realizado durante estos dos años en una publicación titulada: "Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles."

Posteriormente, en 1942 se publica un Decreto en el que se concede a Fontilles plena autonomía, se suprime el Instituto Leprológico de Fontilles y se constituye el Centro Leprológico de Trillo. Reaparece la revista Fontilles. En 1944 aparece la Revista de Leprología bajo el nombre de Apéndice Sanitario.

Tenemos un sesgo de información de 1934 a 1942, donde no se conserva en la biblioteca ninguna publicación de Fontilles de esa época.

CONCLUSIONES

CONCLUSIÓN DEL PRIMER OBJETIVO

Conclusión de la primera etapa del primer objetivo

El aislamiento era la única medida de prevención y de control que había resultado eficaz en otros sitios y lo aplicaron en Fontilles, buscando también medicaciones nuevas, destacando los etilésteres de Chaulmoogra, que consiguieron mejorar la bacteriología y la clínica hasta el punto de dar altas condicionadas.

Conclusión de la segunda etapa del primer objetivo

Se llega a la curación de los enfermos con la monoterapia de las sulfonas. Mejor control de las leproreacciones que disminuyen las complicaciones. Ante la aparición de sulfonorresistencia comienza en la década de los 70 el empleo de terapia combinada con DDS, Rifampicina y Clofazimina, adelantándose en Fontilles a las futuras recomendaciones de la OMS.

Conclusión de la tercera etapa del primer objetivo

Se inicia el uso de los esquemas de la OMS recomendados a partir de 1984, y se consensúa el

alargar la duración del tratamiento para asegurarse la negativización del enfermo y prevenir así las recaídas.

CONCLUSIÓN DEL SEGUNDO OBJETIVO

En el Sanatorio

Hay un descenso gradual del número de ingresos debido a la disminución del número de casos nuevos y a que el tratamiento se realiza de forma ambulatoria.

Debido a la evolución del tratamiento se dan altas en el Sanatorio y hay un menor número de ingresos, con lo que provoca el descenso del número de residentes.

En los pacientes

Los pacientes pasan de sufrir una enfermedad que no tenía cura, a una época que se consideraba enfermedad crónica empleando las sulfonas y posteriormente con la poliquimioterapia curarse en un determinado tiempo.

Los pacientes se curan en menor tiempo, hay un mejor cumplimiento, sufren menos efectos secundarios, menos leproreacciones y menos secuelas.

No ha habido con la poliquimioterapia de la OMS recaídas, con lo que el enfermo se cura y no se deteriora más.

Se pueden tratar los casos de sulfonorresistencia, con lo que el paciente se cura.

Llama la atención cómo la mejora del pronóstico del enfermo crea otro problema, el enfermo no quiere abandonar Fontilles, por miedo al rechazo de la sociedad ante las secuelas visibles, por las incapacidades que presenta que le dificultaría su reinserción laboral y muchos de ellos por no tener familiares que les puedan acoger.

CONCLUSIONES DEL TERCER OBJETIVO

Se aporta un documento histórico de la evolución de los diferentes tratamientos en el Sanatorio de Fontilles.

REFERENCIAS

1. Contreras Dueñas F, Miquel y Suárez de Inclán R. Historia de la lepra en España. Madrid 1973.
2. Comes Iglesia Vicent. Cuidados y Consuelo. Generalitat Valenciana-Asociación Fontilles. Valencia 2009.
3. Contreras, Guillén. Estudio sanitario de la Colonia Sanatorio de S. Francisco de Borja. Sección sanitaria. Rev. Fontilles 1943; 355:679-681
4. Gómez Echevarría JR, Moll Cervera F. El enfermo de lepra en el Sanatorio de Fontilles. Fontilles 100 años. Fontilles 2009:65-89.
5. Montañés P. El problema actual de la lepra desde el punto de vista sanitario. Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles. Alicante 1932-1933; 1:99-136.

6. Carbonell M, Prats G. Tratamiento de la lepra en La Colonia-Sanatorio de San Francisco de Borja "Fontilles". Rev. Lepr. Fontilles. Apéndice Sanitario 1946; 5:371-388.
7. Guillén M. Tratamiento de los leprosos de la Colonia- Sanatorio de Fontilles. Revista de la Medicina Valenciana 1912; 142:293-297
8. Pérez Dagnino, Alfredo. Concepto moderno de la lepra y su estado actual en la provincia de Alicante. Tesis doctoral.1915.
9. Guillén M. Los baños en el tratamiento de los leprosos. Rev. Fontilles 1922; 211:2383-2384.
10. Guillén M, Albal P. Nuevos tratamientos de la lepra. Rev. Fontilles 1925; 244:77-78.
11. Guillén M. Sobre un nuevo Procedimiento para tratar a los enfermos de lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1929; 296:102.
12. Albi R. De la lepra y su profilaxia en España especialmente en la región de levante. Tesis de Rafael Bover Albi. (1911-1912). Madrid 1913.
13. Guillén M, Alapont R. Lepra y 606. La Medicina Valenciana 1910; 120:353-356.
14. El 607. Rev. Fontilles 1911; 86:628.
15. Noticias. Rev. Fontilles 1911; 88:641.
16. Zurbitu D. Una visita a Fontilles. Las jornadas de la lucha contra la lepra. Razón y Fe. Madrid 1928:3-22.
17. Guillén M. El tratamiento de la lepra por el Eparseno. Rev. Fontilles 1924; 229:2714.
18. Guillén M, Albal P. Nuevo tratamiento de la lepra. Rev. Fontilles 1925; 242: 39-40.
19. Guillén M, Albal P. Nuevos tratamientos de la lepra. Rev. Fontilles 1925; 243:54.
20. Guillén M. Generalización de los preparados de Rogers Hollman y Dean a otros aceites animales y vegetales. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1925; 251:209-210.
21. Guillén M. Tratamiento de la lepra con el teluro. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1929; 285:122-123.
22. Guillén M. La teluroterapia en la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1929; 286:135-136.
23. Celaya F, Guillén M. La teluroterapia en la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1929; 287:157-158.
24. Guillén M. Sobre el valor del yoduro de potasio sólo y asociado en el tratamiento de la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1931; 306:63-64.
25. Acta celebrada el día 3 de Mayo de 1944. Actas Dermo-sifiliogr. 1944; 35: 900-902.
26. Crónica Sanitaria. Medicación. Rev. Fontilles 1944; 364: 890-891.
27. Guillén M. Tratamiento de la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1928; 270:66-69.
28. Guillén M. Trabajos originales. Tratamiento de los leprosos de la Colonia- Sanatorio de Fontilles. Revista La Medicina Valenciana 1913; 143:323-325.

29. Gil S. Estudio del aceite de Chaulmoogra y sus derivados a partir del Calancoba Welwitschii Gilg. Rev. Fontilles 1942; 336: 303-304.
30. Gil S. Estudio del aceite de Chaulmoogra y sus derivados a partir del Calancoba Welwitschii Gilg. Rev. Fontilles 1942; 337: 316-317.
31. Contreras. Ensayo y valoración del primer éster de Chaulmoogra totalmente español. Apéndice Sanitario 1945; 2:125-178.
32. Gil, S.J. Preparación de los ésteres etílicos de los ácidos grasos totales del aceite de Chaulmoogra obtenido de las semillas de la Calancoba (Miami-gnomo) de la Guinea española en el instituto Químico de Sarriá. Apéndice Sanitario 1944-1947:130-137.
33. Guillén M, Abal P. El mes de febrero en Fontilles. Hoja Médica. Rev. Fontilles 1923; 218:2519-2520.
34. Dikson. Transmisión, tratamiento y profilaxis de la lepra, por el Dr. Dikson. Rev. Fontilles 1925; 247:136-138.
35. Guillén M, Abal P. Hoja médica. Rev. Fontilles 1923; 217: 2489-2490.
36. Guillén M, Abal P. Los primeros resultados conseguidos con las inyecciones de Alepol, aplicadas en Fontilles al tratamiento de la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1928; 276:183-184.
37. Guillén M, Abal P. El año 1929 en Fontilles. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1930; 291:9.
38. Contreras F. Curabilidad de la lepra. Rev. Fontilles 1944; 359:768-774.
39. Contreras, Guillén J. Datos estadísticos comparativos años 43-44. Apéndice Sanitario. 1945; 2:179-192.
40. Contreras, Guillén J. Memoria de la Colonia Sanatorio San Francisco de Borja 1945. Apéndice Sanitario 1946; 4:325-338.
41. Guillén M. Historia clínica núm. 168. Notas Clínicas. Rev. Fontilles 1926; 243:7.
42. Guillén M. Historia Clínica núm 179. Notas Clínicas. Rev. Fontilles 1926; 245:53.
43. Guillén M, Abal P. Historia clínica nº 140. Notas Clínicas. Rev. Fontilles 1929; 284:84-85.
44. Guillén M. Acuerdos tomados en la última Conferencia Internacional de Lepra (Manila, 1931). Rev. Fontilles 1931; 314:208.
45. Rodrigo M. Contribución al estudio de la leproreacción y su tratamiento. Apéndice Sanitario 1944-1947:117-124.
46. Contreras Félix, Rodrigo M. Nota previa sobre tratamiento, con infiltraciones de novocaína, de neuritis y otras manifestaciones dolorosas de la lepra. Apéndice Sanitario 1944-1947:63-68.
47. Rodríguez C. Alteraciones Nasales de la lepra. Apéndice Sanitario 1944-1947:297-303.
48. De Castells, D. J. M. Manifestaciones bucofaríngeas de la lepra. Notas clínicas. Rev. Fontilles 1932; 319:83-86.

49. Contreras, Guillén J. Promín y lepra. Apéndice Sanitario 1947; 6:507-515.
50. Torrella E. Tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1951; 2(7):541-548.
51. Contreras F. Las sulfonas en el tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1949; 2(4):289-304.
52. Contreras F, Guillén J, Torrilla E. Nuestra experiencia sobre el tratamiento de la lepra con Sulphetrone. Rev. Lepr. Fontilles 1949; 2(4):305-311.
53. Terencio de las Aguas J. Terapéutica de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1958; 4(5):295.
54. Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Lecciones de Leprología. 1º ed. Fontilles 1973; 353-380.
55. Torrella Gil E. Estudio comparativo de las modernas medicaciones antileprosas. Rev. Lepr. Fontilles 1952;3(1):21-52.
56. Contreras F, Miro J, Guillen J, Tarabini J, Terencio J. Terapéutica de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1954; 3(6):495-503.
57. Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. El timosulfón en el tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1956; 4(2):89-93.
58. Tarabini J. Quimioantibioticoterapia de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1959; 4(7).
59. Contreras Dueñas F. Lepra en la infancia. Rev. Lepr. Fontilles 1953; 3(4):307-317.
60. Organización Mundial de la Salud. Comité de Expertos de la OMS en lepra: Tercer informe. Ginebra 1966. OMS, Serie de Informes Técnicos.
61. Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Lecciones de Leprología. Fontilles 1964; 1-48.
62. Terencio de las Aguas J. Consideraciones actuales sobre la terapéutica de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1975; 10(3):241-244.
63. Terencio de las Aguas, J. Estado actual de la terapéutica de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1978; 11(6):583-591.
64. Terencio de las Aguas, J. Resultados del tratamiento con sulfonas a largo término en la lepra Lepromatosa, con especial relación a las alteraciones renales y frecuencia de la sulfonoresistencia. Rev. Lepr. Fontilles 1979; 12(1):31-40.
65. Terencio de las Aguas, J. Poliquimioterapia en la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1983; 14(1):27-34.
66. Terencio de las Aguas J. Leprorreacciones. Tratamiento. Rev. Lepr. Fontilles 1966; 6(5): 431-448.
67. Torrent Guasp F. Criterio de elección de la medicación antihanseniana en las diversas modalidades clínicas de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1963; 5(7):727-735.
68. Terencio de las Aguas J, Santamaría L. Resistencia sulfónica de tres casos de lepra lepromatosa. Rev. Lepr. Fontilles 1977; 11(2):151-156.

69. Terencio de las Aguas, J. Editorial. Las resistencias medicamentosas. Rev. Lepr. Fontilles 1985; 15(1):9-10.
70. Terencio de las Aguas, J. Editorial. Las resistencias medicamentosas en la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1986; 15(5):553-555.
71. Terencio de las Aguas, J. Recaídas en la lepra, experiencia personal. Rev. Lepr. Fontilles 1993; 19(3):277-286.
72. Carbonell M, Prats G. Tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1944-1947; 1:371-388.
73. W. Whitcomb. Anales Merck: 1942. Índice de revistas. Rev. Lepr. Fontilles 1944; 1:99.
74. Guillén J, Gómez R. Penicilina y lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1944; 1:305-306.
75. Fernández MMJ, Bergel M. El metanal sulfoxilato de sodio en el tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1948; 2(1):1-3.
76. Gay Prieto J, Contreras Dueñas F. Nuestra experiencia sobre el tratamiento de la lepra. Memoria del V Congreso Internacional de la lepra. La Habana. 1949; 132.
77. Tarabini J. Hidracida isonicotínica en altas dosis con estreptomycinina o aminoácidos azufrados en el tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1956; 4(1):19-31.
78. Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de la lepra con Dipasic. Rev. Lepr. Fontilles 1959;4(7):545-551.
79. Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de la lepra con difenil-tiourea (DTU). Rev. Lepr. Fontilles 1960; 5(1):31-35.
80. Orbaneja J.G, Contreras F, Such M, Guillén J, García A, Tarabini J, Morán F, Terencio J. Primeros resultados del tratamiento de la lepra con un nuevo preparado: Leprosán. Rev. Lepr. Fontilles 1957; 4(3):97-101.
81. Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de la lepra con D-cicloserina. Rev. Lepr. Fontilles 1960; 5(1):49-55.
82. Contreras Dueñas F, Guillén Prats, Terencio de las Aguas J. Primeros resultados del tratamiento de la lepra con Madribón. Rev. Lepr. Fontilles 1960; 5(2):173-175.
83. Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra con Lamprén (B-663 Geigy). Rev. Lepr. Fontilles 1970; 7(5):433-448.
84. Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1990; 17(5):491-497.
85. Terencio de las Aguas J, Richeri D. Tratamiento de la lepra con Rifampicina. Rev. Lepr. Fontilles 1974; 9(4): 365.
86. Terencio de las Aguas, J, Gervazoni B, Ravioli R. Conclusiones sobre la rifampicina en la lepra a los siete años de tratamiento. Rev. Lepr. Fontilles 1980; 12(4): 425-436.
87. Terencio de las Aguas J. Editorial. Rev. Lepr. Fontilles 1974; 9(5): 451.
88. Terencio de las Aguas J, Gómez Echevarría J, López Pla J. Efectos secundarios y toxicidad de

- la Rifampicina en el tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1993; 19(3):259-267.
89. Torres Torres R. Estudio sobre la disminución de leprorreacciones en Fontilles desde la implantación del tratamiento con poliquimioterapia de la OMS respecto a tratamientos anteriores en los que se empleaban diferentes dosis de Rifampicina. Tesis doctoral 2006-2007.
90. Terencio De Las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1990; 17(5):491-497.
91. Montañés P, Negro E. Tratamiento de la leprorreacción con el Piramidón. Trabajos del Sanatorio de Fontilles. Alicante 1932-1933; 1:89-98.
92. Guillén J, Rodrigo M. Histaminoterapia en lepra. Apéndice Sanitario 1944-1947; (2):175-178.
93. Terencio J. Tratamiento de las leprorreacciones con el Dimetilisopropilazuleno. Rev. Lepr. Fontilles 1960; 5(1):37-48.
94. Contreras F, Guillén J, Tarabini J, Terencio J. Nuevos tratamientos en las leprorreacciones. Rev. Lepr. Fontilles 1956; 4(2):59-71.
95. Terencio de las Aguas J, Torrent F. El Hegama 100 en el tratamiento de las anemias y neuritis de los hansenianos. Rev. Lepr. Fontilles 1961; 5(3): 271-274.
96. Contreras F, Guillén J, Terencio J, Tarabini J. Hemoterapia de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1954;3(5):355-362.
97. Contreras F, Guillén J, Tarabini J, Terencio J. Resultados clínicos e inmunológicos en hansenianos adultos vacunados con BCG oral. Rev. Lepr. Fontilles 1956; 4(1):33-38.
98. Contreras F, Tarabini J, Contreras (hijo) F. Acción lepromino-positivizante del BCG intradérmico en hansenianos. Rev. Lepr. Fontilles 1959; 4(6): 469-480.
99. Contreras F, Guillén J, Miguel S, Terencio J, Tarabini J. Tratamiento de las leprorreacciones con cortisona. Rev. Lepr. Fontilles 1955; 3(8):555-563.
100. Terencio de las Aguas J. El Acth y los corticoides en la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1961; 5(3): 249-258.
101. Terencio J. La prednisona en las fases agudas de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1957; 4(4):203-210.
102. Terencio J, Tarabini J. La dexametasona en el tratamiento de las leprorreacciones. Rev. Lepr. Fontilles 1959; 4(8):665-676.
103. Tarabini J, Hernández V. La triamcinolona en el tratamiento de las leprorreacciones. Rev. Lepr. Fontilles 1958; 4(6):481-488.
104. Gómez Echevarría JR. Lepra y Talidomida. Rev. Lepr. Fontilles 2014; 29(4):325-330.
105. Terencio de las Aguas J, Contreras Dueñas F. Primeros resultados del tratamiento de las leprorreacciones con talidomida. Rev. Lepr. Fontilles 1966; 6(5):449-455.
106. Terencio de las Aguas J, Contreras Dueñas F. Tratamiento de las leprorreacciones con talidomida. Rev. Lepr. Fontilles 1967; 6(7):587-593.

107. Terencio de las Aguas J, Contreras Dueñas F. Tratamiento de las leproreacciones con talidomida. Rev. Lepr. Fontilles 1968; 7(1):1-8.
108. Terencio de las Aguas J. La talidomida en el tratamiento de las leproreacciones. Rev. Lepr. Fontilles 1970; 7(6): 557-584.
109. Terencio de las Aguas J. Seis años de experiencia con talidomida. Rev. Lepr. Fontilles 1972; 7(5):587-598.
110. Regliane de Oliveira C, Hernández Ramos JM. Actualizaciones en tratamiento de la lepra. Rev. Lepr. Fontilles 2006; 25(6):485-516.
111. Chover Madramany P. Lepra nasal.-Su importancia en el diagnóstico precoz y en la clasificación de la enfermedad. Lesiones faríngeas. Lesiones Laríngeas. Tratamiento especial de estas manifestaciones. Rev. Lepr. Fontilles 1950; 2(6):473-481.
112. Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha. Serie de Informes Técnicos 675. Editado por la OMS Ginebra 1982.
113. Quimioterapia de la lepra. Serie de Informe Técnicos OMS 847. Editado por la OMS. Ginebra 1994.
114. Comité de Expertos de la OMS en lepra. Serie de Informes Técnicos 874. Séptimo informe. Ginebra 1998.
115. Terencio de las Aguas J. Tratamiento de la lepra. Nuevos esquemas. Rev. Lepr. Fontilles 1998; 21(6):689-697.
116. Gómez Echevarría JR. Tratamiento de la lepra. Manual actualizado de leprología. Fontilles 2008; 137-144.
117. Terencio De Las Aguas J. Poli-quimioterapia en la Lepra. Rev. Lepr. Fontilles 1983; 14(1):27-34.
118. Terencio de las Aguas J. Lepra en la infancia. Rev. Lepr. Fontilles 1994; 20(6):639-648.
119. Gómez J R. Tratamiento de la lepra. Manual actualizado de leprología. Fontilles 2008; 145-150.
120. Terencio de las Aguas J. Leproreacciones. Rev. Lepr. Fontilles 1999; 22(2): 163-178.
121. Stanford JL, Torres P, Terencio de las Aguas J. Inmunoterapia en pacientes de lepra lepromatosa de Fontilles. Rev. Lepr. Fontilles 1985; 15(3):309-312.
122. Stanford JL, Stanford CA. La inmunoterapia durante los últimos 25 años en el mundo, desde 1985 en Fontilles hasta el 2009. Rev. Lepr. Fontilles 2009; 27(1):20-21.
123. Standford JL. Control y erradicación de la lepra en España. Rev. Lepr. Fontilles 1987; 16(3):271-273.
124. Castells A, Terencio J, Ramírez A y otros. Thymopentin treatment in patients with chemotherapy-resistant lepromatous leprosy". Surv Inmunol. Res. 1985, 4/Suppl.1 (63-69). Excerpt. Med. Sec. 151, vol.9, núm. 2 (1987), pág. 33.

