

SUMARIO

EDITORIAL

411 100 años de Fontilles, 100 años de formación, 100 años de ciencia. M. PÉREZ.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

413 Lepra espontánea en chimpancé (*Pan Troglodytes*). A propósito de cuatro casos. F. FARIÑAS, P. RODRÍGUEZ, L. FLORES.

417 Tendencias a nivel global de la rehabilitación de discapacidades y sus implicaciones para los programas de lepra. MAYA THOMAS y MALIAKAL JOSEPH THOMAS.

425 Estudio sobre la disminución de leproreacciones 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. ROSARIO TORRES TORRES, JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA y FÁTIMA MOLL CERVERA.

447 Lo más destacado del 17º Congreso Internacional de Leprología. STEPHEN L. WALKER.

NOTICIAS

455 Cursos especializados de Leprología. Ediciones 2008 - Médicos y Personal Sanitario.

456 XVII Congreso CILAD.

FORMACIÓN CONTINUADA

457 Patología de la lepra. JESÚS CUEVAS SANTOS.

RESÚMENES SELECCIONADOS

473-486

Vol. XXVI
Núm. 5 - 2008

revista de LEPROLOGÍA





ILEP

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

234 Blythe Road
London, W14 0HJ, UK

Tel: +44 (0)20 7602 6925

Fax: +44 (0)20 7371 1621

E-mail: ilep@ilep.org.uk

Web site: www.ilep.org.uk



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

Registered Charity No. 280676

revista de **LEPROLOGÍA**

EDITORA

Dra. Montserrat Pérez López

EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

Dr. Pedro Torres Muñoz

SECRETARIA

Verónica Mas Oliver

COMITÉ EDITORIAL

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

PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

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

IMPRIME

Federico Domenech, S. A. Valencia

Depósito Legal: V. 420-1958

ISSN: 0367-2743

SECRETARÍA

Biblioteca médica.

03791 Fontilles (Alicante)

España

biblioteca@fontilles.org

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

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

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

100 AÑOS DE FONTILLES, 100 AÑOS DE FORMACIÓN, 100 AÑOS DE CIENCIA

La respuesta inmune cutánea (tanto innata como adaptativa) involucra la acción coordinada de células dérmicas y epidérmicas mediada por una intrincada red de citoquinas. En 1978 Streilein propuso que un sistema inmuno-especializado proporciona inmunidad cutánea, e introdujo el concepto de "tejido linfoide asociado a la piel" (SALT). El SALT se encuentra clásicamente integrado por células residentes en la epidermis, queratinocitos, células de Langerhans y melanocitos, y también por linfocitos epidermotrópicos y los ganglios regionales asociados a la piel. Sin embargo, normalmente en el área perivascular de las vénulas poscapilares de la dermis papilar, existe una gran concentración de células relacionadas con la respuesta inmune: mastocitos, macrófagos y linfocitos T, tanto (CD4+) como (CD8+) asociadas al endotelio vascular y a los pericitos. Este sitio denominado unidad perivascular dérmica (UPVD), se convierte en un lugar de gran actividad durante los procesos inflamatorios. Es interesante consignar que en la piel normal existen alrededor de 4 billones de linfocitos, un 90% de los cuales se agrupan en la unidad perivascular dérmica y en su gran mayoría corresponden al fenotipo memoria CD45RO+, expresando un porcentaje mayor del 5% el antígeno asociado a los linfocitos cutáneos (CLA). En la epidermis normal se encuentra un número muy escaso de los linfocitos presentes en la piel y son en su mayoría LTCD8+. La actividad concertada de los elementos celulares descritos en el SALT y de los ubicados en la unidad perivascular dérmica provee a la piel de protección inmune frente a agresiones externas y el desarrollo de neoplasias cutáneas. En resumen, la actividad inmune en la piel se desarrolla a través de mecanismos en los que intervienen células residentes en ella y otras que comparte con otros tejidos y sistemas.