125. Torres P, Gómez Echevarría JR. Una vacuna para la lepra: evaluación de su necesidad y estrategia de desarrollo. *Rev. Lepr. Fontilles*; 24(1):57-66.
126. Duthie M, Gillis T, Reed S. Advances and hurdles on the way toward a leprosy vaccine. *Human Vaccines* 2011; 7(11):1172-1183.
127. ALM-IDRI vaccine Project update: February, 2011.
128. Duthie M, Saunderson P, Reed S. The potencial for vaccination in leprosy elimination: new tools for targeted interventions. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2012; 107 (Suppl I):190-196.
129. Moll F. Úlceras Neuropáticas por lepra. Presentación oral del VIII Simposio Nacional de úlceras por presión y heridas crónicas. 2010.
130. Terencio de las Aguas, J. Ulceraciones en la lepra. Tratamiento. *Actualidad Dermatol.* 2001; 4(4):248-256.
131. Contreras, Terencio, Oliete, Guillén y Torrent. El mal perforante dorsal en la lepra. Su tratamiento. *Rev. Lepr. Fontilles* 1962; 5(5):469-473.
132. Moll F. Prevención de discapacidades y cuidados de enfermería. Manual actualizado de leprología. *Fontilles* 2008; 161-175.
133. Gómez Echevarría JR, Marahuenda Fluixá A, Moll F. El pie en lepra. *Rev. Lepr. Fontilles* 2003; 24(3):224-226.
134. Terencio de las Aguas J. Tratamiento tópico de las ulceraciones crónicas de la lepra. *Rev. Lepr. Fontilles* 1968; 7(1):23-26.
135. Guillén Prats J. Tratamiento tópico de la úlcera perforante plantar. *Rev. Lepr. Fontilles* 1968; 7(2):185-186.
136. Gómez Echevarría JR, Terencio de las Aguas J. Tratamiento con apósitos de hidrocoloides semisintéticos en úlceras Hansenianas. *Rev. Lepr. Fontilles* 1988; 16(4):447-452.
137. Quintana Ginestar MV, Terencio de las Aguas J. Tepezcohuite: una alternativa en el tratamiento de las úlceras neurotróficas de la lepra. A propósito de un caso. *Rev. Lepr. Fontilles* 1997; 21(2):167-173.
138. Datos proporcionados por la Institución Fontilles.
139. Comes V. Número de enfermos en Fontilles (1909-2008). Cuidados y Consuelos. Cien años de Fontilles. Generalitat Valenciana- Asociación Fontilles 2009; 365.
140. Memorias anuales. *Revista Fontilles*. 1946-1995.
141. Actualización de datos del Registro Estatal de lepra. Instituto de Salud Carlos III. Datos provisionales a 31/12/2012.
142. OMS. Leprosy update 2013. *Weekly epidemiological record* 2013; 35(88):365-380.

Fe de erratas:

Tanto la primera parte del artículo como la segunda incluirán a todos los autores y se citarán de la siguiente forma:

Palencia Catalá MF, Gómez Echevarría JR, Torres Muñoz P, Gil V, Moll F. Los 100 años de tratamiento de lepra en Fontilles: 1ª parte. Fontilles, Rev. Leprol. 2014; 29(5): 369-408.

Palencia Catalá MF, Gómez Echevarría JR, Torres Muñoz P, Gil V, Moll F. Los 100 años de tratamiento de lepra en Fontilles: 2ª parte. Fontilles, Rev. Leprol. 2014; 29(6): 561-607.

DOLOR NEURÓPÁTICO EN PACIENTES AFECTADOS POR LA LEPROA

José Manuel Ramos*, Isabel Belinchón**, Francisco Reyes***

*Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España.

**Sección de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España

***Gambo General Hospital, Shashemane, Etiopía.

(Recibido el 25/08/2014; Aceptado para su publicación el 10/09/2014)

RESUMEN

Algunos pacientes con lepra pueden sufrir dolor crónico o dolor neuropático, tras el éxito del tratamiento. La prevalencia oscila entre un 17% y un 70% de los antiguos pacientes leprosos. El dolor neuropático se asocia con un deterioro de la calidad de vida de los pacientes y conlleva un elevado agravamiento de la morbilidad psicológica propia de los pacientes con lepra. El manejo de los pacientes con dolor neuropático puede requerir los servicios de salud durante muchos años y un elevado consumo de analgésicos

PALABRAS CLAVE: Dolor neuropático; lepra; analgesia

SUMMARY

Some leprosy patients may suffer chronic pain or neuropathic pain after successful treatment. The prevalence ranges between 17% and 70 % of former leprosy patients. Neuropathic pain is associated with deterioration in the quality of life of patients and involves high worsening own psychological morbidity of patients with leprosy. The management of patients with neuropathic pain may require health services for many years and a high consumption of analgesic drugs.

KEYWORDS: neuropathic pain; leprosy; analgesic

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta a los nervios periféricos, la piel y ciertos tejidos del cuerpo que pueden conducir a deformidades, discapacidad física y social. El número de casos de lepra registrados ha disminuido de 5.351.408 casos en 1985 a 926.259 casos en 1996 y 232.857 casos en 2012.¹

El dolor neuropático puede resultar de trastornos del sistema nervioso periférico o del sistema nervioso central. Se puede definir como el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema somatosensorial. Puede estar asociada con sensaciones anormales o disestesias y dolor producido por estímulos normalmente no dolorosos o alodinia.²

El dolor neuropático puede ser continuo o episódico (paroxístico). Se presenta como ardor o frialdad, sensaciones de "alfileres y agujas", entumecimiento y picazón. El dolor nociocéptico no neuropático, por el contrario, es más comúnmente descrito como dolor. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son poco conocidos, pero se puede presentar casi cualquier tipo de patología nerviosa.

Correspondencia a: José Manuel Ramos: Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante. c/ Pintor Baeza 12, CP: 03010 Alicante. España. E-mail: jramosrincon@yahoo.es

DAÑO DEL NERVIOS EN LA LEPROS

La lepra causa cierto grado de daño del sistema nervioso periférico en una gran proporción de los casos. El dolor en la lepra puede ocurrir cuando hay una inflamación aguda en uno o más nervios asociados con cuadros reaccionales.

Alrededor del 10% de los 300.000 nuevos casos de lepra registrados cada año tiene daño de las funciones sensoriales, motoras o autonómicas al momento del diagnóstico. Las tasas más altas de daño nervioso se han documentado en Etiopía (55%)³, mientras que los estudios realizados en Tailandia y Bangladesh registraron tasas de 18% y 12%, respectivamente.^{4,5}

En el reciente estudio de la cohorte INFIR en la India (pacientes recién diagnosticados de lepra multibacilar)⁶, el 39% de 188 pacientes presentaban una reacción lepromatosa, neuritis o deterioro de la función nerviosa durante el período de seguimiento de 2 años, mientras que el 50% tenía evidencia de neuropatía subclínica.

Tras el tratamiento adecuado con esteroides y antiinflamatorios, el dolor nociocectivo suele disminuir y controlarse. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir dolor crónico o dolor neuropático, tras el éxito del tratamiento con poliquimioterapia de la lepra.

PREVALENCIA DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN LA LEPROS

Generalmente, en la lepra se describe el daño nervioso en forma de dolor nociocectivo, si bien el dolor neuropático en personas tratadas de lepra se ha empezado a considerar desde hace 14 años.

El dolor neuropático es un dolor que se produce como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial.⁵ A veces el dolor puede ser tan importante que deteriora claramente la calidad de vida del paciente.⁶ Además, el dolor neuropático no responde al tratamiento analgésico convencional empleado en el tratamiento del dolor nociocectivo de las reacciones lepromatosas.

En el año 2000, Hietaharju y cols.⁷ en un artículo publicado en el *Lancet* describieron las características clínicas de 16 pacientes con dolor neuropático. Posteriormente, en el año 2004 Haanpaä y cols.⁸ revisaron exhaustivamente el tema y señalaron la necesidad de nuevas investigaciones sobre la epidemiología del dolor neuropático y su tratamiento, en las personas afectadas por la lepra. Y en la actualidad se considera como una complicación de la lepra.

En el año 2004, Stump y cols.⁹ entrevistaron y examinaron a 358 pacientes en Brasil. De ellos, el 56% de los pacientes habían experimentado dolor en algún momento, sólo el 15% se quejaron de que fuera un problema actual (13% en la lepra lepromatosa, 22% en la lepra bordeline y el 13% en los casos tuberculoide).

Posteriormente, Lund y cols.¹⁰, en 17 pacientes encontraron en la biopsia de los pacientes la evidencia de inflamación crónica en los nervios de la dermis y vieron que el daño neuronal corresponde a un daño de la pequeña fibra.

En los últimos años se han realizado diferentes estudios para conocer la prevalencia y los fac-

tores relacionados con el dolor neuropático.^{7-9,11-13} En un estudio realizado recientemente por nuestro grupo en el Hospital General Rural de Gambo en Etiopía en pacientes leprosos tratados hacía una media de 10 años, el 70% referían dolor neuropático.¹⁴ En la tabla 1, se puede ver la prevalencia del dolor neuropático en los diferentes estudios realizados. La prevalencia oscila entre un 17% y un 70% de los pacientes estudiados.

Tabla 1. Prevalencia del dolor neuropático

	Número de pacientes estudiados	País	Prevalencia del dolor neuropático
Strump y cols. (2004)	358	Brasil	56%
Chen y cols (2012)	275	China	45.8%
Lasry-Levy y cols (2011)	101	India	21.8%
Saunderson y cols (2008)	96	Etiopía	29%
Haroun y cols (2012)	80	Etiopía	17%
Ramos y cols (2014)	74	Etiopía	70.3%

Las diferencias encontradas entre los diferentes estudios pueden deberse al cuestionario de medida utilizado o las características de base de los pacientes estudiados.

CÓMO SE MIDE EL DOLOR NEUROPÁTICO

El principal problema es que la escala para medir el dolor neuropático no se ha validado correctamente y diferentes autores han utilizado diferentes escalas para medir el dolor neuropático en pacientes con lepra.

El cuestionario NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) fue preparado por Didier Bouhasira y está bien validado,¹⁵ y se ha utilizado en varios estudios en las personas afectadas por la

lepra.^{3,13} El cuestionario NPSI permite la discriminación y cuantificación de las distintas dimensiones y relevancia clínica de los síndromes de dolor neuropático: dolor continuo espontáneo, dolor paroxístico espontáneo, dolor provocado y parestesia/disestesia¹⁵ (Figura 1).

We wish to know if you feel spontaneous pain, that is pain without any stimulation. For each of the following questions, please circle the number that best describes the average severity of your spontaneous pain during the past 24 hours. Circle the number 0 if you have not felt such pain. (Circle one number only.)

Q1: Does your pain feel like burning? No burning 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst burning imaginable

Q2: Does your pain feel like squeezing? No squeezing 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst squeezing imaginable

Q3: Does your pain feel like pressure? No pressure 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst pressure imaginable

Q4: During the past 24 hours, your spontaneous pain has been present: Tick the response that best describes your case. Permanently Between 8 and 12 hours Between 4 and 7 hours Between 1 and 3 hours Less than 1 hour

We wish to know if you have brief attacks of pain. For each of the following questions, please circle the number that best describes the average severity of your painful attacks during the past 24 hours. Circle the number 0 if you have not felt such pain. (Circle one number only.)

Q5: Does your pain feel like electric shocks? No electric shocks 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst electric shocks imaginable

Q6: Does your pain feel like stabbing? No stabbing 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst stabbing imaginable

Q7: During the past 24 hours, how many of these pain attacks have you had? Tick the response that best describes your case. More than 20 Between 11 and 20 Between 6 and 10 Between 1 and 5 No pain attack

We wish to know if you feel pain provoked or increased by brushing, pressure, contact with something cold on the painful area. For each of the following questions, please circle the number that best describes the average severity of your provoked pain during the past 24 hours. Circle the number 0 if you have not felt such pain. (Circle one number only.)

Q8: Is your pain provoked or increased by brushing on the painful area? No pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst pain imaginable

Q9: Is your pain provoked or increased by pressure on the painful area? No pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst pain imaginable

Q10: Is your pain provoked or increased by contact with something cold on the painful area? No pain 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst pain imaginable

We wish to know if you feel abnormal sensations in the painful area. For each of the following questions, please circle the number that best describes the average severity of your abnormal sensations during the past 24 hours. Circle the number 0 if you have not felt such sensations. (Circle one number only.)

Q11: Do you feel pins and needles? No pins & needles 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst pins & needles imaginable

Q12: Do you feel tingling? No tingling 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst tingling imaginable

RESULTS

TOTAL SCORE	SUBSCORES
1 - Q1 =	(SUPERFICIAL SPONTANEOUS) BURNING PAIN: Q1 =/10
2 - (Q2+Q3) =	(DEEP SPONTANEOUS) PRESSING PAIN: (Q2+Q3) =/10
3 - (Q5+Q6) =	(DEEP SPONTANEOUS) PAIN: (Q5+Q6) =/10
4 - (Q8+Q9+Q10) =	PAROXYSMAL PAIN: (Q8+Q9+Q10) =/10
5 - (Q11+Q12) =	EVOKED PAIN: (Q11+Q12) =/10
(1+2+3+4+5) =/50	PARESTHESIA/DYSESTHESIA: (Q11+Q12) =/10

Figura 1. Cuestionario NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory)

Hay otras escalas como una versión abreviada del NPSI, el cuestionario de dolor de McGill, el cuestionario *Douleur Neuropathique-4 items* (DN4), o la evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds o escala de dolor de LANSS (Figura 2).

ESCALA DEL DOLOR NEUROPATICO DE LANSS

DESCRIPCION DEL DOLOR

- ¿Percebe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.
 - NO – El dolor que siento no se parece realmente a eso 0
 - SI – Tengo esas sensaciones con frecuencia 5
- ¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.
 - NO – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel 0
 - SI – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal 5
- ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada.
 - NO – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona. 0
 - SI – Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona. 3
- ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.
 - NO – El dolor que siento no es realmente así. 0
 - SI – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. 2
- ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma normal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.
 - NO – En realidad no tengo esas sensaciones. 0
 - SI – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. 1

PRUEBAS SENSORIALES

- ALODINIA:** Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida
 - NO, sensación normal en las dos zonas. 0
 - SI, alodinia sólo en la zona dolorida. 5
- UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO:** Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) aplcada al cilindro Vde una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida
 - NO, la misma sensación en las dos zonas 0
 - SI, un UP alterado en la zona dolorida 3

PUNTAUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24)

Si la puntuación <12, es poco probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Si la puntuación es >12, es probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente

Figura 2. Escala de dolor neuropático de LANSS

El cuestionario *Douleur Neuropathique-4 items* (DN4) consta de 10 ítems, (quemazón, sensación de frío doloroso, descarga eléctrica, hormigueo, pinchazo, entumecimiento, picor, hipoestesia al tacto, hipoestesia a los pinchazos, dolor incrementado por roce), que consiste en descripciones y signos de dolor que se evalúan con 1 (sí) o 0 (no) para identificar a pacientes que tienen una gran probabilidad de tener componente de dolor neuropático. Las puntuaciones de los ítems individuales se suman para obtener una puntuación total máxima de 10, con un punto de corte ≥ 4 (Figura 3).

ENTREVISTA CON EL PACIENTE		
Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?		
	Sí	No
1. Quemazón		
2. Sensación de frío doloroso		
3. Descargas eléctricas		
Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?		
	Sí	No
4. Hormigueo		
5. Sensación de alfileres y agujas		
6. Entumecimiento		
7. Picazón		
EXAMEN DEL PACIENTE		
Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?		
	Sí	No
8. Hipoestesia al tacto		
9. Hipoestesia a los pinchazos		
Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:		
	Sí	No
10. Cepillado		
Suma de todos los puntos positivos. Puntuación del paciente:		<input type="text" value="/10"/>

Figura 3. Cuestionario Dolor Neuropático -4 ítems

FACTORES DE RIESGO DE PRESENTAR DOLOR NEUROPÁTICO

Saunderson y cols.¹¹ encontraron el deterioro neurológico al momento del diagnóstico de la lepra como factor de riesgo de dolor neuropático. Larsy-Levy y cols.¹² presentaron que el dolor nociocectivo extenso, neuralgia del nervio trigémino, y lesiones cutáneas dolorosas se asociaron con dolor neuropático. Chen y cols.¹³ usando un modelo multivariable para el desarrollo del dolor neuropático, encontraron que la historia previa de reacción lepromatosa tipo-2 se asociaba significativamente con el dolor neuropático. En nuestro estudio,¹⁴ en el análisis de los factores de riesgo de dolor neuropático en personas tratadas por la lepra, sólo la presencia de alteraciones relacionadas con la lepra (afectación de varios nervios y discapacidad grado 2) fue un factor poco significativo.

MORBILIDAD DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático se asocia con un deterioro de la calidad de vida de los pacientes leproso

tratados y curados del proceso infeccioso. Además, conlleva un elevado agravamiento de la morbilidad psicológica propia de los pacientes con lepra.

Recientemente, Lasry-Levi y cols.¹² y Haroun y cols.¹⁶ han utilizado un cuestionario de 12 ítems para identificar el dolor neuropático y la morbilidad psicológica en los pacientes afectados por la lepra. Y encontraron que alrededor del 40% de los pacientes con dolor neuropático tenía morbilidad psicológica.^{12,16}

En nuestro estudio, no medimos la morbilidad psicológica por medio de un cuestionario específico. Sin embargo, encontramos limitaciones en la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico y los trastornos del sueño, como se muestra en otros estudios.^{11,13}

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con dolor neuropático establecido puede requerir los servicios de salud durante muchos años^{5,6,16} y un alto consumo de analgésicos.¹⁹ El dolor neuropático no responde a los analgésicos habituales utilizados para las reacciones de la lepra⁸.

El tratamiento es, en principio, ni difícil ni caro, así que hay una necesidad urgente de una mayor conciencia de la enfermedad en las personas que, en otros aspectos, se consideran como no caso en activo. Los fármacos eficaces para el dolor neuropático son los antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) y fármacos anticonvulsivos (carbamacepina, gabapentina), combinación de analgésico no opioide/opioide (codeína/paracetamol) lo cual sería rentable en los países en vías de desarrollo,⁷ pero rara vez se utilizan.

Los modernos analgésicos como lamotrigina, duloxetina, tramadol o fentanilo son caros y no son fáciles de encontrar en las zonas rurales de los países de bajos ingresos. Si bien, pensamos que se requiere más investigación para definir el tratamiento analgésico y definir las alternativas apropiadas para el dolor neuropático en pacientes de lepra tratados previamente en los países de bajos ingresos.

CONCLUSIONES

El dolor neuropático es un problema olvidado en los enfermos de lepra. Su alta prevalencia no es despreciable y se asocia con una baja calidad de vida. Es importante que aquellos que tratan a pacientes con lepra presten atención a este problema al momento del diagnóstico, durante y, sobre todo, después del tratamiento de los pacientes con lepra, con el fin de mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Global leprosy situation, 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012; 87:317-28.
2. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7: 281-9.
3. Saunderson P, Gebre S, Desta K, Byass P, Lockwood DN. The pattern of leprosy-related neu-

ropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev* 2000; 71: 285–308.

4. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987–1995 III. Neural and other impairments. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998; 66: 170–181.
5. Croft RP, Richardus JH, Nicholls PG, Smith WC. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study) *Lepr Rev* 1999; 70: 140–159.
6. vanBrakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP et al. Early diagnosis of neuropathy in leprosy – comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR Cohort Study). *PLoS Negl Trop Dis*, 2008; 2: e212.
7. Hietaharju A, Croft R, Alam R, Birch P, Mong A, Haanpää M. Chronic neuropathic pain in treated leprosy. *Lancet*. 2000; 356: 1080 – 1
8. Haanpää M, Lockwood DNJ, Hietaharju A. Neuropathic pain in leprosy. *Lepr Rev* 2004; 75: 7–18.
9. Stump PR, Baccarelli R, Marciano LH, et al. Neuropathic pain in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2004; 72: 134–8.
10. Lund C, Koskinen M, Suneetha S et al. Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study from Hyderabad, India. *Lepr Rev*. 2007; 78: 369–80.
11. Saunderson P, Bizuneh E, Leekassa R. Neuropathic pain in people treated for multibacillary leprosy more than ten years previously. *Lepr Rev*. 2008;79:270-6
12. Lasry-Levy E, Hietaharju A, Pai V, Ganapati R, Rice AS, Haanpää M, Lockwood DN. Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: a cross-sectional prevalence study in Mumbai. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5:e981.
13. Chen S, Qu J, Chu T. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in the people affected by leprosy in China. *Lepr Rev*. 2012; 83:195-201.
14. Ramos JM, Alonso-Castañeda B, Eshetu D, Lemma D, Reyes F, Belinchón I, Górgolas M. Prevalence and characteristics of neuropathic pain in leprosy patients treated years ago. *Pathog Glob Health*. 2014; 108:186-90.
15. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004; 108: 248–57.
16. Haroun OM, Hietaharju A, Bizuneh E, et al. Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: a cross-sectional study. *Pain*. 2012; 153:1620-4.

CASO FAMILIAR INTRADOMICILIARIO DE LEPRA TUBERCULOIDE E ÍNDICE LEPMATOSO

María Lorena Re Domínguez¹, Tatiana Moreno¹, Beatriz Di Martino Ortiz², Mirtha Rodríguez Masi³, Oilda Knopfmacher Domínguez⁴, Lourdes Bolla Argüello de Lezcano⁵

¹Residente de dermatología.

²Dermatopatóloga. Profesor asistente de dermatología.

³Profesor adjunto de dermatología.

⁴Profesor titular de dermatología.

⁵Profesor titular de dermatología. Jefe de Cátedra.

⁶Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. ⁷Universidad Nacional de Asunción-Paraguay.

(Recibido el 06/09/2014; Aceptado para su publicación 22/09/2014)

RESUMEN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que tiene especial tropismo por la piel, las membranas mucosas y los nervios periféricos. En general, cuando se manifiesta en los niños menores de quince años refleja la intensidad y la larga exposición a una gran carga bacteriana.¹ En Paraguay, según datos del Programa Nacional de Control de Lepra, en el año 2013 se reportaron 408 casos nuevos, lo que corresponde a una tasa de 6,11 casos por 100.000 habitantes, 394 casos (96,6%) en pacientes mayores de 15 años y 14 casos (3,4%) en pacientes menores de 15 años.²

Presentamos un caso de Lepra familiar, donde el diagnóstico de un hombre con Lepra Lepromatosa condujo a la investigación de sus contactos intra-domiciliarios, en quienes se diagnosticaron casos de Lepra Tuberculoide (en dos de sus tres hijos).

Este reporte demuestra la importancia de la realización de una pesquisa activa entre los contactos de los pacientes, constituyéndose así en una herramienta imprescindible, tanto para el diagnóstico y el tratamiento tempranos, así como para prevenir secuelas y eliminar la enfermedad como problema de salud pública.

PALABRAS CLAVES: Lepra familiar, contactos intradomiciliarios.