Este complejo y todavía, en muchos aspectos, desconocido mecanismo del sistema inmune, va a ser ampliamente tratado en el próximo Simposio Internacional de Leprología que se celebrará en la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo de Valencia, el 29 y 30 del próximo mes de enero de 2009, para conmemorar el centenario de Fontilles. Se tratarán de manera particular los nuevos avances en la genética de las micobacterias, la viabilidad de las mismas dentro de un amplio temario, que incluye también aspectos relacionados con la historia de la lepra, los descubrimientos científicos que marcaron un hito en la historia de la enfermedad y las nuevas perspectivas en cuanto a métodos diagnósticos, y pautas terapéuticas.

Por ello se trata de un certamen dedicado a un amplio, pero selecto público que incluye biólogos, médicos, farmacéuticos, veterinarios, inmunólogos, químicos, etc., en fin todo aquel que esté interesado en el micromundo de las micobacterias,

especialmente la responsable de la enfermedad de Hansen. Con ello intentaremos enriquecer nuestros conocimientos, establecer y reanudar relaciones institucionales, etc, todo aquello que contribuya a la lucha contra esta milenaria enfermedad y sobre todo en beneficio del más importante, el enfermo.

Agradecimiento al Dr. F. Fariñas por la descripción de la parte inmunológica.

DRA. MONTSERRAT PÉREZ
Asesor Científico de Fontilles

LEPRA ESPONTÁNEA EN CHIMPANCÉ (*PAN TROGLODYTES*). A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS

F. Fariñas^{1,2}, P. Rodríguez³, L. Flores³

RESUMEN

La lepra en primates se describe cada vez con más frecuencia, y mucho de estos casos se originan de forma espontánea, tras determinadas condiciones de estrés o coinfección por *Virus de la Inmunodeficiencia Simiesca* (SIV). Describimos un "brote" de lepra lepromatosa simiesca en cuatro chimpancés mantenidos en cautividad en un centro de experimentación animal. El tratamiento de estos animales dio lugar a una remisión completa de las lesiones a los 16 meses de tratamiento con MDT, sin embargo, uno de los animales, desarrolló una leproreacción con aparición de un eritema nodoso leproso, a los dos meses de iniciado el tratamiento. Paralelamente al estudio clínico-patológico, en estos cuatro casos pusimos de manifiesto la existencia de alteraciones inmunohistopatológicas dérmicas semejantes a las descritas para la forma lepromatosa de lepra humana.

PALABRAS CLAVE: Lepra, chimpancé, lepra simiesca, inmunopatología, Virus de Inmunodeficiencia Simiesca (SIV).

SUMMARY

Leprosy in primates is being reported more frequently, and many cases are "spontaneous", because of stress conditions and *Simian Immunodeficiency Virus*

¹ Instituto de Patología y Enfermedades Infecciosas (IAMA)

² Dermatodiagnostics

³ Wildvets. Veterinarios para la fauna salvaje
iamalab@hotmail.com, dermatodiagnostics@hotmail.es

Correspondencia a:

Dr. Fernando Fariñas Guerrero

Instituto de Patología y Enfermedades Infecciosas

Dermatodiagnostics

C/ Domingo Lozano, 60-62

29010-MÁLAGA (ESPAÑA)

Tlf.: 952 28 45 04 - Fax: 952 30 76 62

E-mail: iamalab@hotmail.com; dermatodiagnostics@hotmail.es

(SIV) coinfection. We report an “outbreak” of simian lepromatose leprosy in four chimpanzees kept in captivity in an animal research center. Therapy of these animals, showed a complete remission of lesions in 16 months after MDT treatment, however, one animal developed a leproreacion with an erythema nodosum leprosum (ENL) two months after beginning the therapy. Equally we report the existence, in these animals, of cutaneous immunohistopathologic changes similar to human lepromatose leprosy.

KEYWORDS: Leprosy, chimpanzee, simian leprosy, immunopathology, Simian Immunodeficiency Virus (SIV)

Las “micobacteriosis” afectan tanto a primates del “viejo mundo” como a especies de primates del “nuevo mundo”. Dentro de estas enfermedades, quizás la más conocida, estudiada y descrita es la tuberculosis por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*, que causan una alta morbi-mortalidad en estas especies. Igualmente, se han reportado otras micobacteriosis “oportunistas” por *M. avium-intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. africanum* y *M. goodii*. Sólo recientemente, se están describiendo otras como la enfermedad de Johne (Paratuberculosis por *M. avium subsp paratuberculosis*) y la lepra, con infecciones naturales de esta última en las especies *Cercocebus atys* (monos mangabey) y *Pan troglodytes* (chimpancé), describiéndose en todos los casos el desarrollo de una lepra de tipo lepromatoso multibacilar, desconociéndose por completo los mecanismos inmunopatogénicos que subyacen, aunque se sospecha que puedan tener semejanzas con los descritos para la especie humana¹⁻⁷.

Algunos de estos casos se consideran espontáneos y casi siempre asociados a fenómenos de inmunodepresión relacionados con co-infección por *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV), estrés, desnutrición, etc).

Presentamos un caso de lepra espontánea en cuatro chimpancés SIV negativos, con buena condición corporal, procedentes de un centro de experimentación donde, después de la administración de una vacuna experimental para humanos, los animales desarrollan lesiones nodulares en manos, antebrazos y región craneo-facial (frente, mejillas, labio inferior, orejas y área periorbital). Se biopsian los nódulos y se remiten a nuestro centro, junto con muestras de exudados nasales y muestras de sangre de cada uno de los animales.

La baciloscopia directa de los exudados, mostró en los cuatro chimpancés, resultados positivos con presencia de innumerables formas micobacterianas. El examen histológico de las piezas remitidas puso en evidencia la presencia de una epidermis atrófica y una dermis difusamente infiltrada por macrófagos “espumosos” vacuolados (células de Virchow) y escasos linfocitos. Entre la epidermis y la zona de infiltración se aprecia una banda clara subepidérmica (banda de Unna). Ante la sospecha de lesión de lepra lepromatosa se procede a la realización de una tinción de Fite-Faraco para la demostración de los bacilos leproso, evidenciando en ésta, la existencia de innumerables formas bacilares intracitoplasmáticas, muchas de ellas agrupadas en “globis”. La aplicación de técnicas de PCR “in

situ" fueron positivas para *Mycobacterium leprae*, diagnosticándose el caso como lepra lepromatosa o multibacilar. Paralelamente a este diagnóstico, se procedió a la determinación serológica de anticuerpos frente al glicolípido fenólico 1 (PGL-1) resultando éste en un alto título de anticuerpos.

Tras el diagnóstico de lepra lepromatosa simiesca, se instaura el tratamiento de los animales con MDT (Clofazimina, Dapsona y Rifampicina), resolviéndose el cuadro favorablemente después 16 meses de quimioterapia antimicrobiana. Sin embargo, uno de los animales desarrolló nódulos superficiales y profundos, eritematosos y dolorosos a la palpación, aproximadamente dos meses después de iniciado el tratamiento. Se procedió a biopsiar uno de estos nódulos, y el examen microscópico reveló la existencia de una dermis superficial y profunda edematosa e intensamente infiltrada por polimorfonucleares neutrófilos con presencia de ingentes cantidades de "debris" celular. A nivel de los pequeños vasos se apreció la existencia de una vasculitis leucocitoclástica y necrosis vascular con presencia de hemorragias focales. La determinación de inmunocomplejos en tejido mediante técnicas de inmunofluorescencia, demostraron la existencia de inmunocomplejos compuestos por IgG, IgM y complemento en las paredes vasculares, lo que confirmó el diagnóstico clínico-patológico de eritema nodoso leproso. El tratamiento con dexametasona + aspirina dio lugar a una remisión completa de las lesiones en este animal.