SUMMARY

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, which has special tropism for the skin, mucous membranes and peripheral nerves. In general, when it manifests in children under fifteen years old, reflects the intensity and long exposure to a high bacterial load.¹ In Paraguay, according to the National Leprosy Control Programme, in the year 2013, 408 new cases were diagnosed, which corresponds to a rate of 6,11 cases per 100,000, 394 cases (96,6%) in patients older than 15 years old were reported, and 14 cases (3,4%) in patients younger than 15 years old.²

We present a case of family Leprosy, where the diagnosis of a man with Lepromatous Leprosy, led to the investigation of their household contacts, in which cases of Tuberculoid Leprosy were diagnosed in two of their three children.

This report demonstrates the importance of conducting an active investigation between patient contacts, thus becoming an indispensable tool for both, the early diagnosis and treatment, as well as to prevent damage and eliminate the disease as a public health problem.

KEYWORDS: Family Leprosy, household contacts

Correspondencia: Prof. Dra. Beatriz Di Martino Ortiz. Perú 1019 casi Artigas. CP: 1412. Asunción-Paraguay. Tel: 595 21 328 5600. E-mail: beatrizdimartino@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La lepra es una infección granulomatosa crónica causada por el bacilo intracelular obligado *Mycobacterium leprae*. Es entre 5 y 10 veces más frecuente entre los contactos de enfermos multibacilares e intradomiciliarios.¹ Afecta principalmente a la piel y nervios periféricos. Es endémica en muchas regiones del mundo, y en Paraguay sigue siendo un problema de salud pública. En el año 2013, en Paraguay se reportó una tasa de prevalencia de 0,76 casos por 10.000 habitantes.²

La identificación temprana de casos es uno de los objetivos de los programas de control de la Lepra.³ La vigilancia de los contactos es una estrategia valiosa para controlar la Lepra. La campaña de eliminación de la lepra, patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha logrado reducir la tasa de prevalencia de la enfermedad a menos de un caso por cada 10.000 habitantes en todo el mundo, pero el número de casos nuevos en los países endémicos se ha mantenido estable o ha aumentado.⁴

La alta concentración de nuevos casos entre los contactos familiares de enfermos de lepra se ha demostrado en numerosos estudios internacionales.⁴

En cuanto a la Lepra Infantil, es considerada excepcional antes del año de vida, y rara antes de los 3 años. La OMS considera Lepra Infantil a aquellos "casos de Lepra en menores de 14 años". La mayoría de los niños tienen lesiones en áreas expuestas tales como el tronco y las extremidades. En los tratados de Leprología, las formas clínicas de Lepra en la infancia se presentan según el siguiente orden de frecuencia:⁵

- Tuberculoide: Pápulo-liquenoide, entre 3 y 4 años.
- Nodular infantil: Entre 3 y 4 años.
- Indeterminada: Después de los 3 años.
- Lepromatosa: Después de los 5 años.
- Borderline: Rara.

CASOS CLÍNICOS

Caso índice (Padre): Varón, 38 años de edad, chófer, procedente de medio urbano del Paraguay, con sensación febril y dolor de piel de seis meses de evolución, con posterior aparición de manchas eritematosas y lesiones sobre elevadas en todo el cuerpo. Se medica con antibióticos, sin mejoría. Niega patologías de base. Al examen físico se observan múltiples placas eritematovioláceas de 1 a 2 cm de diámetro, bordes regulares, límites difusos, distribuidas simétricamente en tórax y extremidades y nódulos de 1 a 2 cm eritematovioláceos en muslos. Sensibilidad táctil y térmica conservadas (Fig. 1). Histopatología: Infiltrado dérmico de histiocitos espumosos de disposición peri vascular, neural y anexial, coloración de Ziehl Neelsen positiva para BAAR (bacilos fragmentados) (Fig. 2). Baciloscopia positiva para BAAR. Diagnóstico Final: Eritema Nodoso reaccional. Tratamiento y Evolución: esquema multibacilar según OMS y prednisona a 0,5mg/Kg/día que se mantuvo por 2 semanas, luego se realizó descenso gradual.

Contacto 1 (Hija): Preescolar, sexo femenino, 3 años, procedente de medio urbano del Paraguay, sin patologías de base conocida con lesiones sobre elevadas de 3 meses de evolución, violáceas, en muslo y pierna izquierda en número de 3, dolorosas en forma ocasional, sin otros síntomas. Al examen físico, pápula de 8 mm de diámetro, y dos placas de 1 cm, eritematovioláceas, bordes regulares y límites netos, distribuidas asimétricamente en brazo derecho, muslo y pierna izquierda, respectivamente (Fig. 3). Histopatología: Infiltrado dérmico granulomatoso tuberculoide peri vascular, peri neural y anexial, con compresión epidérmica, coloración de Ziehl Neelsen negativa para BAAR (Fig. 4). Baciloscopía Negativa. Diagnóstico final: Lepra Tuberculoide. Tratamiento: esquema paucibacilar de la OMS.

Contacto 2 (Hijo): Adolescente, varón, 14 años, sin patologías de base conocida, estudiante, procedente de medio urbano del Paraguay, con lesión sobre elevada violácea en hueso poplíteo, de 4 meses de evolución sin sintomatología acompañante. Al examen físico, placa única de 1,5 cm de diámetro, de bordes regulares y límites netos, coloración violácea, que asienta en fosa poplíteica derecha. Sensibilidad térmica y táctil abolidas (Fig. 5). Histopatología: Infiltrado dérmico granulomatoso tuberculoide peri vascular, peri neural y anexial, con compresión epidérmica, coloración de Ziehl Neelsen negativa para BAAR (Fig. 6). Baciloscopía Negativa. Diagnóstico final: Lepra Tuberculoide. Tratamiento: esquema paucibacilar de la OMS.

DISCUSIÓN

La transmisión de la Lepra se produce de persona a persona, y con mayor frecuencia a partir de las formas lepromatosas y borderline lepromatosa.

Las vías de eliminación del microorganismo son principalmente la aérea superior y áreas lesionadas de la piel.

El bacilo es muy contagioso, pero presenta baja patogenicidad y virulencia, por lo que los diferentes individuos expuestos al mismo caso índice pueden desarrollar diferentes formas clínicas de la enfermedad e incluso no desarrollarla.

La respuesta innata del huésped es la que determina la manifestación clínica de la enfermedad. El mayor riesgo de contagio está asociado a la convivencia intradomiciliaria con un paciente portador de una forma multibacilar sin tratamiento³, tal y como lo evidencia nuestro caso, donde el caso índice era portador de LL.

El riesgo de contagio es mayor entre los familiares, incluso cuando no están en estrecho contacto, debido a influencias genéticas.

La enfermedad es, principalmente, transmitida a los niños a través de los contactos cercanos de la familia. Barbieri *et al.*, demuestran que el grupo de edad más afectado en niños es entre 10 y 15 años⁶, mientras que Moet *et al.*, en su serie, observaron que los contactos de entre 5 y 9 años de edad y los mayores de 30 años de edad, tenían mayor riesgo de adquirir la enfermedad. El contacto 2 de nuestro caso (varón de 14 años de edad), cae en una franja etaria considerada por algunos como de mayor susceptibilidad al contagio.

Todas las personas que viven en el mismo domicilio que el caso índice y que comparten la

misma cocina se consideran como contactos en el hogar.

Para el Ministerio de Salud Pública de Brasil el contacto intradomiciliario es cualquier persona que reside o residía con el paciente enfermo de Lepra en los últimos cinco años.⁵

El porcentaje de hallazgos de casos familiares varía según las distintas series. Así por ejemplo, Thakkar *et al.* en la India, reportan 8,3% de pacientes con historia definida de contacto en la familia,⁷ mientras que Corrêa *et al.*, en Maranhão, Brasil, reportan en el 44,7% de los pacientes algún caso de lepra familiar; y la mayoría de estos casos (63,1%) se daba en familiares de primer grado (padre, madre, hermanos).⁸ En Paraguay, según Martínez G. *et al.*, el 12% de los pacientes de su serie presentaban antecedentes familiares.⁹ Respecto a la búsqueda activa entre los contactos de los pacientes, Bazan-Furini R. *et al.*, encontraron que el 3,3% de los contactos intradomiciliarios también presentaban diagnóstico de Lepra.¹⁰

El contacto y el primer grado de parentesco se asocian de forma independiente con una mayor probabilidad de contraer la enfermedad. Los contactos intradomiciliarios tienen 2,4 veces mayor riesgo de contraer la enfermedad que los contactos peridomiciliarios; así mismo el riesgo es 2,05 veces mayor entre los consanguíneos de primer grado que en otros tipos de parentesco.¹¹

El riesgo de transmisión de la lepra conyugal (de un cónyuge al otro) se ha estimado entre 1-10% y se cree que ocurre en el 3-5% de los esposos expuestos a la enfermedad lepromatosa no tratada en la pareja. Aunque es poco frecuente, se produce la lepra conyugal y en mayor proporción en poblaciones con endogamia familiar tradicional y con consanguinidad, lo que refuerza la teoría de la susceptibilidad genética de contraerla.¹²

Según las distintas series, la tasa de transmisión de la Lepra de un padre infectado a un niño es de entre el 3% y el 6,8%, siendo mayor si la madre es el caso índice, lo que posiblemente indica un contacto más directo de un niño con la madre en una situación familiar.¹²

El riesgo de transmisión a los niños en contacto con familiar afectado de Lepra también aumenta con el tiempo de exposición, como se evidencia en un estudio por el mayor porcentaje de hallazgos conforme más avanzado es el grupo etario (2% en menores de 5 años, 12% de 5 a 9 años, y 36,8% entre los 10 y los 13 años de edad).¹² Esta observación ilustra la necesidad de una observación prolongada de los niños expuestos, ya que puede tardar décadas en desarrollarse la enfermedad clínica.

En Paraguay, en la serie de Agüero F. *et al.*, en el Hospital de Clínicas de Asunción Paraguay, durante 3 años de estudios, la Lepra Infantil se presentó en el 2,5% de los casos,¹ mientras que en otro estudio clínico y epidemiológico sobre Lepra Infantil, en dos servicios de dermatología del Paraguay, realizado durante el período de 2005 a 2011, por Martínez G. *et al.*, la Lepra Infantil constituyó el 2,2% de los casos, siendo la franja etaria más afectada la de escolares de 6 a 12 años de edad, habiendo antecedente de contacto intradomiciliario en el 44% de los casos infantiles de Lepra.¹³

El Glicolípido fenólico-1 (PGL-1), es un antígeno específico de *M. leprae* que induce la formación de anticuerpos de la clase IgG e IgM. Este antígeno PGL-1 se encuentra en altas concen-

traciones en el suero y tejidos de los pacientes multibacilares no tratados y está implicado en la fuerte respuesta humoral observada en los pacientes con la forma lepromatosa de la enfermedad. Se le considera un marcador de actividad correspondiente de Lepra.¹⁰ Limeira *et al.*, demuestran que la detección de anticuerpos de tipo IgM contra el antígeno PGL-1 se puede utilizar como una herramienta para determinar la carga bacilar en contactos intradomicilia-rios asintomáticos y para detectar cambios inmunes relacionados con la profilaxis mediante la vacunación no específica con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Además, la positividad del anticuerpo anti-PGL-1 se ha asociado con la transmisión pasiva, que es un indicador de la prevalencia de la enfermedad.¹⁴

Respecto a la quimioprofilaxis, se ha demostrado que con una sola dosis de rifampicina administrada dentro de los dos primeros meses del diagnóstico del caso índice, es una forma efectiva de reducir la incidencia de lepra en los contactos familiares.¹⁵

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, en nuestros casos en estudio, se corrobora el mayor riesgo de contraer la enfermedad por parte de los contactos afectados, pues eran niños, en relación de consanguineidad de primer grado con el caso índice (padre e hijos), en relación de convivencia intradomiciliaria, mientras que la esposa del caso índice no presentaba lesiones compatibles con Hansen, lo que también refuerza la teoría de la susceptibilidad genética del contagio en la relación padres a hijos.

CONCLUSIONES

Cada lesión hipocrómica en niños que viven en una zona endémica debe plantear la sospecha de Lepra, y más aún si existe antecedente familiar de la enfermedad.

Atendiendo al mayor riesgo de contagio en casos intradomiciliarios, de consanguinidad, y de larga convivencia con multibacilares de reciente diagnóstico, resulta imperiosa la observación sistemática y periódica de los contactos, dado el largo período de latencia de la enfermedad.

Se pretende implementar la detección de anticuerpos de tipo IgM contra el antígeno PGL-1 como una herramienta para determinar la carga bacilar en contactos intradomiciliarios asintomáticos y de esa manera realizar diagnósticos precoces. No obstante, la observación clínica del paciente y la anatomía patológica en casos dudosos son aún el estándar de oro en la lucha contra esta enfermedad.

El enfoque actual que se utiliza para prevenir la transmisión es la administración temprana de la poliquimioterapia, ya que la profilaxis contra la Lepra sigue siendo objeto de debate y ninguna vacuna específica contra *M. leprae* está disponible.



Fig. 1: Múltiples placas eritematovioláceas de 1 a 2 cm de diámetro, bordes regulares, límites difusos, distribuidas simétricamente en tórax y extremidades. Nódulos de 1 a 2 cm eritematovioláceos en muslos.

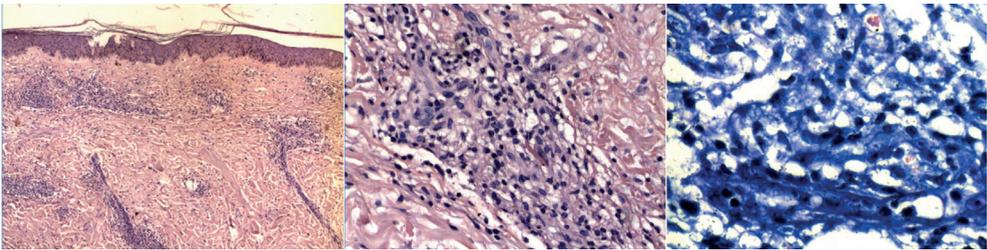


Fig. 2: En la tinción con H&E Infiltrado dérmico de histiocitos espumosos de disposición peri vascular, neural y anexial. Coloración de Ziehl Neelsen positiva para BAAR.



Fig. 3: Pápula de 8mm de diámetro y placa de 1 cm, eritematovioláceas, bordes regulares y límites netos, en brazo derecho y pierna izquierda respectivamente.

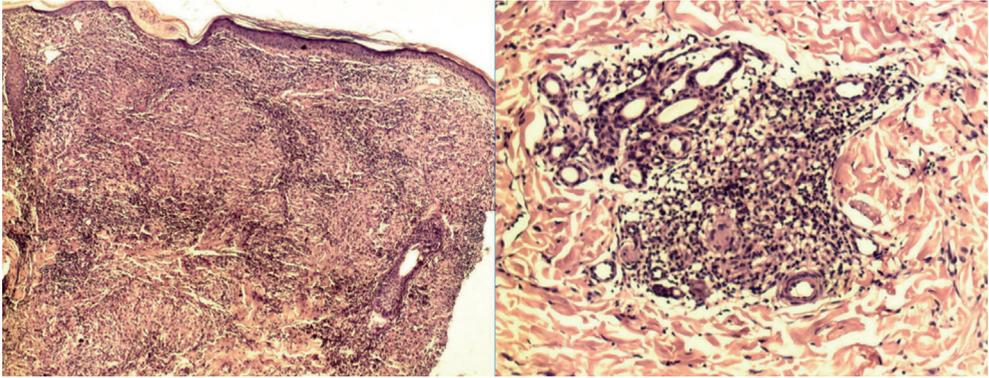


Fig. 4: Tinción con H&E Infiltrado dérmico granulomatoso tuberculoide peri vascular, peri neural y anexial, con compresión epidérmica.



Fig. 5: Placa única de 1,5 cm de diámetro, de bordes regulares y límites netos, coloración violácea, que sienta en fosa poplítea derecha.

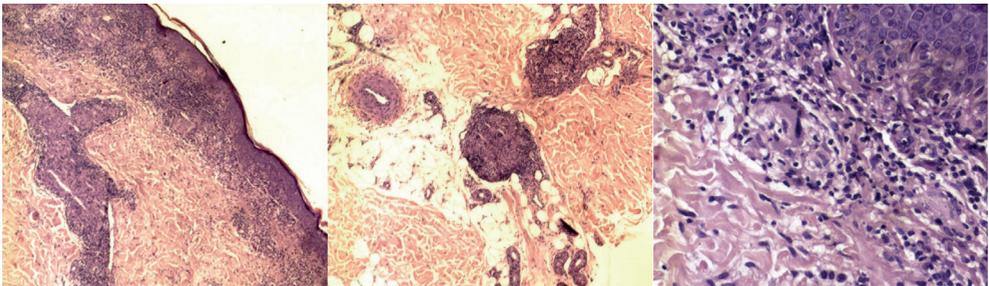


Fig. 6: Tinción con H&E, Infiltrado dérmico granulomatoso tuberculoide peri vascular, peri neural y anexial, con compresión epidérmica.

REFERENCIAS

1. Agüero F, Di Martino B, Cardozo L, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Caracterización epidemiológica de casos nuevos de lepra en el servicio de dermatología del Hospital de Clínicas de Asunción, Paraguay. 3 años de estudio. *Fontilles, Rev Leprol.* 2009; 27(3):217-224.
2. Alvarenga de Morra M. Programa Nacional de Control de Lepra. Paraguay. Año 2013. Disponible en: http://www.vigisalud.gov.py/index.php?option=com_content&view=category&id=13&Itemid=101
3. Silva VPM, Fonseca HHR, et al. Indeterminate Leprosy and lepromatous index case: Four cases in the same family. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6 Suppl 1):S105-8.
4. Euzenir Nunes Sarno et al. Leprosy contact surveillance. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 2012; 107(8): 1054-1059.
5. Paredes S., Recarte M., et al. Lepra infantil. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2002; 5:348-351.
6. Barbieri CLA, Marques HHS. Hanseníase em crianças e adolescentes: revisão bibliográfica e situação atual no Brasil. *Pediatria (São Paulo).* 2009; 31:281-90.
7. Thakkar S., Patel S. Clinical profile of leprosy patients: a prospective study. *Indian J Dermatol.* 2014; 59(2):158-62. doi: 10.4103/0019-5154.127676.
8. Corrêa RGCF et al - Leprosy patients in the State of Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2012; 45(1):89-94.
9. Martínez G, Di Martino B, Bolla L. Características clínico epidemiológicas de la lepra en la cátedra de dermatología del hospital de Clínicas – Paraguay. Período 2003 – 2013. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2013; 29(3): 181-189.
10. Bazan-Furini R., et al. Early detection of leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 2011; 106(5): 536-540.
11. Durães S., Guedes L., et al. Epidemiologic study of 107 cases of families with leprosy in Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(3):339-45.
12. Joyce M. Conjugal leprosy transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2012; 107(Suppl. I).
13. Martinez G, Guglielmone C, Di Martino B, Bolla L, Aldama A, Mendoza G. Lepra infantil: estudio clínico y epidemiológico en dos servicios de dermatología del Paraguay. Período 2005-2011. *Fontilles, Rev Leprol* 2012; 28(4):293-301.
14. Limeira OM, Gomes CM, et al. Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with Bacillus Calmette-Guérin. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2013; 55(3): 173-7.
15. Giuseppe Mastrangelo et al. Risk factors for leprosy reactions. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 2011; 106(1): 92-96.

PATRONES DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA EN MUESTRAS DE *MYCOBACTERIUM LEPRAE* DE PACIENTES DE LEPROSA CON RECIDIVAS EN LOS HOSPITALES DE THE LEPROSY MISSION (TLM) DE INDIA

Mallika Lavania*, Rupendra S. Jadhav**, Vedithi Sundeep Chaitanya*, Ravindra Turankar*,
Abraham Selvasekhar***, Loretta Das****, Famkima Darlong*****, Ujjwal K. Hambroom*****,
Sandip Kumar***** y Utpal Sengupta*

*Stanley Browne Research Laboratory, The Leprosy Mission Community Hospital, Nand Nagri, New Delhi, India – 110093

**Department of Microbiology, Government Institute of Science, 15, Madame Cama Road, Mumbai, India – 400032

***TLM Community Hospital Nand Nagari, Shahdara, Delhi – 11009, India

****The Leprosy Mission Hospital, Naini, Uttar Pradesh, India

*****The Leprosy Mission Home & Hospital, Purulia, West Bengal – 723 101, India

*****TLM Kothara Community Hospital Khotara, Maharashtra-444 805, India

*****The Leprosy Mission Bethesda Hospital, Champa, Chattisgarh-495 671, India

(Este trabajo es una reproducción de *Lepr Rev* 2014; 85(3): 177-185)

RESUMEN

La implementación de la multiterapia (MDT) en los programas de control de la lepra ha reducido la prevalencia global de la enfermedad durante las dos últimas décadas. Después de muchos años de administrar la MDT hay que evaluar si pueden haber casos de resistencia del *Mycobacterium leprae* frente a la multiterapia. Esto constituye una gran preocupación, especialmente durante la actual fase de eliminación de la lepra. En este trabajo se obtuvieron frotis cutáneos de 140 casos de lepra con recidivas de distintos hospitales de The Leprosy Mission en la India. El DNA extraído de 111 (79%) de estas muestras se analizó para el análisis de genes asociados a la resistencia por *M. leprae*. Más del 90% de los pacientes recidivaron como multibacilares (MB). En nuestro estudio, cuatro de las muestras de DNA (3-6%) revelaron mutaciones asociadas con resistencia a la rifampicina. También se detectó que las mutaciones asociadas con la resistencia a la dapsona u ofloxacino se detectaron en 9 (8-1%) de las muestras; dos muestras presentaban resistencia a ambos. Se requiere más vigilancia e intervenciones adecuadas para asegurar la eficacia futura de la quimioterapia en la lepra.

SUMMARY

Implementation of multidrug therapy (MDT) in leprosy control programmes has significantly reduced the global prevalence of the disease in the last two decades. After many years of use of MDT, it is expected that drug resistance in *Mycobacterium leprae* may emerge. This is a major concern, especially during the stage of elimination. In the present study, slit-skin smears were collected from 140 leprosy relapse cases from different Leprosy Mission hospitals across India. DNA extracted from 111 (79%) of these samples was analysed for the genes associated with drug resistance in *M. leprae*. More than 90% of the patients relapsed as multibacillary (MB) cases. In our study, four (3-6%) of the DNA samples analysed showed mutations associated with rifampicin resistance. We also observed that mutations associated with resistance to dapsone and ofloxacin were observed in 9 (8-1%) of the DNA samples each; two samples had both dapsone and ofloxacin resistance. Further surveillance and appropriate interventions are needed to ensure the continued success of chemotherapy for leprosy.

Correspondencia a: Mallika Lavania, Research Scientist, Stanley Browne Laboratory, The Leprosy Mission Community Hospital, Nand Nagari, Shahdara, Delhi-110093, India (e-mail: mallikalavania@gmail.com or mallika.lavania@tlimindia.org)

INTRODUCCIÓN

Con la introducción de la multiterapia farmacológica (MDT) a partir de 1982, la prevalencia de la lepra ha disminuido significativamente, pero continuamente hoy día aparecen nuevos casos.¹ La MDT todavía es un tratamiento efectivo con un papel importante en la eliminación y eventual erradicación de la lepra. La detección de nuevos casos indica que la transmisión continúa, así que existe la necesidad de tomar nuevas medidas para mejorar el control de la enfermedad. Las cifras registradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) revelan un incremento global marginal tanto en la prevalencia como en la detección de nuevos casos comparado con años anteriores, especialmente en el Sudeste Asiático. Aunque la India consiguió índices de eliminación (menos 1 caso /10,000 población) en Diciembre 2005, el número de nuevos casos reportados a la OMS en 2005 fue de 134,752, que constituye el 58% del total de casos en el mundo. Esta detección constante de nuevos casos revela la existencia de transmisión activa en el país.

Las recidivas en los casos multibacilares podrían ser una nueva fuente de transmisión. En una región endémica, las recidivas pueden ocurrir tanto por fracaso terapéutico, por pautas y dosis y/o duración del tratamiento insuficientes, a la falta adherencia al tratamiento o por una reinfección. Además, como el diagnóstico diferencial entre recidiva y reinfección es complicado en el campo, estos casos no quedan registrados y como consecuencia continúa la transmisión de la enfermedad. Se reportaron un total de 3,427 recidivas en 105 países en 2012.² A nivel global, se detecta un incremento de recidivas en varios países. Solamente la India ha reportado 697 entre el total de 962 casos del Sudeste Asiático en 2012. The Leprosy Mission India (TLM) dispone de 14 hospitales en las regiones endémicas de la India, comprometidos con el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes de lepra. A través de la red de vigilancia entre estos 14 hospitales se detectaron 82 recidivas en 2012 comparado con 54 casos en 2011 (Informe anual de TLM, India). Por tanto, el incremento en la aparición de recidivas en el país y en el informe mundial constituye una gran preocupación que podría ser la primera señal de una potencial emergencia de la resistencia del *M. leprae* a la MDT. En este punto de la fase de eliminación es de máxima prioridad realizar un estudio sobre las recidivas para detectar la existencia resistencia a fármacos de primera línea como la dapsona y la rifampicina. Además, hay que evaluar el uso futuro de un antibiótico de segunda línea como el ofloxacino para casos rifampicina resistentes por el uso indiscriminado de las fluoroquinolonas para otros tipos de infecciones que se hace en la India. Toda la información sobre la resistencia al ofloxacino será muy importante. Este estudio tiene como objetivo examinar los patrones de resistencia de los casos recidivados que acuden a los hospitales TLM en India, mediante técnicas genéticas y de biología molecular.

Para contener esta amenaza de transmisión de *M. leprae* resistente, la OMS ha establecido una red global de vigilancia en lepra y desarrollado unas directrices sencillas para apoyar la vigilancia. En este trabajo se analizan muestras de *M. leprae* resistentes detectadas en casos de lepra con recidivas de pacientes asistidos por los hospitales TLM en India.

MATERIAL Y MÉTODOS

CONSENTIMIENTO ÉTICO

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Institucional. Se obtuvo consentimiento informado y escrito de todos los pacientes del estudio.

INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES Y DEFINICIONES/CRITERIOS USADOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE RECIDIVAS

Se define una recidiva como la reaparición de la enfermedad durante cualquier momento después de haber completado el tratamiento MDT recomendado por la OMS. La recidiva se diagnostica por la aparición de nuevas lesiones cutáneas y/o incremento del índice bacteriológico (IB) en dos o más unidades en cualquier punto analizado.

OBTENCIÓN DE FROTIS CUTÁNEOS

Se ha incluido en el estudio un total de 140 frotis cutáneos (SSS) de pacientes de lepra con recidivas entre 2009-2013. Los frotis se obtuvieron en alcohol de 70% y eran de pacientes de lepra que fueron atendidos en los Departamentos Ambulatorios de los Hospitales Leprosy Mission. Los casos se diagnosticaron y clasificaron mediante los criterios clínicos estándar y las directrices OMS.³

EXTRACCIÓN DEL DNA

El DNA *M. leprae* se extrajo del material SSS después de 16 horas de lisis con 100 µl del tampón lisis (1M Tris EDTA +0.05% Tween 20 + 10 mg/ml Proteinasa K) a 60 °C. La reacción finalizó a 97 °C durante 15 minutos. Este lisado se utilizó para la PCR.⁴

DETECCIÓN DE MUTACIONES MEDIANTE PCR CON DIANAS rpoB, folP Y gyrA

La amplificación de genes mediante PCR se llevó a cabo con primers de acuerdo con las directrices de la OMS "Vigilancia Global de la Fármaco Resistencia en Lepra 2008" para la detección de mutaciones en los genes rpoB, gyrA y folP del genoma *M. leprae*.³

La mezcla PCR contenía 12.5 µl de Hot Start Taq polimerasa PCR master mix (2X) (Qiagen), 1.25 µl del forward primer y el reverse primer a concentración final de 0.5 µM, y 5 µl de DNA molde de la muestra procesada. El volumen final de la mezcla de reacción fue de 25 µl con agua libre de nucleasas. Las secuencias de los primers utilizados son las siguientes; primer folP primers-folPF CTTGATCCTGACGATGCTGT; folPR CCACCAGACACATCGTTGAC, rpoB primers rpoBF GT-CGAGGCGATCAGCCGCA; rpoBR CGACAA TGAACCGATCAGAC y para el primer gyrA primers gyrAF ATGGTCTCAAACCGGTACATC; gyrAR

TACCCGGCGAACCGAAATTG. Se aplicaron 40 ciclos a la reacción a 94 °C 1 min. 60 °C 1 min. y 70 °C durante 1 min. que fue precedido por la desnaturalización inicial a 95 °C durante 15 min. y finalizada por extensión final a 72 °C durante 10 min.

Cada grupo de reacciones contenía un control positivo y negativo. Después de la detección del amplificado PCR en un gel al 2% de Agarosa grado Biología Molecular SIGMA, USA, los amplificados fueron escindidos del gel y purificados mediante el Kit de extracción Qiagen Gel y enviados a secuenciación comercial (An Xplorigen Technologies Pvt Limited, Delhi, India). Los datos sobre la secuenciación se analizaron con MEGA 5.1.

RESULTADOS

CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Ciento cuarenta pacientes participaron en el estudio. En la Tabla 1 se resumen sus características demográficas, incluyendo edad, género y tipos de lepra. Todos fueron declarados curados al completar el tratamiento con MDT y confirmados como recidivas basados en las características clínicas y bacteriológicas mencionadas anteriormente para definir una recidiva.

El 94% de las recidivas fueron clasificadas como MB, y las restantes como PB. El IB de los MB variaba entre 1+ a 6+. El tiempo de recidiva variaba entre 1-36 años. El 79% eran varones y el 21% mujeres; la edad en el momento de la recidiva variaba entre los 17 y los 79 años (Tabla 1).

CASOS DE RECIDIVAS RELACIONADAS CON UN IB POSITIVO

La mayoría de recidivas fueron frotis positivos. Muchas de las recidivas evolucionaron con un elevado IB, con más de 3+ IB (Figura 1).

En el momento de la recidiva, el 78% de los pacientes presentaba nuevas lesiones cutáneas, mientras otros presentaban reacciones de Tipo 1 o Tipo 2.

DETECCIÓN DE MUTACIONES EN LA REGIÓN DETERMINANTE DE RESISTENCIA (DRDR)

La detección de mutaciones en la región DRDR de los genes asociados a resistencia se llevó a cabo con PCR seguido de secuenciación.

Se obtuvieron secuencias de un total de 111 muestras (79%). De las restantes 29 muestras no se pudo obtener suficiente DNA. De entre las 111 muestras secuenciadas, 4 (3.6%) presentaron mutaciones en el gen *rpoB* y 9 (8.1%) en cada uno de los genes *folP* y *gyrA*. Las mutaciones eran sustituciones de aminoácidos en el codón 53: ACC – AGA (Thr-Arg), 55: CCC – CTC (Pro-Leu); 55: CCC –

CGC (Pro-Arg) en *folP*, mutaciones en el codón 433: ACC – ATC (Thr – Ile), 439: TTC – CTC (Phe – Leu), 441: GAT – TAT (Asp – Tyr) y 442: CAA – CAC (Gln – His) en *rpoB* y 91: GCA – ACA (Ala – Thr); 91: GCA – GTA (Ala- Val)^{5,12} and 92: TCG – GCG (Ser – Ala) en *gyrA* se asociaron a resistencias a la dapsona, rifampicina y ofloxacino, respectivamente (Tabla 2^a y 2b, Figura 2). Se identificaron dos pacientes con resistencia a dos fármacos (dapsona y ofloxacino).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes de lepra con recidivas.

S. no.	Variable N = 140	Número de pacientes	%
1.	Sexo		
	Varón	111	79%
	Hembra	29	21%
2.	Tipo de Lepra		
	MB	132	94%
	PB	8	6%
3.	Tratamiento		
	MDT durante 12 meses	61	44%
	MDT durante 24 meses	39	28%
	MDT durante 36 meses	18	13%
	MDT durante >36 meses	6	4%
	Irregular	5	4%
	MDT+monoterapia DDS	2	1%
	Monoterapia DDS	9	6%

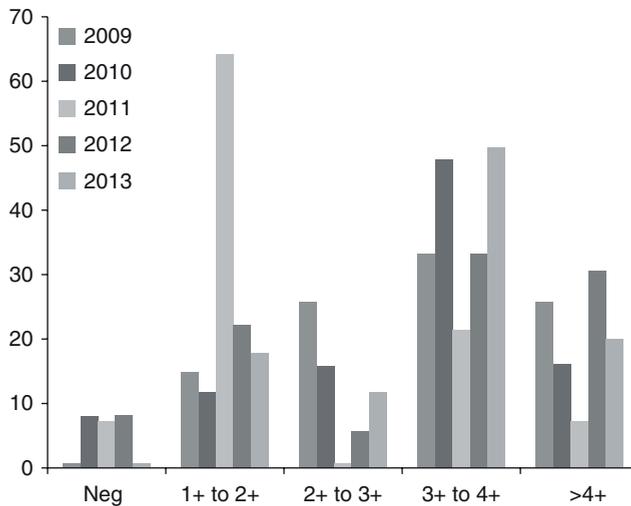


Figura 1. Porcentaje de recidivas con el IB positivo en total de recidivas en los Hospitales TLM desde 2009 a 2013.

DISCUSIÓN

Es conocido que el tratamiento inadecuado y con monoterapia influye significativamente en el desarrollo de resistencias a los tratamientos farmacológicos. Se han diagnosticado nuevos casos de lepra con *M. leprae* resistente en países con una elevada prevalencia de la enfermedad.⁵ Cepas de *M. leprae* resistentes a cualquiera de los fármacos administrados en la MDT, excepto clofazimina, también se reportaron en 1964, 1976 y 1997.⁶⁻⁸

Aunque la MDT ha sido muy efectiva en la reducción de la prevalencia de la enfermedad, la incidencia anual de nuevos casos todavía no ha disminuido en la mayoría de países endémicos. La MDT ha conseguido reducir significativamente la carga bacteriana viable en los pacientes MB con una carga IB que va desde 1+ a 6+ en un período relativamente corto. Sin embargo, la posología en dosis fija de MDT se administra durante 1 año a los casos MB sin considerar su estatus IB y se le da el alta del tratamiento (RFT). Se sabe que la rifampicina, el fármaco más bactericida en la MDT, consigue inactivar >99% del *M. leprae* en los pacientes de lepra muy bacilíferos⁹ y por tanto, después de la RFT algunos bacilos pueden permanecer viables en dichos pacientes. La mayoría de esos pacientes son del tipo lepromatoso, sin capacidad de formar una respuesta inmunitaria mediada por células y puede que queden bacilos viables que causen una recidiva. En estos casos, cuando la eficacia del tratamiento es insuficiente, puede tener consecuencias serias sobre la comunidad y, consecuentemente, afectar al Programa Nacional de Erradicación de la Lepra. La MDT se diseñó para prevenir la emergencia y disminución de cepas resistentes. Sin embargo, se detectó una cepa resistente tanto a dapsona como a rifampicina en 1993,¹⁰ y actualmente no hay más trabajos indicando la presencia de cepas *M. leprae* resistentes a la MDT.^{5,8,11,12} Por tanto, la detección rápida y el control de cepas resistentes es esencial en países que se acercan a los niveles de eliminación de la lepra, como la India. El principal objetivo del estudio era detectar resistencias frente a cepas *M. leprae* de pacientes en hospitales TLM. Después de implementarse el programa para la Vigilancia de la Fármaco Resistencia de la OMS, muchos países empezaron a registrar casos de recidivas en lepra. En los últimos 5 años nuestra organización registró aproximadamente 400 recidivas (datos no publicados).

Tabla 2a. Porcentaje de casos de lepra con mutaciones que confieren fármaco resistencia entre las casos con recidivas.

Fármaco resistencia asociada a los genes	<i>rpoB</i>	<i>folP</i>	<i>gyrA</i>
Casos de lepra con mutaciones en DRDR	4/111 (3.6%)	9/111 (8.1%)	9/111 (8.1%)

Como *M. leprae* no puede ser cultivado *in vitro*, no es posible evaluar los índices de resistencia de muchos casos en los países endémicos. Además, el análisis de resistencias mediante la inoculación en almohadilla plantar no es un procedimiento coste/efectivo. Por tanto, la biología molecular proporciona un poderoso instrumento para la rápida detección de *M. leprae* resistente, facilitando importante información sobre la eficacia de la quimioterapia. En nuestro estudio detectamos mutaciones en los codones 433: ACC – ATC (Thr – Ile), 13 439:TTC – CTC (Phe – Leu) (reportados por primera vez en este trabajo), 441: GAT – TAT (Asp – Tyr), 14 y 442: CAA – CAC (Gln – His) (reportado por primera vez en este trabajo) en *rpoB*, en el codón 53: ACC – AGA (Thr-Arg) y 55:

CCC – CGC (Pro-Arg); 15 55: CCC – CTC (Pro-Leu) 5, 14 en *folP* y en los codones 91: GCA – ACA (Ala – Thr); 91: GCA – GTA (Ala- Val) 5, 12 y 92: TCG – GCG (Ser – Ala) (reportado por primera vez en este estudio) en *gyrA* mediante PCR y secuenciación DNA.

La mayoría de mutaciones registradas en este trabajo han sido reportadas en estudios de otros países,^{5,11,12,14,16,17} mientras que algunas nuevas mutaciones se observan por primera vez en el codón 439: TTC – CTC (Phe – Leu), 442:CAA – CAC (Gln – His) en *rpoB* causando un cambio en los aminoácidos y la mutación en el 92: TCG – GCG(Ser – Ala) y 91:GCA – ACA(Ala – Thr) en *gyrA*.

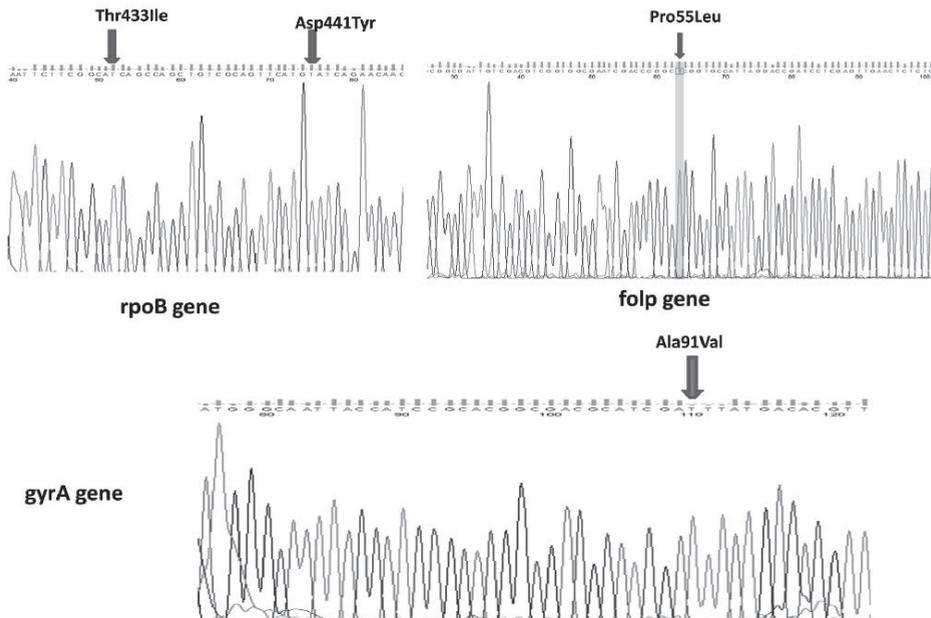


Figura 2. La Región Determinante de Resistencia (DRDR) confiere resistencia a la rifampicina, dapsona y fluoroquinolonas.

Tabla 2b. Resumen de los casos con recidivas fármaco resistentes.

Caso no.	Sexo	Edad (años)	Tipo de lepra	IB al recidivar	Tratamiento (Duración de MDT en años)	Tiempo de recidiva en años después de RFT	Resultado de la secuenciación DNA	<i>rpoB</i>	<i>folP</i>	<i>gyrA</i>
SH039	H	30	LL	4+	MBMDT (1 año)	5		433; ACC – ATC (Thr – Ile) 441; GAT – TAT (Asp – Tyr) 442; CAA – CAC (Gln – His)	Sin mutación	Sin mutación
SH056	V	20	LL	2.6+	MBMDT (2 años)	4		439; TTC – CTC (Phe – Leu) 433; ACC – ATC (Thr – Ile); 441; GAT – TAT (Asp – Tyr)	Sin mutación	Sin mutación
KH014	V	40	BL	4+	MBMDT (1 año)	NA			Sin mutación	Sin mutación
RNR018	V	45	BL	4+	MBMDT (3 años)	12			Sin mutación	Sin mutación
KO006	H	30	BL	5+	MBMDT (2 años)	5			55; CCC – CTC (Pro – Leu)	Sin mutación
NI016	H	38	LL	1+	MBMDT (1 año)	9			55; CCC – CTC (Pro – Leu)	Sin mutación
PU004	V	50	LL	5+	MBMDT (3 años)	11			55; CCC – CTC (Pro – Leu)	Sin mutación
PU010	V	55	BL	3+	DDS	36			55; CCC – CTC (Pro – Leu)	Sin mutación 92; TCG – GCG (Ser – Ala)

SH025	V	34	LL	4+	MBMDT (3 años)	21	Sin mutación	55; CCC – CGC (Pro-Arg)	Sin mutación
SH042	V	30	BL	2+	NA	NA	Sin mutación	55; CCC – CTC (Pro-Leu)	Sin mutación
NI034	V	21	BL	4+	MBMDT (2 años)	En tratamiento con otros fármacos	Sin mutación	55; CCC – CTC (Pro-Leu)	92; TCG – GCG Ser92Ala
NI003	V	46	BL	3+	MBMDT (2 años)	17	Sin mutación	Sin mutación	91; GCA – ACA (Ala – Thr) 92; TCG – GCG (Ser – Ala)
NI017	V	44	LL	4+	MBMDT (1 año)	18	Sin mutación	Sin mutación	91; GCA – GTA (Ala – Val)
NI022	V	37	BL	4+	MBMDT (1 año)	5	Sin mutación	Sin mutación	91; GCA – ACA (Ala – Thr)
SH027	V	41	LL	4+	MBMDT (3 años)	17	Sin mutación	Sin mutación	92; TCG – GCG (Ser – Ala)
SH037	V	27	LL	4+	MDT irregular	2	Sin mutación	Sin mutación	92; TCG – GCG (Ser – Ala)
SH046	V	45	LL	3.6+	MBMDT (2 años)	En tratamiento	Sin mutación	Sin mutación	92; TCG – GCG (Ser – Ala)
NI032	V	50	BL	4+	MBMDT (2 años)	16	Sin mutación	Sin mutación	91; GCA – ACA (Ala – Thr)
KO004	V	63	BL	4.3+	MBMDT	NA	Sin mutación	53; ACC – AGA (Thr – Arg)	Sin mutación
PU003	V	60	LL	5+	MBMDT Suelto	10	Sin mutación	55; CCC – CGC (Pro-Arg)	Sin mutación

De los dos casos de recidivas multi-resistentes, un paciente estaba en tratamiento y había completado las 12 dosis de MB-MDT, pero sospechamos que no se había curado. Observamos que la mayoría de casos resistentes eran varones, lo cual es consistente con los resultados obtenidos en otros estudios^{6,18} y podría asociarse al mayor índice de enfermedad MB en varones y una más frecuente auto-administración y adherencia irregular al tratamiento (incluyendo quinolonas) en varones, originando resistencia secundaria. El hallazgo de la elevada resistencia al ofloxacino puede ser por el uso de quinolonas para otras muchas afecciones en la población de la India. Un paciente de los 20 pacientes resistentes había recibido monoterapia dapsona antes de que se implementara la MDT de la OMS. Detectamos cuatro casos resistentes a la rifampicina este año en nuestros hospitales. El incremento en el número de casos con resistencia a la rifampicina pone de manifiesto la necesidad inmediata para identificar e incluir nuevos principios activos en la pauta farmacológica y revisar la duración de la MDT en casos muy bacilíferos.