Por otra parte, y paralelamente al estudio clínico del brote, aprovechando la gran cantidad de muestras recogidas, llevamos a cabo estudios inmunohistológicos de las piezas biópsicas. Actualmente se tiene evidencia que, desde un punto de vista inmunopatológico, en la especie humana se observan alteraciones en la densidad y expresión de determinadas células y marcadores inmunológicos asociados a las distintas formas de presentación de la infección por *Mycobacterium leprae*. Estas alteraciones tienen que ver con el grado de inmunorespuesta desarrollada frente al microorganismo, no entendiéndose bien los mecanismos que subyacen a tales alteraciones.

En base a esto, llevamos a cabo un estudio inmunohistopatológico de las biopsias remitidas, con objeto de estudiar las posibles alteraciones inmunológicas y ver su coincidencia o no con el cuadro apreciado en humanos. Para ello estudiamos la existencia de posibles alteraciones en el número de células de Langerhans epidérmicas y en la expresión de moléculas MHC de clase II. La aplicación de técnicas de inmunohistoquímica frente al antígeno CD1a, para la tinción específica de células de Langerhans, y frente a moléculas HLA de clase II (HLA DR), dio como resultado una disminución significativa en el número de estas células presentadoras de antígeno y de la expresión de HLA DR, lo que "delata" la existencia de factores "inmunosupresores" en este tipo de lesiones donde predominan respuestas de tipo Th2.

El estudio pormenorizado del "brote leproso" en estos chimpancés, pone de manifiesto el papel iniciador o potenciador que juegan las condiciones de estrés en los animales. Igualmente, los mecanismos inmunopatológicos que subyacen al desarrollo de una forma de lepra lepromatosa simiesca, son idénticos a los descritos para esta forma clínica en la especie humana.

REFERENCIAS

1. Meyers WM, *et al.* Leprosy in a mangabey monkey - naturally acquired infection. *Int J Lepr* 53:1-14, 1985.
2. Baskin GB, *et al.* Experimental leprosy in the mangabey (*Cercocebus atys*): Necropsy findings. *Int J Lepr* 53:269-277, 1985.
3. Martin LN, *et al.* Experimental leprosy in nonhuman primates. *Adv Vet Sci Comp Med* 28:201-236, 1984.
4. Meyers, W. M., Gormus, B. J., Walsh, G. P., Baskin, G. B. and Hubbard, G. B. Naturally acquired and experimental leprosy in nonhuman primates. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 44 (1991) 24-27. 23.
5. Baskin GB. Leprosy. In: Jones TC, *et al.* (eds) *Monographs on Pathology of Laboratory Animals: Nonhuman Primates II*, Springer-Verlag, 1993, 8-14.
6. Donham KJ, *et al.* Spontaneous leprosy-like disease in a chimpanzee. *J Infect Dis* 136:132-136, 1977.
7. Leininger JR, *et al.* Leprosy in a chimpanzee: Postmortem lesions. *Int J Lepr* 48:414-421, 1980.

TENDENCIAS A NIVEL GLOBAL DE LA REHABILITACIÓN DE DISCAPACIDADES Y SUS IMPLICACIONES PARA LOS PROGRAMAS DE LEPROSIS

Maya Thomas* y Maliakal Joseph Thomas**

INTRODUCCIÓN

A nivel global, el escenario para la rehabilitación de las discapacidades se encuentra actualmente en una fase muy interesante. Después de muchos años de esfuerzo, la Convención Internacional de Derecho de las Personas con Discapacidades está ya a la vista y constituye un gran paso adelante en la unión de los gobiernos para proteger los derechos de los ciudadanos discapacitados.

A nivel regional se prolonga la Década de Asia y el Pacífico para personas discapacitadas (1993-2002) hasta 2012, y el Marco para el Milenio de Biwako promovido por la Comisión Económica y Social de las Naciones Unidas para Asia y el Pacífico (UNESCAP) está siendo seguido por la región de Asia en los programas para personas discapacitadas. Se proclamó en junio del 2002 el período 2000-2009 como la Década Africana para Personas Discapacitadas. La Década Africana pretende ser una réplica de las iniciativas de la Década Asiática y del Pacífico. En el 2004 fue iniciada la Década Árabe para las Personas Discapacitadas. La Década Americana para las Personas Discapacitadas fue proclamada en el 2006.