Hay registrados algunos casos de resistencia a la rifampicina en la lepra en distintas partes del mundo. Estos casos también se detectaron en India y recientemente en los hospitales de Leprosy Mission de este país. La emergencia de resistencias frente a la rifampicina constituye una gran preocupación en este momento tan crucial de la eliminación de la enfermedad, conseguido por la implementación de la MDT durante más de dos décadas. Sin embargo, todavía hay transmisión activa de la enfermedad en regiones endémicas de la India. En este estudio, se han identificado cepas *M. leprae* resistentes por mutaciones en el gen *rpoB* en casos con recidivas de lepra ya tratados con MDT y que continúan presentando un IB positivo a pesar de administrar otra vez la MDT. En este estudio no hemos detectado resistencia por mutación en el codón 456 del gen *rpoB* como han detectado otros grupos.^{12,13}

Con el período actual de tratamiento MB-MDT es fundamental conocer la viabilidad del *M. leprae* en pacientes IB positivo dados de alta después de 12 meses de MDT, independientemente de su IB (1+ a 6+). Preocupan estos casos porque podrían constituir una vía de transmisión de la infección en la comunidad. Si esto no se tiene en cuenta, la aparición de resistencia primaria a la rifampicina, dapsona y ofloxacino podría ocurrir en un futuro muy próximo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Sr. Atul Roy su colaboración en la obtención de las muestras. También a los encargados y personal de los hospitales TLM por su ayuda y asistencia durante el trabajo. También agradecemos al Dr. Sunil Anand, Director TLM India, Dr. Annamma John, Coordinador de Investigación TLM India por sus consejos y ánimos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Leprosy update. WER, 2011; 86: 389–400.
2. World Health Organization. Global leprosy situation. WER, 2012; 87: 317–328.
3. WHO. Guidelines for Global Surveillance of Drug Resistance in Leprosy, Geneva, 2009.
4. Jadhav RS, Kamble RR, Shinde VS *et al.* Use of reverse transcription polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in the slit-skin smears of leprosy patients. *Indian J Lepr*, 2005; 77: 116–127.
5. da Silva Rocha A, Cunha M, Diniz LM *et al.* Drug and multidrug resistance among *Mycobacterium leprae* isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol*, 2012; 50: 1912–1917.
6. Pettit JH, Rees RJ. Sulphonamide Resistance In Leprosy. An Experimental And Clinical Study. *Lancet*, 1964; 2(7361): 673–674.
7. Jacobson RR, Hastings RC. Rifampin-resistant leprosy. *Lancet*, 1976; 2(7998): 1304–1305.
8. Cambau E, Perani E, Guillemin I *et al.* Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. *Lancet*, 1997; 349(9045): 103–104.
9. Levy L, Shepard CC, Fasal P. The bactericidal effect of rifampicin on *M. leprae* in man: a) single doses of 600, 900 and 1200 mg; and b) daily doses of 300 mg. *Int J Lepr and Other MycobactDis*, 1976; 44: 183–187.
10. Grosset JH, Guelpa-Lauras C-C, Bobin P *et al.* Study of 39 documented relapses of multi-bacillary leprosy after treatment with rifampin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1989; 57: 607–614.
11. Sekar B, Arunagiri K, Kumar BN *et al.* Detection of mutations in *folp1*, *rpoB* and *gyrA* genes of *M. leprae* by PCR- direct sequencing—a rapid tool for screening drug resistance in leprosy. *Lepr Rev*, 2011; 82: 36–45.
12. Matsuoka M, Suzuki Y, Garcia IE *et al.* Possible mode of emergence for drug-resistant leprosy is revealed by an analysis of samples from Mexico. *Japanese J Infect Dis*, 2010; 63: 412–416.
13. Cambau E, Bonnafous P, Perani E *et al.* Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. *Clin Infect Dis*, 2002; 34: 39–45.
14. Kim SK, Lee SB, Kang TJ, Chae GT. Detection of gene mutations related with drug resistance in *Mycobacterium leprae* from leprosy patients using Touch-Down (TD) PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003; 36: 27–32.
15. Kai M, Nguyen Phuc NH, Nguyen HA *et al.* Analysis of drug-resistant strains of *Mycobacterium leprae* in an endemic area of Vietnam. *Clin Infect Dis*, 2011; 52: e127–132.
16. Cambau E, Chauffour-Nevejans A, Tejmar-Kolar L *et al.* Detection of antibiotic resistance in leprosy using GenoType LeptraeDR, a novel ready-to-use molecular test. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012; 6: e1739.

17. Li W, Matsuoka M, Kai M *et al.* Real-time PCR and high-resolution melt analysis for rapid detection of *Mycobacterium leprae* drug resistance mutations and strain types. *J Clin Microbiol*, 2012; 50: 742–753.
18. Prasad PV, Kaviarasan PK. Leprosy therapy, past and present: can we hope to eliminate it? *Indian J Dermatol*, 2010; 55: 316–324.
19. Ji B. Prospects for chemotherapy of leprosy. *Indian J Lepr*, 2000; 72: 187–198. Drug resistance in leprosy 185

CONTROL DE PACIENTES Y BÚSQUEDA ACTIVA EN ELDORADO, MISIONES

El pasado agosto, la Dra. Lucrecia Acosta, responsable de la unidad de Biología Molecular del laboratorio de Fontilles, se desplazó hasta Misiones (Argentina) para coordinar la búsqueda activa entre contactos familiares de los casos nuevos diagnosticados en el Hospital SAMIC de Eldorado durante los últimos cuatro años. Se trataba, en su mayoría, de pacientes lepromatosos de larga evolución que habían acudido al hospital por leproreacciones o complicaciones derivadas de las discapacidades ocasionadas por la enfermedad: miasis, quemaduras, amputaciones, etc.

Este proyecto, iniciado en 2011, en el hospital SAMIC de Eldorado, abarca la zona norte de Misiones (Argentina). Allí se detectaron 37 casos nuevos, a los que se les ha hecho el seguimiento necesario. Sin embargo, existía la sospecha de falta de notificación de otros casos entre los convivientes, por lo que se programó una búsqueda activa entre contactos familiares de los casos diagnosticados durante estos últimos cuatro años, que se amplió, por la importancia de la detección precoz, a otras comunidades también afectadas.

Esta búsqueda se organizó en torno a cuatro objetivos específicos:

- 1) Visitar las comunidades más afectadas por la casuística de lepra en la zona Norte de la provincia de Misiones (área de acción del hospital SAMIC) para realizar el seguimiento post-tratamiento de los casos diagnosticados en los años 2011 a 2014, en dicho hospital: revisión dermatológica, toma de muestra, realización de técnicas convencionales para el diagnóstico de lepra y posteriores estudios moleculares.
- 2) Realizar una búsqueda activa de casos sospechosos entre los convivientes de los pacientes con lepra diagnosticada, haciendo especial hincapié en los signos cardinales de la lepra; alteraciones neurológicas y lesiones cutáneas. En el caso de observar lesiones compatibles se procedió a la toma de muestra para diagnóstico.
- 3) Realizar entre los convivientes y contactos sociales sin lesiones aparentes un estudio de transmisibilidad poblacional con herramientas moleculares (hisopos nasales).
- 4) Realización de una encuesta, a los pacientes y a sus convivientes, sobre conocimientos de la enfermedad y variables socioeconómicas familiares.

Paralelamente a las labores del proyecto, se impartieron dos cursos especializados en lepra: uno en la Maestría en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles que tuvo lugar en Posadas, el 15 de agosto, en la Universidad Nacional de Misiones; y otro en el hospital SAMIC de Eldorado, el 28 de agosto.

También tuvo lugar una reunión en el Ministerio de Salud de la Nación con Alejandro Kro-

lewiecki, como responsable de la Dirección de Epidemiología y Prevención de la Nación, para asentar la colaboración y buenas intenciones con el nuevo responsable del programa a nivel nacional, cuya preocupación principal es la falta de notificación de los casos.

EL EMBAJADOR DE BUENA VOLUNTAD DE LA OMS CONTRA LA LEPROSA VISITA EL SANATORIO

El pasado uno de noviembre, el Embajador de Buena Voluntad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Eliminación de la Lepra y Embajador de Buena Voluntad del Gobierno Japonés para los Derechos Humanos de las Personas afectadas por la Lepra, Yohei Sasakawa, visitó el Sanatorio de Fontilles.

El presidente de Fontilles, Ramón Trénor, recibió, junto a miembros del equipo médico y personal del sanitario del centro, al Sr. Sasakawa y a su delegación y agradeció que "haya recalado en nuestro Sanatorio como centro de referencia en Europa en la lucha contra la lepra". El motivo que ha llevado al Sr. Yohei Sasakawa a visitar el sanatorio, además de conocer de primera mano la labor de Fontilles y su contribución a luchar contra esta patología, es la grabación de un documental sobre la organización que preside, la Nippon Foundation y el papel de ésta en la lucha contra la lepra, así como la actividad de otras organizaciones internacionales que siguen el mismo camino por eliminar la enfermedad y el estigma que la acompaña. Sasakawa ha elogiado, especialmente, el papel que Fontilles realiza en el área de la formación para instruir a médicos y sanitarios en el conocimiento de esta enfermedad y en su tratamiento. A lo largo de la historia de Fontilles, cerca de 3.000 sanitarios se han especializado en los cursos sobre leprología que imparten miembros del equipo sanitario de Fontilles. Además, la labor formativa de



la asociación se ha extendido también a los países donde desarrolla proyectos de cooperación internacional como Brasil, Nicaragua, Honduras, India, Mozambique y Etiopía.

A través de la organización que preside, la Nippon Foundation, Yohei Sasakawa ha dedicado toda su vida a la eliminación de la lepra y a la defensa de los derechos humanos de los afectados por la enfermedad. La fundación que lidera financió el tratamiento gratuito de la lepra a nivel mundial entre 1995 y 2000. Alrededor de 16 millones de personas se han curado desde que se introdujera el TMM (tratamiento multimedicamentoso) en la década de los 80.

Por todos estos motivos, Yosei Sasakawa recibió hace pocos días el Premio *Rule of Law* de la *International Bar Association*, principal organismo mundial de profesionales del derecho, por sus esfuerzos por terminar con la discriminación y el estigma que supone esta enfermedad. Aunque la lepra es una enfermedad que puede curarse, el estigma de quienes la han padecido persiste durante años, impidiendo su acceso a la educación, el empleo y los servicios públicos.

NICARAGUA PRONTO CONTARÁ CON UNA GUÍA NACIONAL PARA EL ABORDAJE DE LA LEPRO

La aparición de casos de lepra en diferentes regiones del país durante los últimos tres años, ha conducido a un aumento del interés de las autoridades sanitarias nicaragüenses en fortalecer los esfuerzos tendientes a los mecanismos para su control, por medio de la instauración de una normativa nacional de correcto abordaje diagnóstico y terapéutico.

Con la participación de un grupo de médicos epidemiólogos, dermatólogos e investigadores nacionales expertos en Lepra convocados por la dirección de salud del país, el pasado 29 de agosto del año en curso, se llevó a cabo en las instalaciones de la oficina de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), un encuentro con el propósito de debatir y generar un consenso entre los presentes, para elaborar una guía nacional de abordaje de la enfermedad.

De las discusiones mantenidas en los grupos de trabajo, quedó claro que la histórica atención centralizada a los enfermos en el Hospital Dermatológico de Managua como único centro de referencia nacional, deja un vacío significativo en la atención a la enfermedad por el sistema de atención primaria de salud, asimismo, se identificó lo importante de actualizar los conocimientos científicos y armonizar los procedimientos para facilitar el trabajo coordinado entre los médicos, técnicos de laboratorio, personal de enfermería y trabajadores sociales, tanto en los centros de salud como en los hospitales.



En representación de Fontilles, tuve la oportunidad de participar en la elaboración de esta importante guía, con aportes específicamente en los temas correspondientes a la clasificación, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, también, lo concerniente al trabajo de campo, donde los promotores de salud voluntarios desempeñan un papel importante.

La cooperación técnica de Fontilles en este proceso fue resaltada por el responsable del programa nacional de Lepra-Leishmaniosis Cutánea del MINSA, el Lic. Gerardo Delgado, quien, precisamente, considerando la necesidad de capacitar recursos humanos y adoptar estándares de intervención frente a la enfermedad, cuya atención debe ser incorporada a los servicios de salud primaria, expresó sentirse agradecido por el apoyo que está brindando dicha institución a través de los diferentes cursos de formación que está desarrollando en las regiones donde han sido detectados los casos.

De igual manera, el funcionario manifestó que con estas actividades, el MINSA está dando cumplimiento al compromiso adquirido con la OPS para fortalecer la atención a la Lepra.

Después de una rica jornada de trabajo, el grupo de expertos acordó reunirse de nuevo en el mes de septiembre para hacer una última revisión a la guía, y posteriormente presentar su validación a las autoridades de salud y la oficina técnica de la OPS.

Dr. Nelson P. Caballero

Coordinador de Proyectos de Fontilles en Nicaragua

FONTILLES, REVISTA DE LEPROLOGÍA CELEBRA 70 AÑOS DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA ININTERRUMPIDA

El pasado 20 de noviembre celebramos el 70 aniversario de la revista de Leprología, única publicación en castellano sobre lepra que se edita en el mundo. En el acto, que tuvo lugar en el Institut d' Història de la Medicina i de la Ciència López Piñero, participaron el presidente de Fontilles, Ramón Trénor, el decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, el Dr. Federico V. Pallardó; el periodista, Rafael Brines; el director médico de lepra y de los cursos de formación de Fontilles, el Dr. José Ramón Gómez y el responsable del Laboratorio de Fontilles y editor de la revista, el Dr. Pedro Torres.

Durante la presentación, el Dr. Pallardó, agradeció a Fontilles su contribución al desarrollo de la ciencia y su papel en la conservación de la historia de la ciencia. Por su parte, Brines destacó la cantidad de médicos que colaboraron en la revista científica de Fontilles, desde sus primeros años, que llegaron a ser célebres en diversos campos de la medicina, como el Dr. Félix Contreras, el Dr. Mauro Guillén...

El Dr. José Ramón Gómez habló de la historia de Fontilles, el origen del sanatorio y su evolución, destacando la importancia que, desde sus inicios, tuvo la investigación y la formación en el Sanatorio. Mientras, el Dr. Pedro Torres, desgranó la historia de la publicación y su evolución durante todos estos años en los que ha sido referente en países de lengua castellana, donde es de gran utilidad para la formación de personal sanitario.

La celebración contó, entre los asistentes, con la presencia del Dr. José Terencio de las Aguas,



cuyo papel en Fontilles, como director médico, y en la Revista de Leprología, se destacaron en varias ocasiones durante el acto. Asistieron también colaboradores habituales de Fontilles en temas de cooperación, formación e investigación como el Dr. Luis Santos, pediatra del Hospital Marina Salud de Denia, el Dr. Salvador Mormeneo, Catedrático de Microbiología de la Facultad de Farmacia de Valencia, las Dras. Myrtha Lyliana Ames de Argentina y la Dra. Eliaichi Romina Minja de Tanzania, que están realizando una formación en Fontilles, becadas por la Orden de San Lázaro, así como donantes y voluntarios de la asociación.

La revista de Leprología, que tiene una periodicidad cuatrimestral, vio la luz por primera vez el 1 de julio de 1944, y desde entonces ha acudido fiel a su cita con los lectores, incluso, en épocas —como la actual— en la que la crisis ha castigado duramente a la industria editorial. Durante todos estos años, esta publicación ha sido testigo y voz de todas las iniciativas sanitarias e investigadoras que se han desarrollado alrededor de esta enfermedad, tanto aquellas impulsadas por la propia asociación, como aquellas que han sido promovidas por organismos internacionales.

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2014

Durante el año 2014, hemos celebrado el 57º Curso Internacional de Leprología para Personal Sanitario y el 51º Curso Internacional de Leprología para Médicos.

Los cursos van destinados a DUEs, fisioterapeutas y médicos que han trabajado o tienen intención de trabajar en el mundo de la cooperación. Debemos destacar en el curso de Médicos la alta participación de residentes de dermatología que acuden a nuestro Sanatorio para formarse en lepra, dermatología tropical y conocer la realidad de una entidad histórica como es el Sanatorio de Fontilles.

La docencia ha sido realizada por el personal sanitario interno de la Institución y colaboradores externos de amplia experiencia en el mundo de la enfermedad. Destacamos entre ellos la presencia de María da Graça Souza Cunha, directora del Hospital Dermatológico Alfredo da Matta de Manaus (Brasil), junto a otros ya asiduos colaboradores como el patólogo Dr. Jesús Cuevas (Hospital Universitario de Guadalajara, España), Mariano Pérez Arroyo (neurofisiólogo, actualmente trabajando en el Hospital de Namba en Ruanda), Francisco Lorente (cirujano ortopédico infantil, actualmente trabajando en el Hospital de Gambo, Etiopía), Laura Moya (dermatóloga de la Fundación Jiménez Díaz en Madrid), entre otros.

Queremos agradecer al profesorado su docencia brillante, adquirida con muchos años de experiencia, a los cursillistas su interés y a todo el personal de Fontilles su actitud para que los cursos se desarrollen con éxito.

Dr. José Ramón Gómez Echevarría
Director de los Cursos de Leprología

PRÓXIMAS REUNIONES Y CONGRESOS

A lo largo del presente año y en los sucesivos tendrán lugar una serie de eventos que consideramos importante subrayar.

Simposio Brasileño de Leprología, 21-25 Noviembre 2014

19º Congreso Internacional de Leprología, China, 2016

Contacto: Dr Marcus Virmond. E-mail: mvirmond@iisl.br

20º Congreso Internacional de Leprología, Filipinas, 2019

Contacto: Dr Marcus Virmond. E-mail: mvirmond@iisl.br

Nuestros lectores encontrarán estos y otros acontecimientos relevantes en la página web de ILEP, en el siguiente enlace:

<<http://www.ilep.org.uk/news-events/article/calendar-of-meetings-and-events-408/>>

ROBERT C. HASTINGS



Foto: <http://www.legacy.com/obituaries/commercialappeal/obituary.aspx?n=robert-c-hastings&pid=173506321&>

El distinguido leprólogo, Dr. Robert C. Hastings, falleció el 15 de diciembre de 2014 a los 76 años.

Se graduó como médico en la Universidad de Tennessee y posteriormente obtuvo su doctorado en farmacología en la Universidad de Tulane. Fue editor de "International Journal of Leprosy" desde 1979 a 2002 y en 1985 publicó como editor el libro de texto "Leprosy", con aportaciones de los principales especialistas de la época, y que sigue siendo un referente para todos los interesados en el estudio de esta enfermedad.

Fontilles lo recuerda de manera especial por su participación como docente en el Curso de Leprología para Médicos.

Se retiró como Director de Investigación del Programa Nacional de Hansen en 1994.

Descanse en paz.

PROMOTORES DE SALUD DE TIPITAPA SE CAPACITAN EN LEPRO

Convocados por la dirección de vigilancia epidemiológica del centro de salud de Tipitapa, el día 3 de septiembre un grupo de 13 promotores voluntarios de salud recibió una capacitación sobre Lepra.

El encuentro contó con el acompañamiento técnico de Fontilles, quien colaboró en el desarrollo de varios de los contenidos planificados, como la identificación, tratamiento y prevención de la enfermedad, utilizando las técnicas de la metodología participativa.

“Es importantísimo saber sobre esta enfermedad desconocida para nosotros, y así poder auxiliar a los afectados”, expresó Elizabeth Hernández, una de las participantes.

Por su parte, Ricardo García, coordinador del grupo, también manifestó: “Asumiremos como una de nuestras prioridades, la transmisión de información a la población y la búsqueda de nuevos casos para que reciban atención oportuna en el centro de salud”.

Al concluir el encuentro, los promotores recibieron material didáctico sobre la enfermedad elaborado por Fontilles, el cual será de gran utilidad para su trabajo comunitario.





El casco urbano de Tipitapa, municipio cercano a la capital Managua, actualmente registra 19 casos de Lepra, el mayor número de afectados por la enfermedad en el país.

El adiestramiento de este primer grupo de promotores facilitará el trabajo de búsqueda, control, seguimiento y rehabilitación de enfermos en coordinación con el centro de salud. Además, se constituyen en importantes multiplicadores de información y sensibilización sobre la enfermedad en sus barrios.

Dr. Nelson Caballero
Coordinador de Proyectos de Fontilles en Nicaragua

FONTILLES VISITA CUBA

Personal sanitario del Sanatorio de Fontilles —la Dra. Lucrecia Acosta, responsable de Biología Molecular y el Dr. José Ramón Gómez, Director Médico de lepra—, se desplazaron a La Habana (Cuba) invitados por el programa de lepra de este país para participar en el:

VIII Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología.

V Congreso Nacional de Medicina Tropical.

V Seminario internacional sobre la infección por el VIH y el Sida en Cuba.

El evento se ha desarrollado en el Palacio de Convenciones de La Habana del 14 al 16 de octubre.

Durante el mismo se ha repasado y actualizado la situación de la lepra en este país y se han puesto al día todos los conocimientos actuales sobre esta enfermedad.

El personal de Fontilles participó como docente en temas sobre lepra y úlcera de Buruli y se relacionó con el personal del Programa Cubano, entre ellas la Directora Raisa Rumbaut Castillo y algunos profesionales del IPK de La Habana, los cuales han estado becados en los últimos años y han visitado nuestra institución.

Desde estas páginas queremos agradecer el buen trato recibido y destacar la actualización de conocimientos expuestos en estos cursos.

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Clínica, Inmunopatología y Diagnóstico

Berrington W, Kunwar CB, Neupane K, van den Eeden SJF, Vary Jr JC, Peterson GJ, Wells RD, Geluk A, Hagge DA. Expresión cutánea diferencial de CCL17 y CCL18 en lepra tuberculoide y lepromatosa. [*Differential Dermal Expression of CCL17 and CCL18 in Tuberculoid and Lepromatous Leprosy*]. PLOS Negl Trop Dis [en línea] 2014; 11(8):e3263. [Citado el 24 de octubre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0003263>>. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003263

Resumen:

Antecedentes: La lepra se caracteriza por las manifestaciones clínicas, histológicas e inmunológicas. Los estudios inmunológicos sobre la lepra polar estaban limitados por la secuencia de citocinas conocidas en ese momento.

Metodología: Se empleó un planteamiento de gen candidato para medir los niveles de mRNA en las biopsias cutáneas de las lesiones. Se evaluó el mRNA de 24 quimiocinas y citocinas y 6 marcadores de tejido celular de 85 pacientes nepalíes. Se confirmaron los hallazgos con inmunohistoquímica.

Resultados: Los niveles de tres mediadores solubles (CCL18, CCL17 e IL-10) y marcadores de tipo macrófago (CD14) estaban significativamente elevados en lepra lepromatosa (CCL18, IL-10 y CD14) o tuberculoide (CCL17). Se observó una mayor tendencia de expresión proteínica CCL18 por inmunohistoquímica y otra tendencia en incremento sérico de CCL18 en lesiones lepromatosas. No se detectó ninguna citosina asociada a eritema nodoso leproso o leprorreacción de tipo 1. Se sugiere que CCL18 se correlaciona con marcadores celulares CD209 y CD14 mientras que ni CCL17 ni CCL18 están correlacionadas con citocinas clásicas TH1 y TH2.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la expresión dérmica de CCL17 y CCL18 se asocia con lepra de tipo polar.

De Souza Aarão TL, Esteves NR, Esteves N, de Miranda Soares LP, da Silva Pinto D, Fuzii HT, Quaresma JA. Relación entre factores de crecimiento y su implicación en la patogénesis de la lepra. [*Relationship between growth factors and its implication in the pathogenesis of leprosy*]. Microb Pathog [en línea] 2014; 77C:66-72. [Citado el 4 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401014001570>>. DOI: 10.1016/j.micpath.2014.10.005

Resumen:

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta a la piel y sistema nervioso periférico. La respuesta inmunológica del huésped determina el curso clínico de la enfermedad. La forma tuberculoide es el resultado de una elevada respuesta inmunitaria mediada por células y caracterizada por una respuesta Th1, mientras que la forma lepromatosa se caracteriza por una deficiente inmunidad celular y una respuesta humoral Th2. La afectación neural causa unas modificaciones en la expresión de los factores de crecimiento como el factor de crecimiento neural (NGF) y su receptor (NGF-R). La expresión de NGF está asociada con la expresión de citocinas Th1 y Th2 y puede estar implicada en el daño tisular causado por el bacilo. Por tanto, el objetivo de este estudio era correlacionar los modelos de inmunoexpresión de NGF y NGF-R en las distintas formas de lepra y asociar los hallazgos con la expresión in situ de TGF- β y la clasificación clínica de la enfermedad. La inmunoexpresión TGF- β , NGF y NGF-R se analizó por inmunohistoquímica en material parafinado. La mayoría de los pacientes eran varones con una edad media de 40.7 años. Los niveles TGF- β eran significativamente más elevados en las formas lepromatosas. No se observa ninguna deficiencia significativa en la inmunoexpresión de NGF o NGF-R entre las formas clínicas, pero la expresión es algo mayor en el polo lepromatoso. No había una correlación positiva significativa entre NGF y NGF-R en las distintas formas clínicas de lepra. Se detectó una correlación positiva entre NGF, NGF-R y TGF- β . Se puede concluir que existe evidencia sobre un potencial papel de estas moléculas en el espectro clínico de la lepra.

Han XY, Aung FM, Choon SE, Werner B. Análisis de *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* en cuatro países. [Analysis of the leprosy agents *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium lepromatosis* in four countries]. Am J Clin Pathol [en línea] 2014; 142(4): 524-32. [Citado el 24 de septiembre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://ajcp.ascpjournals.org/content/142/4/524.abstract>>. DOI: 10.1309/AJCP1GLCBE5CDZRM

Resumen:

Objetivos: Diferenciar los agentes etiológicos de la lepra *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* y correlacionarlos con distribución geográfica y características clinicopatológicas.

Métodos: Se emplean reacciones en cadena de la polimerasa especie-específica para detectar cada bacilo en biopsias cutáneas archivadas de pacientes de lepra de Brasil (n = 52), Malasia (n = 31), Myanmar (n = 9) y Uganda (n = 4). Se correlacionaron los hallazgos con datos clínicos y patológicos.

Resultados: Se detectaron especies etiológicas en 46 de los 52 pacientes brasileños y 3 con ambos bacilos. Los siete pacientes con sólo *M. lepromatosis* presentaban todos ellos lepra tuberculoide, mientras que sólo 9 de 36 pacientes con *M. leprae* presentaban este tipo y los restantes eran lepromatosos (P < .001). Todos los pacientes con doble infección tenían lepra lepromatosa. De los nueve pacientes de Myanmar, seis eran positivos: cuatro con *M. leprae* y

dos con *M. lepromatosis*. De entre los malayos y ugandeses, sólo se detectó *M. leprae* en 27 de 31 y en dos de cuatro, respectivamente.

Conclusiones: Los agentes causales de la lepra varían en distribución geográfica. Hallar *M. lepromatosis* en Brasil y Myanmar sugiere una amplia diseminación de estas especies. Las manifestaciones de la lepra varían con los agentes etiológicos.

Hussain T, Kulshreshtha KK, Yadav VS, Katoch K. Recuentos de CD4+, CD8+, CD3+ y ratio CD4+/CD8+ de pacientes con infecciones micobacterianas (Lepra y Tuberculosis), infección HIV y adultos sanos: Un análisis comparativo de estudios en distintas regiones de la India. [*CD4+, CD8+, CD3+ cell counts and CD4+/CD8+ ratio among patients with mycobacterial diseases (Leprosy, Tuberculosis), HIV infections and normal health adults: A comparative analysis of studies in different regions of India*]. J Immunoassay Immunochem [en línea] 2014; [Citado el 1 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15321819.2014.978082?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&#.VLz3Hyzhdho>. DOI: 10.1080/15321819.2014.978082

Resumen:

En este estudio se han evaluado los recuentos celulares CD4+, CD8+, CD3+ y la ratio CD4+/CD8+ entre controles sanos (adultos y niños), pacientes de lepra (sin complicaciones y durante estados reaccionales), pacientes TB (con HIV y sin HIV) y HIV positivos (infección precoz y SIDA manifiesto) y correlacionado los cambios con la progresión de la enfermedad. Se observó que, entre los adultos, los recuentos CD4+ variaban desde 518 a 1098, CD8+ desde 312 a 952 mientras que la ratio CD4/CD8 desde 0.75 a 2.30. Entre los niños, tanto los CD4+ como los CD8+ eran superiores y la ratio CD4/CD8 varió entre 0.91 a 3.17. Con respecto a los pacientes de lepra, observamos que los recuentos CD4+ y CD8+ eran menores entre los PB (paucibacilares) y MB (multibacilares). La ratio CD4/CD8 era de 0.99 ± 0.20 entre los PB, mientras que era menor, 0.78 ± 0.20 , entre los MB. Los recuentos CD4+ se incrementaban durante las RR (reacciones de reversión) y ENL (eritema nodoso leproso) entre los pacientes PB y MB, mientras que los recuentos CD8+ eran menores y la ratio CD4/CD8 llegaba a doblarse durante los episodios reaccionales RR y ENL. Entre los pacientes TB HIV-negativos, tanto los recuentos CD4+ y CD8+ eran muy bajos, y la ratio bajaba significativamente. En las fases iniciales de la infección, a medida que disminuye el recuento CD4+ se observó un aumento en los recuentos CD8+ y la ratio disminuye. En los casos ya manifiestos, los recuentos CD4+ son muy bajos, 3-4 hasta 54 células, y los CD8+ desde 12 a 211, y el ratio disminuye demasiado. Es el primer estudio de estas características en esta región y es importante, ya que ningún otro ha reportado los valores de CD4+ y CD8+ entre pacientes con infecciones micobacterianas (lepra y TB), infecciones HIV junto a individuos sanos en esta región y la correlación con las presentaciones clínicas de los pacientes.

Patnaik N, Agarwal S, Sharma S, Sharma S, Pandhi D. Evaluación de variables histológicas en las biopsias cutáneas de pacientes borderline con reacción tipo 1. [*Evaluation of key histologic variables in skin biopsies of patients of borderline leprosy with type 1 lepra reaction*]. Indian J Dermatol Venereol Leprol [en línea] 2014; 80:402-408. [Citado el 1 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.ijdv.com/text.asp?2014/80/5/402/140293>>. DOI: 10.4103/0378-6323.140293

Resumen:

Antecedentes: La lepra continúa siendo un importante problema de salud pública en África y el Sudeste Asiático. La leproreacción tipo 1 es un fenómeno mediado inmunológicamente, que afecta al menos al 30% de los pacientes de lepra. El diagnosticar correctamente la reacción tipo 1 es muy importante para prevenir y tratar las neuropatías asociadas con discapacidad y morbilidad. Hay poca literatura sobre los criterios definitivos para diagnosticar histológicamente una reacción de tipo 1. Este estudio se llevó a cabo para determinar las variables histológicas clave para diagnosticar una reacción de tipo 1.

Métodos: Este es un estudio prospectivo con 104 pacientes con lepra borderline. Tres patólogos de manera independiente evaluaron los casos para el diagnóstico clínico. La concordancia entre cada variable histológica y el diagnóstico clínico se calculó mediante el coeficiente Cohen <<SQ>>s kappa (K).

Resultados: Se confirmó un diagnóstico de reacción tipo 1 en 27 (67.5%) de 40 casos clínicos con leproreacción tipo 1. Se eligieron variables histológicas clave para el diagnóstico histológico de reacción tipo 1 y fueron células gigantes, edema dérmico, edema intragranulomatoso, fracción granuloma 31-50% y presencia de células gigantes medianas a grandes.

Conclusión: Este estudio revela que las T1R están infradiagnosticadas histológicamente en comparación con las evaluaciones clínicas. Se proponen las variables clave para diagnosticar una reacción tipo 1.

Rodrigues Barbieri R, Sales AM, Illarramendi X, Moraes MO, da Costa Nery JA, Moreira SJM, Nunes Sarno E, de Miranda Machado A, Bozza FA. Dificultades diagnósticas de la lesión única tipo placa de la lepra paucibacilar. [*Diagnostic challenges of single plaque-like lesion paucibacillary leprosy*]. Mem Inst Oswaldo Cruz [en línea] 2014; 1(4): [Citado el 17 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762014000700944&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276140212>

Resumen:

El diagnóstico de la lepra paucibacilar de lesión única representa una dificultad clínica. Se compararon mediante revisiones por dermatólogos expertos y reacciones en cadena de la polimerasa (qPCR) 66 muestras de biopsias de lesión única tipo placa. Se clasificaron los diagnósticos histopatológicos como elevada probabilidad (HP),

mediana probabilidad (MP) o baja probabilidad (LP) de lepra u otra dermatopatología (OD). Se detectaron genes *M. leprae* específicos mediante la qPCR. Las biopsias de 47 de 57 pacientes diagnosticados clínicamente y que recibieron multiterapia se clasificaron como HP/MP, 8 de los cuales resultaron ser qPCR negativos. En el LP/OD (N = 19), 2 de 8 pacientes sin tratar presentaron qPCR positivos. En ausencia de hallazgos histopatológicos significativos, la qPCR puede utilizarse para ayudar al diagnóstico de los pacientes, reduciendo un posible sobretreatmento y el retraso en el diagnóstico.

Scollard DM, Martelli CM, Stefani MM, Marojoa MD, Villahermosa L, Pardillo F, Tamang KB. Factores de riesgo para las leproreacciones en tres países endémicos. [*Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries*]. Am J Trop Med Hyg [en línea] 2014; pii: 13-0221. [Epub ahead of print]. [Citado el 4 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.ajtmh.org/content/early/2014/11/26/ajtmh.13-0221.abstract>>. DOI: 10.4269/ajtmh.13-0221

Resumen:

El objetivo de este estudio es valorar los factores de riesgo para las complicaciones (reacciones o neuritis) de los pacientes de lepra en el momento del diagnóstico en tres países endémicos. Se registraron los nuevos casos diagnosticados de lepra en Brasil, Filipinas y Nepal y se evaluaron los factores de riesgo para las reacciones y neuritis mediante un planteamiento caso-control: los "casos" eran pacientes con estas complicaciones y los controles eran pacientes sin complicaciones. De los 1972 pacientes registrados en este estudio, el 22% presentaron complicaciones antes del tratamiento. Se diagnosticó reacción tipo 2 en el 13.7% de los pacientes, sólo neuritis en el 6.9% y reacción tipo 2 en el 1.4%. La frecuencia de estas complicaciones fue mayor en Nepal, en pacientes lepromatosos, en varones y adultos versus niños. Las reacciones y neuritis se detectaron en pacientes en el momento del diagnóstico, antes de empezar el tratamiento. Se observaron reacciones en adultos y niños incluso pacientes con una sola lesión. Frecuentemente, había neuritis sin otros signos de reacción. Las reacciones y neuritis eran más probables en pacientes lepromatosos y en adultos que en niños.

Wang SH, Pancholi P. Infección micobacteriana en piel y tejido blando. [*Mycobacterial skin and soft tissue infection*]. Curr Infect Dis Rep [en línea] 2014; 16(11):438. [Citado el 24 de octubre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11908-014-0438-5>>. DOI: 10.1007/s11908-014-0438-5

Resumen:

La infección cutánea y de tejido blando (SSTI) incluye infecciones por micobacterias no

tuberculosas (NTM), tuberculosis (TB) y lepra. El diagnóstico de las SSTI micobacterianas puede ser complicado por su diversidad clínica, bajo rendimiento de las muestras cultivadas e histopatología no específica en la biopsia tisular. Además, los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar enfermedad atípica o diseminada. A pesar de aplicar tratamientos agresivos incluso intervenciones quirúrgicas, los resultados obtenidos pueden ser pobres. Las pautas de tratamiento requieren múltiples antibióticos durante prolongados períodos de tiempo y frecuentemente se complican por efectos adversos e interacciones de la medicación. El estándar de oro para el diagnóstico es la biopsia y los cultivos, pero nuevas técnicas de diagnóstico molecular y la proteómica han conseguido mejorar el diagnóstico mediante un incremento en la identificación de especies micobacterianas clínicamente significativos. Se revisan los nuevos tests diagnósticos junto a la presentación clínica y el tratamiento de SSTI micobacterianas para NTM, TB y lepra.

Epidemiología y Prevención

Assiri A, Yezli S, Tayeb T, Almasri M, Bamgboye AE, Memish ZA. Erradicando la lepra en Arabia Saudita: vigilancia de los últimos diez años (2003-2012). [*Eradicating leprosy in Saudi Arabia: Outcome of a ten-year surveillance (2003-2012)*]. *Travel Med Infect Dis* [en línea] 2014; 12(6PB): 771-777. [Citado el 4 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.travelmedicinejournal.com/article/S1477-8939%2814%2900193-8/abstract>>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.10.002>

Resumen:

Antecedentes: El Reino de Arabia Saudita (KSA) cuenta con un programa de vigilancia de la lepra para conseguir un control efectivo de la enfermedad.

Métodos: Un análisis epidemiológico retrospectivo de todos los casos de lepra recogidos por el sistema de vigilancia entre 2003-2012.

Resultados: Durante el mencionado período de diez años se registraron 242 casos de lepra en KSA, de los que el 67% tenían entre 15 y 44 años. Los varones eran más del 77% de todos los casos y los nacionales no-saudíes, principalmente de India, representaban el 57.4% del total. La mitad de los casos eran lepra paucibacilar y el 9% con discapacidad grado II. La región Makkah registró el 42% de todos los casos. Las tendencias anuales revelan un declive continuado en los casos anuales y prevalencia de la enfermedad desde 41 casos (0.018/10.000 habitantes) en 2003 hasta 15 casos (0.005/10.000 habitantes) en 2012.

Conclusión: KSA necesita reforzar los sistemas de vigilancia, así como los cuidados sanitarios y la educación comunitaria sobre la enfermedad que facilitarán un control más efectivo, la

detección precoz y el tratamiento de la enfermedad. Además, el papel de los inmigrantes en la importación de la enfermedad necesita ser abordado para conseguir y mantener la erradicación.

Nolen L, Haberling D, Scollard D, Truman R, Rodriguez Lainz A, Blum L, Blaney D. Incidencia de la enfermedad de Hansen – Estados Unidos, 1994-2011. [*Incidence of Hansen's disease*]. MMWR October 31 [en línea] 2014; 63(43):969-972. [Citado el 1 de diciembre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6343a1.htm>>.

Resumen:

La enfermedad de Hansen (EH) o lepra, está causada por el *Mycobacterium leprae* y es de declaración obligatoria en muchos estados. Es una enfermedad crónica que afecta piel y nervios, que frecuentemente se presenta como máculas pálidas o rojizas con disminución de la sensibilidad. Sin tratamiento, puede progresar hacia una enfermedad severa muy debilitante con daño tisular y pérdida funcional. Un factor fundamental para limitar la morbilidad es el diagnóstico precoz y la rápida instauración de la terapia. Al ser la EH poco frecuente, los clínicos no están familiarizados con la enfermedad; sin embargo, la EH continúa causando morbilidad en los Estados Unidos. Para caracterizar mejor la población de Estados Unidos en mayor riesgo, se evaluaron sus tendencias desde 1994-1996 y 2009-2011, revisando los archivos del Programa Nacional de la Enfermedad de Hansen (NHDP). Cuando se compararon los períodos 1994-1996 y 2009-2011, se observó una disminución en los nuevos diagnósticos desde 0.52 a 0.43 por millón. El índice entre personas extranjeras disminuyó desde 3.66 a 2.29, mientras que en los nacidos en Estados Unidos fue de 0.16 tanto en 1994-1996 como en 2009-2011. El retraso en el diagnóstico era mayor entre los extranjeros. Los clínicos de todo Estados Unidos deben familiarizarse con los signos y síntomas de EH porque pueden darse casos en el país.

Rehabilitación

Arulanantham S. Evaluando la desigualdad y exclusión – la opinión de las personas afectadas de lepra en África y Asia sobre lo que debe incluirse en cualquier marco lógico post Objetivo de Desarrollo del Milenio. [*Addressing inequality and exclusion – the opinion of people affected by leprosy in Africa and Asia, as to what should be included in any post Millennium Development Goal framework*]. Lepr Rev 2014; 85 (1): 133-140.

Resumen:

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) son metas internacionales fijadas en septiembre

del año 2000 por 189 naciones, comprometidas a trabajar para la reducción de la pobreza y conseguir necesidades básicas y derechos para todos en 2015. La Declaración de la ONU (Resolución 55/2 Asamblea General ONU) en que los ODM se basaron en principios de dignidad humana, igualdad y equidad. Afirma que cada individuo tiene el derecho a un nivel básico de vida que incluye estar libre de la desnutrición, la violencia, la opresión y la injusticia. Sin embargo, aunque la Declaración destaca la necesidad de conseguir que los más vulnerables se incluyan en el proceso de desarrollo, la falta de una referencia específica a la lepra, las enfermedades tropicales desatendidas o la discapacidad hace que algunas de las personas más marginadas del mundo no estén incluidos en los programas de desarrollo.

Otras Enfermedades

Abouyannis M, Dacombe R, Dambe I, Mpunga J, Faragher B, Gausi F, Ndhlovu H, Kachiza C, Suarez P, Mundy C, Banda HT, Nyasulu I, Bertel Squire S. Resistencia medicamentosa al *Mycobacterium tuberculosis* en Malawi: una encuesta transversal. [*Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in Malawi: a cross-sectional survey*]. Bull World Health Organ 2014; 92(11):798-806.

Resumen:

Objetivo: Documentar la prevalencia de la resistencia a varios medicamentos entre los pacientes a quienes se ha diagnosticado recientemente la tuberculosis o han vuelto a recibir tratamiento para la tuberculosis en Malawi.

Métodos: Llevamos a cabo una encuesta representativa a nivel nacional de pacientes con tuberculosis que dieron positivo en el análisis de esputo entre 2010 y 2011. Para todos los pacientes adultos, se recogieron datos demográficos y clínicos, dos muestras de esputo y realizamos análisis del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las muestras se sometieron a las técnicas de resistencia en el Laboratorio Central de Referencia en Lilongwe (Malawi). Se volvieron a examinar todas las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes para comprobar la resistencia a los medicamentos de primera línea y su resistencia a los medicamentos de segunda línea en un laboratorio de referencia supranacional para la tuberculosis en Sudáfrica.

Resultados: En general, *M. tuberculosis* se aisló en 1777 (83,38%) de los 2120 pacientes de tuberculosis con baciloscopia positiva. Se detectó multirresistencia a medicamentos en cinco (0,4%) de las 1196 cepas de casos nuevos y en 28 (4,8%) de las 581 cepas de pacientes que se volvieron a someter al tratamiento. De las 31 cepas de casos de repetición del tratamiento que no habían respondido la primera vez al tratamiento, nueve (29,0%) mostraron multirresistencia. Pese a que se halló resistencia a los medicamentos de segunda línea, no se detectaron casos de tuberculosis con resistencia extendida a medicamentos. Las pruebas del VIH de quienes

se obtuvieron cepas de *M. tuberculosis* mostraron que 577 (48,2%) de los pacientes con diagnóstico reciente y 386 (66,4%) de los pacientes que se volvieron a someter al tratamiento dieron positivo.

Conclusión: La prevalencia de la multirresistencia a medicamentos entre los pacientes con tuberculosis que dieron positivo en la baciloscopia positiva fue baja en el África subsahariana, lo cual probablemente refleja la eficacia del programa de control de la tuberculosis en Malawi. La prevalencia relativamente alta de dicha resistencia observada entre los pacientes que no respondieron al tratamiento anterior puede poner de manifiesto la necesidad de un cambio en la política nacional para volver a tratar a este subgrupo de pacientes con tuberculosis.

Salam N, Al-Shaqha WM, Azzi A. Leishmaniasis en Oriente Medio: incidencia y epidemiología. [*Leishmaniasis in the Middle East: Incidence and Epidemiology*]. PLOS Negl Trop Dis [en línea] 2014; 8(10):e3208. [Citado el 24 de octubre de 2014]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0003208>>. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003208

Resumen:

La Leishmaniasis es un problema de salud pública en todo el mundo, con varios países reportando casos incluso de muerte o estigma por las cicatrices desfigurantes residuales. El Oriente Medio es endémico para la leishmaniasis cutánea y países como Siria presentan una elevada incidencia. A pesar de que varios países han establecido programas nacionales de control para contener al flebotomo y el tratamiento de la infección, la enfermedad continúa extendiéndose. Además, Oriente Medio presenta mucha migración humana para mejorar su calidad de vida o por motivos políticos. Estos factores contribuyen a la diseminación y proliferación de las especies causantes de Leishmania y el flebotomo. Este trabajo revisa la epidemiología actual en Iraq, Siria, Arabia Saudí y Jordania, enfatizando el número de casos registrados, las especies de vector, las especies Leishmania y el tratamiento disponible. La información proviene de los informes OMS para cada país y de trabajos en la literatura anteriores y los más actuales.

SUMARIOS

VOLUMEN XXIX N° 4 (enero-abril)

EDITORIAL

287 La lucha contra la lepra es un éxito. *René Stäheli.*

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 289 Eritema nodoso leproso forunculoide: Presentación de un caso. *Beatriz di Martino, Mirtha Rosalba Riveros, Silvia Mancía, Mirtha Rodríguez Masi, Oilda Knopfmacher, Lourdes Bolla de Lezcano.*
- 297 Lepra en Colombia: ¿Se encuentra en la fase de post-eliminación? *Nora Cardona Castro.*
- 309 Lepra en Brasil. *Maria Lucia Fernandes Penna, Maria Aparecida de Faria, Gerson Oliveira Penna.*

NOTICIAS

- 319 Nuevo comité editorial.
- 320 XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2014.
- 321 III Seminario de Salud y Cooperación al Desarrollo, 2014. La perspectiva de género: evolución e implicaciones.
- 322 Cursos Internacionales de Leprología, 2014.
- 324 Simposio Brasileño de Leprología, 2014.
- 324 19º Congreso Internacional de Leprología, China, 2016.
- 324 20º Congreso Internacional de Leprología, Filipinas, 2019.

FORMACIÓN CONTINUADA

325 Lepra y Talidomida. *José Ramón Gómez Echevarría.*

331 RESÚMENES SELECCIONADOS

VOLUMEN XXIX Nº 5 (mayo-agosto)

EDITORIAL

351 70 años ininterrumpidos de divulgación científica sobre la lepra. *Ramón Trénor.*

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

353 Úlceras crónicas como presentación inicial de enfermedad de Hansen. *Beatriz di Martino Ortiz, Tatiana Moreno, Lourdes Rodríguez, Mirtha Rodríguez Masi, Oilda Knopfmacher, Lourdes Bolla de Lezcano.*

359 Prevalencia de alteraciones ungueales en pacientes con lepra en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio". *Ricardo Yuen Pérez, Jorge Mayorga Rodríguez.*

369 Los cien años de tratamiento de Fontilles: 1ª parte. *Mª Francisca Palencia Catalá, José Ramón Gómez Echevarría, Pedro Torres Muñoz.*

409 Utilidad del diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae* y seguimiento de pacientes diagnosticados en Fontilles de 2011 a 2014. *Lucrecia Acosta Soto, Cristina Ferrer Guarino, Pedro Torres Muñoz.*

423 Resúmenes del III Seminario de Salud y Cooperación al Desarrollo, 2014. La perspectiva de género: evolución e implicaciones. *Rosa Ballester, Lidia Montero, Isabel Casabona, Eduardo Alonso, Alberto Belvis, Iñigo Eguren, Mila Font.*

437 El estigma en la lepra: conceptos, causas y determinantes. *Silatham Sermrittirong, Wim H. Van Brakel.*

NOTICIAS

453 Master Medicina Tropical, Universidad Autónoma de Barcelona.

454 Firma del Convenio entre el Sanatorio Agua de Dios (Colombia) y Fontilles (España).

455 Presentación de la biografía de Mauro Guillén Comín, primer Director médico de Fontilles.

456 Cursos internacionales de Leprología 2012.

457 Próximas reuniones y congresos.

NECROLÓGICAS

459 Dr. Michel Lechat

460 Dr. Jacinto Convit

ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

461 Fontilles colabora en la formación de personal de salud para luchar contra la lepra en Nicaragua. *Nelson Caballero.*

463 Fontilles en la India. *B. Vijayakhrisnan.*

FORMACIÓN CONTINUADA

465 Úlcera de Buruli: Actualización. *José Ramón Gómez Echevarría.*

457 RESÚMENES SELECCIONADOS

485 ANEXO: Algunos hechos relevantes en el mundo de la lepra recogidos en Fontilles, revista de Leprología a lo largo de sus 70 años de trayectoria.

VOLUMEN XXIX N° 6 (septiembre-diciembre)

EDITORIAL

559 Situación actual de la lepra. *Pedro Torres.*

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

561 Los cien años de tratamiento de Fontilles: 2ª parte. *Mª Francisca Palencia Catalá, José Ramón Gómez Echevarría, Pedro Torres Muñoz, Vicente Gil, Fátima Moll.*

609 Dolor neuropático en pacientes afectados por la lepra. *José Manuel Ramos, Isabel Belinchón, Francisco Reyes.*

617 Caso familiar intradomiciliario de lepra tuberculoide e índice lepromatoso. *María Lorena Re Domínguez, Tatiana Moreno, Beatriz Di Martino Ortiz, Mirtha Rodríguez Masi, Oilda Knopfmacher Domínguez, Lourdes Bolla Argüello De Lezcano.*

- 625 Patrones de resistencia farmacológica en muestras de *Mycobacterium leprae* de pacientes de lepra con recidivas en los hospitales de The Leprosy Mission (TLM) de India. *Mallika Lavania, Rupendra S. Jadhav, Vedithi Sundeep Chaitanya, Ravindra Turankar, Abraham Selvasekhar, Loretta Das, Famkima Darlong, Ujjwal K. Hambroom, Sandip Kumar, Utpal Sengupta.*

NOTICIAS Y EVENTOS

- 637 Control de pacientes y búsqueda activa en Eldorado, Misiones.
- 639 El embajador de buena voluntad de la OMS contra la lepra visita el sanatorio.
- 641 Nicaragua pronto contará con una guía nacional para el abordaje de la lepra.
- 643 *Fontilles, revista de leprología* celebra 70 años de divulgación científica ininterrumpida.
- 645 Cursos Internacionales de Leprología 2014.
- 646 Próximas reuniones y congresos.

NECROLÓGICAS

- 647 Dr. Robert C. Hastings

ACTUALIDAD DE PROYECTOS

- 649 Promotores de salud de Tipitapa se capacitan en lepra. *Nelson Caballero.*
- 651 Fontilles visita Cuba. *José Ramón Gómez Echevarría.*
- 653 RESÚMENES SELECCIONADOS

663 ÍNDICE DE AUTORES Y MATERIAS

ÍNDICE ALFABÉTICO POR MATERIAS

(AO) Artículo original

(RS) Índice de Revistas.

A

- Actividad apoptótica y células Treg en las lesiones tisulares de pacientes con lepra. Quaresma JA, Esteves PC, de Sousa Aarao TL, de Sousa JR, da Silva Pinto D, Fuzii HT. (R.S.) 475
- Análisis de *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium lepromatosis* en cuatro países. Han XY, Aung FM, Choon SE, Werner B. (R.S.) 654
- Armadillo como modelo de neuropatía periférica en lepra. El. Truman RW, Ebenezer GJ, Pena MT, Sharma R, Balamayooran G, Gillingwater TH, Scollard DM, McArthur JC, Rambukkana A. (R.S.) 336
- Autocuidado de las personas afectadas por lepra en Mozambique. (Grupos de). Deepak S, Estivar Hansine P, Braccini C. (R.S.) 342

B

- Biografía de Mauro Guillén Comín, primer Director médico de Fontilles. (Presentación de la). Noticias. (A.O.) 455
- Biopsias cutáneas de pacientes borderline con reacción tipo 1. (Evaluación de variables histológicas en las). Patnaik N, Agarwal S, Sharma S, Sharma S, Pandhi D. (R.S.) 656
- Buruli causada por *Mycobacterium ulcerans* Subsp shinshuense. (Úlcera de). Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T, Suzutani T, Nakanaga K, Suzuki K, Ishii N. (R.S.) 346
- Buruli en África. (Necesidad urgente de investigar en la clínica, el diagnóstico y la logística para el control de la úlcera de). O'Brien DP, Comte E, Serafini M, Ehounou G, Antierens A, Vuagnat H, Christinet V, Hamami MD. (R.S.) 483
- Buruli. (Persistencia del *Mycobacterium ulcerans* en un reservorio de agua usada por pacientes de úlcera de). Bratschi MW, Ruf MT, Andreoli A, Minyem JC, Kerber S, Wantong FG, Pritchard J, Chawkerá V, Beuret C, Wittwer M, Noumen D, Schürch N, Um Book A, Pluschke G. (R.S.) ... 344
- Buruli. (Reacciones y respuestas paradójicas durante el tratamiento con antibióticos para la infección por *Mycobacterium ulcerans* (úlcera de)). Sambourg E, Dufour J, Edouard S, Morris A, Mosnier E, Reynaud Y, Sainte-Marie D, Nacher M, Guégan JF, Couppié P. (R.S.) 483
- Buruli: actualización. (Úlcera de). Formación continuada. Gómez Echevarría JR. (A.O.) ... 465

C

- Caso familiar intradomiciliario de lepra tuberculoide e índice lepromatoso. Re Domínguez L,

Moreno T, Di Martino Ortiz B, Rodríguez Masi M, Knopfmacher Domínguez O, Bolla Argüello de Elzcano L. (A.O.)	617
Cien años de tratamiento de Fontilles, Los (1ª parte). Palencia Catalá MF, Gómez Echevarría JR, Torres Muñoz P. (A.O.)	369
Cien años de tratamiento de Fontilles, Los (2ª parte). Palencia Catalá MF, Gómez Echevarría JR, Torres Muñoz P, Gil V, Moll F. (A.O.).....	561
Coinfección por Mycobacterium leprae y Mycobacterium haemophilum en un paciente inmunosuprimido iatrogénicamente. Sorelle JA, Beal SG, Scollard DM, Gander RM, Cohen J, Nuara A, Nations S, Cavuoti D. (R.S.)	336
Combinaciones antígenas sinérgicas para el desarrollo de ensayos de liberación de interferon gamma para lepra paucibacilar. Oliveira RM, Hungria EM, de Araújo Freitas A, de Sousa AL, Costa MB, Reed SG, Duthie MS, Stefani MM. (R.S.)	335
Congreso Internacional de Leprología, China, 2016 (19º). Noticias. (A.O.)	324
Congreso Internacional de Leprología, Filipinas, 2019 (20º). Noticias. (A.O.)	324
Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIM), 2014 (XVIII). Noticias. (A.O.)	320
Congresos. (Próximas reuniones y). Noticias. (A.O.)	457
Control de pacientes y búsqueda activa en Eldorado, Misiones. Noticias. (A.O.)	637
Convenio entre el Sanatorio Agua de Dios (Colombia) y Fontilles (España). (Firma del). Noticias. (A. O.)	454
Convit, Dr. Jacinto. Necrológicas. (A.O.)	460
Cursos Internacionales de Leprología, 2014. Noticias. (A.O.)	322
Cursos Internacionales de Leprología, 2014. Noticias. (A.O.)	456
Cursos Internacionales de Leprología, 2014. Noticias. (A.O.)	645

D

Desigualdad y exclusión - la opinión de las personas afectadas de lepra en África y Asia sobre lo que debe incluirse en cualquier marco lógico post Objetivo de Desarrollo del Milenio (Evaluando la). Arulanantham S. (R.S.)	659
Diagnósticas de la lesión única tipo placa de la lepra paucibacilar (Dificultades). Rodrigues Barbieri R, Sales AM, Illarramendi X, Moraes MO, da Costa Nery JA, Moreira SJM, Nunes Sarno E, de Miranda Machado A, Bozza FA. (R.S.)	656
Diagnóstico de la inmunicitoquímica e hibridación in situ en la lepra pediátrica. (Evaluación del valor). Kamal R, Natrajan M, Katoch, Parvez M, Nag VK, Dayal R. (R.S.).....	331
Diagnóstico de la lepra: del laboratorio a la clínica. (Técnicas basadas en PCR para el). Martinez	

AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. (R.S.)	332
Diagnóstico molecular de <i>Mycobacterium leprae</i> y seguimiento de pacientes diagnosticados en Fontilles de 2011 a 2014 (Utilidad del). Acosta Soto L, Ferrer Guarino C, Torres Muñoz P. (A.O.)	409
Divulgación científica sobre la lepra. (70 años ininterrumpidos de). Editorial. Trénor R. (A.O.)	351
Dolor neuropático en pacientes afectados por la lepra. Ramos JM, Belinchón I, Reyes F. (A.O.)	609

E

Edad de la lepra. (Sobre la). Han XY, Silva FJ. (R.S.)	340
Embajador de buena voluntad de la OMS contra la lepra visita el sanatorio (El). (Noticias. (A.O.)	639
Enfermedades tropicales desatendidas en el Estado de Río de Janeiro: informe de varios casos. (Solapamiento de la lepra y otras). Garbin di Luca D, Secchin de Andrade PJ, Sales AM, Martins de Menezes V, Gutierrez Galhardo MC, Fernandez Pimentel MI, Rosankidki Lyra M, Da Costa Nery JA. (R.S.)	331
Epidemiológica de la lepra en Salvador desde 2001 hasta 2009. (Situación). Moreira SC, Batos CJ, Tawil L. (R.S.)	337
Eritema nodoso leprosoforunculoide: Presentación de un caso. Martino B, Riveros R, Mancia S, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L. (A.O.)	289
Erradicando la lepra en Arabia Saudita: vigilancia de los últimos diez años (2003-2012). Assiri A, Yezli S, Tayeb T, Almasri M, Bamgboye AE, Memish ZA. (R.S.)	658
Estatinas incrementan el efecto micobactericida de la rifampicina, Las. Lobato LS, Rosa PS, Ferreira JD, Neumann AD, Silva MG, Nascimento DC, Soares CT, Pedrini SC, Oliveira DS, Monteiro CP, Pereira GM, Ribeiro-Alves M, Hacker MA, Moraes MO, Pessolani MC, Duarte RS, Lara FA. (R.S.)	481
Estigma en la lepra: conceptos, causas y determinantes. (El). Sermittirong S, Van Brakel WH. (A. O.)	437
Evaluación de variables histológicas en las biopsias cutáneas de pacientes borderline con reacción tipo 1. Patnaik N, Agarwal S, Sharma S, Sharma S, Pandhi D. (R.S.)	656
Expresión cutánea diferencial de CCL17 y CCL8 en lepra tuberculoide y lepromatosa. Berrington W, Kunwar CB, Neupane K, van den Eeden SJF, Vary Jr JC, Peterson GJ, Wells RD, Geluk A, Hagge DA. (R.S.)	653

F

Factores de crecimiento y su implicación en la patogénesis de la lepra (Relación entre). De Souza	
---	--

Aarao TL, Esteves NR, Esteves N, de Miranda Soares LP, da Silva Pinto D, Fuzii HT, Quaresma JA. (R.S.)	653
Fontilles colabora en la formación del personal de salud para luchar contra la lepra en Nicaragua. Actualidad de Proyectos. Caballero N. (A.O.)	461
Fontilles en la India. Actualidad de Proyectos. Vijayakrishnan B. (A.O.)	463
Fontilles visita Cuba. Actualidad de proyectos. Gómez Echevarría JR. (A.O.)	651
Fontilles, revista de leprología celebra 70 años de divulgación científica ininterrumpida. Noticias. (A.O.).....	643
Fontilles. (Presentación de la biografía de Mauro Guillén Comín, primer Director médico de). Noticias. (A.O.).....	455

H/I

Historia de la lepra en Río de Janeiro. Avelleira JC, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Vianna FR. (R.S.)	481
Incidencia de la enfermedad de Hansen - Estados Unidos, 1994-2011. Nolen L, Haberling D, Scollard D, Truman R, Rodriguez Lainz A, Blum L, Blaney D. (R.S.)	659
Infección micobacteriana en piel y tejido blanco. Wang SH, Pancholi P. (R.S.)	657
Infección por Mycobacterium leprae y la lepra (Utilidad de las proteínas recombinantes LID-1 y PADL en el cribaje de la). De Souza MM, Netto EM, Nakatani M, Duthie MS. (R.S.)	479
Infecciones micobacterianas (Lepra y Tuberculosis), infección HIV y adultos sanos: Un análisis comparativo de estudios de distintas regiones de la India (Recuentos de CD4+, CD8+, CD3+ y ratio CD4+/CD8+ de pacientes con). Hussain T, Kulsheshtha KK, Yadav VS, Katoch K. (R.S.)	655
Inmune de la lepra. (Micronutrientes que influyen en la respuesta). Passos Vázquez CM, Mendes Netto RS, Ferreira Barbosa KB, Rodrigues de Moura T, De Almeida RP, Duthie MS, Ribeiro de Jesus A. (R. S.)	336
Inmunológica (Síndrome inflamatorio de reconstitución). Lagier JC, Paoult D. (R.S:).....	332
Inmunotinción S-100 en la demostración de los cambios en los nervios y cuantificación de células dendríticas en la lepra. (Papel de la). Mohanraj A, Srinivasan S. (R.S.)	334

L

Lechat, Dr. Michel. Necrológicas. (A.O.)	459
Leishmania visceral relacionada con VIH/SIDA: descripción clínica y epidemiológica de la leishmania visceral en el norte de Brasil. Cordenonzi L, Rezende I, Nascimento P, Rodrigo L, Machado M, da Costa J, da Silva M. (R.S.)	344
Leishmaniasis en Oriente Medio: incidencia y epidemiología. Salam N, Al-Shaqha WM, Azzi A. (R.S.)	661

Lepra canina en Europa: características moleculares y clínicas. (Primer informe de). Dedola C, Zobba R, Pinna Pargaglia ML, Chessa B, Antuofermo E, Polinas M, Pittau M, Alberti A. (R.S.)	345
Lepra en Brasil. Fernandes Penna ML, de Faria MA, Oliveira Penna G. (A.O.)	309
Lepra en Colombia: ¿Se encuentra en la fase de post-eliminación?. Cardona Castro N. (A.O.)	297
Lepra tuberculoide e índice lepromatoso (Caso familiar intradomiciliario de). Re Domínguez L, Moreno T, Di Martino Ortiz B, Rodríguez Masi M, Knopfmacher Domínguez O, Bolla Argüello de Elzcano L. (A.O.)	617
Lepra y Talidomida. Formación continuada. Gomez Echevarría JR. (A.O.)	325
Leprorreacción tipo 1 en lepra histoide. Singh N, Kumari R, Gupta D, Thappa DM, Ganesh RN. (R.S.)	476
Leprorreacciones en tres países endémicos. (Factores de riesgo para las). Scollard DM, Martelli CM, Stefani MM, Maroja MD, Villahermosa L, Pardillo F, Tamang KB. (R.S.)	657
Lesiones tisulares de pacientes con lepra. (Actividad apoptótica y células Treg en las). Quaresma JA, Esteves PC, de Sousa Aarao TL, de Sousa JR, da Silva Pinto D, Fuzii HT. (R.S.)	475
Lucha contra la lepra es un éxito, La. Editorial. Stäheli R. (A.O.)	287
Lucio: informe de cinco casos. (Fenómeno de). Curi PF, Villaroel JS, Migliore N, Albertengo A, Aquino ML, Ceccato F, Paira S. (R.S.)	475

M/N

M. leprae mediante las vacunas ID83/GLA-SE e ID93/GLA-SE desarrolladas para la tuberculosis (Protección frente a la infección por). Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, Sampaio LH, Oliveira RM, Sousa AL, Stefani MM, Maeda Y, Matsuoka M, Makino M, Reed SG. (R.S.)	477
Master Medicina Tropical, Universidad Autónoma de Barcelona. Noticias. (A.O.)	453
Medicamentos para tratar la lepra. (La supervivencia del Mycobacterium leprae intracelular después de la acumulación del colesterol en los macrófagos infectados: una diana potencial para nuevos). Mattos KA, Oliveira VC, Berrêdo-Pinho M, Amaral JJ, Antunes LC, Melo RC, Acosta CC, Moura DF, Olmo R, Han J, Rosa OS, Almeida PE, Finlay BB, Borchers CH, Sarno EM, Bozza PT, Atella GC, Pessolani MC. (R.S.)	333
Migración entre afectados por lepra: estudio de la población en el Brasil Central. Murto C, Ariza L, Alencar CH, Chichava OA, Oliveira AR, Kaplan C, Silva LF, Heukelbach J. (R.S.)	338
Mozambique. (Grupos de autocuidado de las personas afectadas por lepra en). Deepak S, Estivar Hansine P, Braccini C. (R.S.)	342
Multiterapia en pacientes de lepra en Estados Unidos (Resistencia a la). Williams DL, Lewis C, Sandoval FG, Robbins N, Keas S, Gillis TP, Scollard DM. (R.S.)	343
Mycobacterium leprae en restos arqueológicos de cementerios Nabe-Kaburi (cabezas	

cubiertas con ollas de hierro), en Japón. (Evidencia paleopatológica y detección de ADN de). Suzuki K, Saso A, Hoshino K, Sakurai J, Tanigawa K, Luo Y, Ishido Y, Mori S, Hirata K, Ishii N. (R.S.)	341
Mycobacterium leprae intracelular después de la acumulación del colesterol en los macrófagos infectados: una diana potencial para nuevos medicamentos para tratar la lepra. (La supervivencia del). Mattos KA, Oliveira VC, Berrêdo-Pinho M, Amaral JJ, Antunes LC, Melo RC, Acosta CC, Moura DF, Olmo R, Han J, Rosa OS, Almeida PE, Finlay BB, Borchers CH, Sarno EM, Bozza PT, Atella GC, Pessolani MC. (R.S.)	333
Mycobacterium leprae y la lepra. (Utilidad de las proteínas recombinantes LID-1 y PADL en el cribaje de la infección por). De Souza MM, Netto EM, Nakatani M, Duthie MS. (R.S.)	479
Mycobacterium leprae y Mycobacterium lepromatosis en cuatro países (Análisis de). Han XY, Aung FM, Choon SE, Werner B. (R.S.)	654
Mycobacterium leprae y seguimiento de pacientes diagnosticados en Fontilles de 2011 a 2014 (Utilidad del diagnóstico molecular de). Acosta Soto L, Ferrer Guarino C, Torres Muñoz P. (A.O.)	409
Mycobacterium tuberculosis en Malawi: una encuesta transversal. (Resistencia medicamentosa al). Abouyannis M, Dacombe R, Dambe I, Mpunga J, Faragher B, Gausi F, Ndhlovu H, Kachiza C, Suarez P, Mundy C, Banda HT, Nyasulu I, Bertel Squire S. (R.S.)	660
Mycobacterium ulcerans (úlceras de Buruli). (Reacciones y respuestas paradójicas durante el tratamiento con antibióticos para la infección por). Sambourg E, Dufour J, Edouard S, Morris A, Mosnier E, Reynaud Y, Sainte-Marie D, Nacher M, Guégan JF, Couppié P. (R.S.)	483
Mycobacterium ulcerans en un reservorio de agua usada por pacientes de úlcera de Buruli. (Persistencia del). Bratschi MW, Ruf MT, Andreoli A, Minyem JC, Kerber S, Wantong FG, Pritchard J, Chawker V, Beuret C, Wittwer M, Noumen D, Schürch N, Um Book A, Pluschke G. (R.S.)	344
Mycobacterium ulcerans Subsp shinshuense. (Úlcera de Buruli causada por). Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T, Suzutani T, Nakanaga K, Suzuki K, Ishii N. (R.S.)	346
Neuropatía periférica en lepra. (El armadillo como modelo de). Truman RW, Ebenezer GJ, Pena MT, Sharma R, Balamayooran G, Gillingwater TH, Scollard DM, McArthur JC, Rambukkana A. (R.S.)	336
Neuropático en pacientes afectados por la lepra (Dolor). Ramos JM, Belinchón I, Reyes F. (A.O.)	609
Nicaragua pronto contará con una guía nacional para el abordaje de la lepra. Noticias. (A.O.)	641
Nuevo comité editorial. Noticias. (A.O.)	319

P

Patogénesis de la lepra (Relación entre factores de crecimiento y su implicación en la). De Souza	
---	--

Aarao TL, Esteves NR, Esteves N, de Miranda Soares LP, da Silva Pinto D, Fuzii HT, Quaresma JA. (R.S.)	653
Patrones de resistencia farmacológica en muestras de <i>Mycobacterium leprae</i> de pacientes de lepra con recidivas en los hospitales de The Leprosy Mission (TLM) de India. Lavania M, Jadhav RS, Chaitabya VS, Turankar R, Selvasekhar A, Das L, Darlong F, Hambroom UK, Kumar S, Sengupta U. (A.O.)	625
PCR para el diagnóstico de la lepra: del laboratorio a la clínica. (Técnicas basadas en). Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. (R.S.)	332
Prevalencia de alteraciones ungueales en pacientes con lepra en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio". Yuen Pérez R, Mayorga Rodríguez J. (A.O.)	359
Prevención en la interrupción de la transmisión de la lepra. (Papel de la búsqueda de contactos y estrategias de). Smith WCS, Aerts A. (R.S.)	478
Prevenir episodios repetidos de reacción tipo 2 de lepra empleando talidomida 100 mg/día. Putinatti MS, Lastória JC, Padovani CR. (R.S.)	342
Promotores de salud de Tipitapa se capacitan en lepra. Actualidad de proyectos. Caballero N. (A.O.)	649
Protección frente a la infección por <i>M. leprae</i> mediante las vacunas ID83/GLA-SE e ID93/GLA-SE desarrolladas para la tuberculosis. Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, Sampaio LH, Oliveira RM, Sousa AL, Stefani MM, Maeda Y, Matsuoka M, Makino M, Reed SG. (R.S.)	477
Proteínas recombinantes LID-1 y PADL en el cribaje de la infección por <i>Mycobacterium leprae</i> y la lepra (Utilidad de las). De Souza MM, Netto EM, Nakatani M, Duthie MS. (R.S.)	479
Próximas reuniones y congresos. Noticias. (A.O.)	646

R

Ratón desnudo atímico. (Protocolo optimizado para el control de cepas de <i>Mycobacterium leprae</i> : conservación en congelación y en). Trombone AP, Pedrini SC, Diório SM, Belone Ade F, Fachin LR, do Nascimento DC, Rosa PS. (R.S.)	339
Reacción tipo 2 de lepra empleando talidomida 100 mg/día (Prevenir episodios repetidos de). Putinatti MS, Lastória JC, Padovani CR. (R.S.)	342
Recuentos de CD4+, CD8+, CD3+ y ratio CD4+/CD8+ de pacientes con infecciones micobacterianas (Lepra y Tuberculosis), infección HIV y adultos sanos: Un análisis comparativo de estudios de distintas regiones de la India. Hussain T, Kulshreshtha KK, Yadav VS, Katoch K. (R.S.)	655
Resistencia a la multiterapia en pacientes de lepra en Estados Unidos. Williams DL, Lewis C, Sandoval FG, Robbins N, Keas S, Gillis TP, Scollard DM. (R.S.)	343
Resistencia farmacológica en muestras de <i>Mycobacterium leprae</i> de pacientes de lepra con recidivas en los hospitales de The Leprosy Mission (TLM) de India (Patrones de). Lavania M,	

Jadhav RS, Chaitabya VS, Turankar R, Selvasekhar A, Das L, Darlong F, Hambroom UK, Kumar S, Sengupta U. (A.O.)	625
Resistencia medicamentosa al Mycobacterium tuberculosis en Malawi: una encuesta transversal. Abouyannis M, Dacombe R, Dambe I, Mpunga J, Faragher B, Gausi F, Ndhlovu H, Kachiza C, Suarez P, Mundy C, Banda HT, Nyasulu I, Bertel Squire S. (R.S.)	660
Rifampicina. (Las estatinas incrementan el efecto micobactericida de la). Lobato LS, Rosa PS, Ferreira JD, Neumann AD, Silva MG, Nascimento DC, Soares CT, Pedrini SC, Oliveira DS, Monteiro CP, Pereira GM, Ribeiro-Alves M, Hacker MA, Moraes MO, Pessolani MC, Duarte RS, Lara FA. (R.S.)	481
Robert C. Hastings. Necrológicas. (A.O.)	647

S

Seminario de Salud y Cooperación al Desarrollo, 2014: La perspectiva de género; evolución e implicaciones. (III). Noticias. (A.O.)	321
Seminario de Salud y Cooperación al Desarrollo, 2014: La perspectiva de género; evolución e implicaciones. (Resúmenes del III). Ballester R, Montero L, Casabona I, Alonso E, Belvis A, Eguren I, Font M. (A.O.)	423
Serodiagnóstico para la lepra paucibacilar. (Evaluación de la proteína-I principal membrana como instrumento). Tsukamoto Y, Maeda Y, Makino M. (R.S.)	476
Simposio Brasileño de Leprología, 2014. Noticias. (A.O.)	324
Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica. Lagier JC, Paoult D. (R.S.)	332
Situación actual de la lepra. Torres P. Editorial. (A.O.)	559

T

Talidomida 100 mg/día. (Prevenir episodios repetidos de reacción tipo 2 de lepra empleando). Putinatti MS, Lastória JC, Padovani CR. (R.S.)	342
Talidomida. (Lepra y). Formación continuada. Gomez Echevarría JR. (A.O.)	325
Transmisión de la lepra. (Papel de la búsqueda de contactos y estrategias de prevención en la interrupción de la). Smith WCS, Aerts A. (R.S.)	478
Transmisión de la lepra. (Tipificación molecular basada en polimorfismos de nucleótido único de M. leprae en familias con múltiples casos de lepra y sus alrededores para comprender la transmisión de la lepra). Turankar RP, Lavania M, Chaitanya VS, Sengupta U, Darlong F, Siva KS, Jadhav RS. (R.S.)	339
Tratamiento de Fontilles. (Los cien años de) (1ª parte). Palencia Catalá MF, Gómez Echevarría JR, Torres Muñoz P. (A.O.)	369
Tratamiento de Fontilles. (Los cien años de) (2ª parte). Palencia Catalá MF, Gómez Echevarría JR, Torres Muñoz P, Gil V, Moll F. (A.O.)	561

Tuberculosis (Protección frente a la infección por <i>M. leprae</i> mediante las vacunas ID83/GLA-SE e ID93/GLA-SE desarrolladas para la). Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, Sampaio LH, Oliveira RM, Sousa AL, Stefani MM, Maeda Y, Matsuoka M, Makino M, Reed SG. (R.S.)	477
Tuberculosis y lepra en Italia. Nuevas evidencias arqueológicas. Rubini M, Zaio P, Roberts C. (R.S.)	341
Tuberculosis: biomarcadores de protección, enfermedad y respuesta al tratamiento. (Niveles de anticuerpos epítotope-específicos en la). Bothamley GH. (R.S.).....	482
Úlcera de Buruli en África. (Necesidad urgente de investigar en la clínica, el diagnóstico y la logística para el control de la). O'Brien DP, Comte E, Serafini M, Ehounou G, Antierens A, Vuagnat H, Christinet V, Hamami MD. (R.S.)	483

U/V

Úlcera de Buruli. (Reacciones y respuestas paradójicas durante el tratamiento con antibióticos para la infección por <i>Mycobacterium ulcerans</i>). Sambourg E, Dufour J, Edouard S, Morris A, Mosnier E, Reynaud Y, Sainte-Marie D, Nacher M, Guégan JF, Couppié P. (R.S.)	483
Úlcera de Buruli: actualización. Formación continuada. Gómez Echevarría JR. (A.O.).....	465
Úlceras crónicas como presentación inicial de enfermedad de Hansen. Di Martino Ortiz B, Moreno T, Rodríguez L, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L. (A.O.)	353
Úlceras crónicas de pacientes de lepra ya tratados: un estudio de casos en el Sur de Brasil. (Evaluación fenotípica y molecular y susceptibilidad microbiana en muestras de). Gelatti LC, Bonamigo RR, Becker AP, Eidt LM, Ganassini L, D'Azevedo PA. (R.S.)	480
Ungueales en pacientes con lepra en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio". (Prevalencia de alteraciones). Yuen Pérez R, Mayorga Rodríguez J. (A.O.)	359
Vacunas ID83/GLA-SE e ID93/GLA-SE desarrolladas para la tuberculosis (Protección frente a la infección por <i>M. leprae</i> mediante las). Duthie MS, Coler RN, Laurance JD, Sampaio LH, Oliveira RM, Sousa AL, Stefani MM, Maeda Y, Matsuoka M, Makino M, Reed SG. (R.S.)	477

ÍNDICE ALFABÉTICO POR AUTORES

A

Abouyannis M: 660
Acosta Soto, L: 409
Acosta, CC: 333
Aerts, A: 478
Agarwal S: 656
Albertengo, A: 475
Alberti, A: 345
Alencar, CH: 338
Almasri M: 658
Almeida, PE: 333
Almeida, RP de: 336
Alonso, E: 423
Al-Shaqha WM: 661
Amaral, JJ: 333
Andreoli, A: 344
Antierens, A: 483
Antunes, LC: 333
Antuofermo, E: 345
Aquino, ML: 475
Araújo Freitas, A de: 335
Ariza, L: 338
Arulanantham S: 659
Assiri A: 658
Atella, GC: 333
Aung FM: 654
Avelleira, JC: 481
Azevedo, PA D': 480
Azzi A: 661

B

Balamayooran, G: 336
Ballester, R: 423
Bamgboye AE: 658
Banda HT: 660
Batos, CJ: 337
Beal, SG: 336
Becker, AP: 480
Belinchón I: 609

Belone Ade, F: 339
Belvis, A: 423
Bernardes Filho, F: 481
Berrêdo-Pinho, M: 333
Berrington W: 653
Bertel Squire S: 660
Beuret, C: 344
Blaney D: 659
Blum L: 659
Bolla de Lezcano,
L: 289, 353, 617
Bonamigo, RR: 480
Borchers, CH: 333
Bothamley, GH: 482
Bozza FA: 656
Bozza, PT: 333
Braccini, C: 342
Bratschi, MW: 344

C/CH

Caballero, N: 461, 649
Cardona-Castro, N: 297
Casabona, I: 423
Cavuoti, D: 336
Ceccato, F: 475
Chaitanya, VS: 339, 625
Chakwera, V: 344
Chessa, B: 345
Chichava, OA: 338
Choon SE: 654
Christinet, V: 483
Cohen, J: 336
Coler, RN: 477
Comte, E: 483
Cordenonzi, L: 344
Costa Nery, JA da: 331, 656
Costa, J da: 344
Costa, MB: 335
Couppié, P: 483
Curi, PF: 475

D

Dacombe R: 660
Dambe I: 660
Dalong, F: 339, 625
Das L: 625
Dayal R: 331
Dedola, C: 345
Deepak, S: 342
Diório, SM: 339
Duarte, RS: 482
Dufour, J: 483
Duthie, MS: 335, 336
Duthie, MS: 477, 479

E

Ebenezer, GJ: 336
Edouard, S: 483
Eguren, I: 423
Ehounou, G: 483
Eidt, LM: 480
Esteves N: 653
Esteves NR: 653
Esteves, PC: 475
Estivar Hansine, P: 342

F

Fachin, LR: 339
Faragher B: 660
Faria, MA de: 309
Fernandes Penna, ML: 309
Fernandez Pimentel, MI: 331
Ferreira Barbosa, KB: 336
Ferreira, JD: 481
Ferrer Guarino, C: 409
Finlay, BB: 333
Font, M: 423
Fuzii, HT: 475, 653

G

Ganassini, L: 480
Gander, RM: 336
Ganesh, RN: 476
Garbin di Luca, D: 331
Gelatti, LC: 480
Geluk A: 653
Gil V: 369, 561
Gillingwater, TH: 336
Gillis, TP: 343
Gómez Echevarría, JR: 325,
369, 465, 561, 651
Guégan, JF: 483
Gupta, D: 476
Gutierrez Galhardo, MC: 331

H

Haberling D: 659
Hacker, MA: 481
Hagge DA: 653
Hamami, MD: 483
Hambroom UK: 625
Han, J: 333
Han, XY: 340, 654
Heukelbach, J: 338
Hirata, K: 341
Hoshino, K: 341
Hungria, EM: 335
Hussain T: 655

I

Illarramendi X: 656
Ishido, Y: 341
Ishii, N: 341, 346

J

Jadhav, RS: 339, 625

K

Kachiza C: 660
Kamal, R: 331

Kaplan, C: 338
Katoch K: 655
Katoch: 331
Keas, S: 343
Kerber, S: 344
Kikuchi, N: 346
Knopfmacher, O: 289, 617
Knopfmacher, O: 353
Kulsheshtha KK: 655
Kumar S: 625
Kumari, R: 476
Kunwar CB: 653

L

Lagier, JC: 332
Lara, FA: 482
Lastória, JC: 342
Laurance, JD: 477
Lavana, M: 339, 625
Lewis, C: 343
Lobato, LS: 481
Luo, Y: 341

M

Machado, M: 344
Maeda, Y: 477
Makino, M: 477
Mancia, S: 289
Marojoa MD: 657
Martelli CM: 657
Martinez, AN: 332
Martino, B Di: 289, 353, 617
Martins de Menezes, V: 331
Matsuoka, M: 477
Mattos, KA: 333
Mayorga Rodríguez, J: 359
McArthur, JC: 336
Melo, RC: 333
Memish ZA: 658
Mendes Netto, RS: 336
Migliore, N: 475
Minyem, JC: 344

Miranda Machado A de: 656
Miranda Soares LP de: 653
Mohanraj, A: 334
Moll F: 369, 561
Monteiro, CP: 481
Montero, L: 423
Moraes MO: 656
Moraes, MO: 332
Moraes, MO: 482
Moreira SJM: 656
Moreira, SC: 337
Moreno, T: 353, 617
Morris, A: 483
Mosnier, E: 483
Moura, DF: 333
Mpunga J: 660
Mundy C: 660
Murto, C: 338

N

Nacher, M: 483
Nag, VK: 331
Nakanaga, K: 346
Nakatani, M: 479
Nascimento, DC do: 339, 481
Nascimento, P: 344
Nations, S: 336
Natrajan, M: 331
Ndhlovu H: 660
Netto, EM: 479
Neumann, AD: 481
Neupane K: 653
Nolen L: 659
Noumen, D: 344
Nuara, A: 336
Nunes Sarno E: 656
Nyasulu I: 660

O

O'Brien, DP: 483
Ohtsuka, M: 346
Oliveira Penna, G: 309

Oliveira, AR: 338
Oliveira, DS: 481
Oliveira, RM: 335, 477
Oliveira, VC: 333
Olmo, R: 333

P/Q

Padovani, CR: 342
Paira, S: 475
Palencia Catalá, MF: 369, 561
Pancholi P: 657
Pandhi D: 656
Pardillo F: 657
Parvez, M: 331
Passos Vázquez, CM: 336
Patnaik N: 656
Pedrini, SC: 339
Pedrini, SC: 481
Pena, MT: 336
Pereira, GM: 481
Pessolani, MC: 333
Pessolani, MC: 482
Peterson GJ: 653
Pinna Parpaglia, ML: 345
Pittau, M: 345
Pluschke, G: 344
Polinas, M: 345
Priitchard, J: 344
Putinatti, MS: 342
Quaresma, JA: 475, 653
Quaresma, MV: 481

R

Rambukkana, A: 336
Ramos JM: 609
Raoult, D: 332
Re Domínguez ML: 617
Reed, SG: 335, 477
Reyes F: 609
Reynaud, Y: 483
Rezende, I: 344
Ribeiro de Jesus, A: 336

Ribeiro-Alves, M: 481
Riveros, R: 289
Robbins, N: 343
Roberts, C: 341
Rodrigo, L: 344
Rodrigues Barbieri R: 656
Rodrigues de Moura, T: 336
Rodríguez Lainz A: 659
Rodríguez Masi,
M: 289, 353, 617
Rodríguez, L: 353
Rosa, OS: 333
Rosa, PS: 339, 481
Rosandkidki Lyra, M: 331
Rubini, M: 341
Ruf, MT: 344

S

Sainte-Marie, D: 483
Sakurai, J: 341
Salam N: 661
Sales, AM: 331, 656
Sambourg, E: 483
Sampaio, LH: 477
Sandoval, FG: 343
Sarno, EM: 333
Saso, A: 342
Schürch, N: 344
Scollard,
DM: 336, 343, 657, 659
Secchin de Andrade, PJ: 331
Selvasekhar A: 625
Sengupta, U: 339, 625
Serafini, M: 483
Sermittirong, S: 437
Sharma S: 656
Sharma, R: 336
Silva Pinto, D da: 475, 653
Silva, FJ: 340
Silva, LF: 338
Silva, M da: 344
Silva, MG: 481
Singh, N: 476

Siva Sai, KS: 339
Smith, WCS: 478
Soares, CT: 481
Sorelle, JA: 336
Sousa Aarao, TL de: 475
Sousa, AL de: 335
Sousa, AL: 477
Sousa, JR de: 475
Souza Aarao TL de: 653
Souza, MM de: 479
Srinivasan, S: 334
Stäheli, R: 287
Stefani MM: 657
Stefani, MM: 335
Stefani, MM: 477
Suarez P: 660
Suzuki, K: 341, 346
Suzutani, T: 346

T

Talhari, C: 332
Talhari, S: 332
Tamang KB: 657
Tanigawa, K: 341
Tawil, L: 337
Tayeb T: 658
Thappa, DM: 476
Torres Muñoz, P: 369, 409,
559, 561
Trénor, R: 351
Trombone, AP: 339
Truman, RW: 336, 659
Turankar, RP: 339, 625

U/V

Um Book, A: 344
Van Brakel, W: 437
Van den Eeden SFJ: 653
Vary Jr JC: 653
Vianna, FR: 481
Vijayakrishnan, B: 463
Villahermosa L: 657

Villaroel, JS: 475
Vuagnat, H: 483

W

Wang SH: 657
Wantong, FG: 344
Wells RD: 653
Werner B: 654
Williams, DL: 343
Wittwer, M: 344

X / Y

Yadav VS: 655
Yamamoto, T: 346
Yezli S: 658
Yuen Pérez, R: 359

Z

Zaio, P: 341
Zobba, R: 345

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

No
necesita
sello

fontilles
salud  desarrollo

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

SABADELLCAM

Cuenta: 0081-1052-29-0001001208

IBAN / BIC: ES42 0081 1052 2900 0100 1208 / BSAB ESBB

fecha y firma