Todas estas manifestaciones internacionales tienen como objetivo los derechos y la inclusión de las personas con discapacidades. Para entender mejor este escenario y sus implicaciones para los programas de rehabilitación de la lepra, a continuación se describe brevemente el Marco para el Milenio de Biwako de la Década de Asia y el Pacífico¹.

MARCO PARA EL MILENIO DE BIWAKO

El Marco para el Milenio de Biwako – Hacia una sociedad integradora, libre de barreras y basada en los derechos de las personas de la región asiática y pacífica. El Marco identifica siete áreas prioritarias de acción:

* *Editor, Asia Pacific Disability Rehabilitation Journal.*

** *Psiquiatra asesor, Sagar Apollo Hospital, Bangalore, India.*

Correspondencia a: Maya Thomas, J-124 Ushas Apts, 4th Block, Jayanagar, Bangalore-560 011, India (e-mail: thomasmaya@hotmail.com).

Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2008; 79(1):10-16.

1. Organizaciones de autoayuda de personas con discapacidades y asociaciones relacionadas con la familia

Se admite que las personas con discapacidades y sus organizaciones son las más preparadas y mejor informadas para describir su situación y pueden contribuir a encontrar soluciones sobre los temas que les afectan. Las organizaciones de autoayuda deberían incluir a las personas marginadas con discapacidades como las mujeres y niños discapacitados, las personas con discapacidad intelectual y psíquica. El Marco recomienda que los gobiernos y agencias internacionales de apoyo y organizaciones no gubernamentales establezcan planteamientos para apoyar y desarrollar las organizaciones de autoayuda; que los gobiernos inicien la formación para asegurar la creación de las asociaciones de padres y que los gobiernos y organizaciones civiles incluyan a las organizaciones de autoayuda en su proceso de toma de decisiones.

2. Mujeres discapacitadas

Las mujeres discapacitadas presentan múltiples desventajas por su estatus de mujer, persona discapacitada y mayor probabilidad de vivir en la pobreza. El Marco recomienda que los gobiernos aseguren la implantación de medidas antidiscriminatorias donde sea necesario para proteger a las mujeres con discapacidades; que las organizaciones de autoayuda adopten planteamientos para promover la plena representación de las mujeres con discapacidad y que sean incluidas como miembros de las principales asociaciones para la mujer a nivel nacional.

3. Detección e intervención precoz y educación

Menos del 10% de los niños y jóvenes discapacitados tienen acceso a alguna forma de educación comparado con el 70% de los niños no discapacitados en educación primaria en la región de Asia y el Pacífico. Esta exclusión de la educación de los discapacitados da como resultado la falta de oportunidades para el desarrollo personal, social y de formación de los afectados. El Marco recomienda que los gobiernos consigan la detección de las discapacidades en los niños muy precozmente y que todos ellos tengan acceso a los servicios comunitarios de intervención temprana. Otro punto clave es que los niños discapacitados formen parte integral de la población diana del Objetivo Global de Desarrollo del Milenio 3, que consiste en asegurar que en el 2015, los niños, chicos y chicas por igual, podrán completar un curso completo de escolarización en primaria.

4. Formación y empleo, incluyendo el empleo autónomo

Las personas discapacitadas permanecen en su mayoría sin educación, formación, empleo y estado de pobreza. No tienen suficiente acceso al mercado laboral, parcialmente debido a su exclusión social. El Marco recomienda que los

estados miembros rectifiquen la Convención ILO 159 referente a Formación en Rehabilitación y Empleo (personas discapacitadas) y escruten datos fiables sobre los índices de empleo por cuenta ajena y empleo autónomo de las personas con discapacidades.

5. Acceso al medio urbanizado y transporte público

La inaccesibilidad al medio urbanizado, incluyendo los sistemas de transporte, todavía hoy día constituye una barrera importante para las personas discapacitadas. El problema no hará sino incrementarse en la región a medida que envejecan las personas discapacitadas. Los planteamientos universales benefician a todas las personas integrantes de la sociedad, incluyendo personas mayores, embarazadas y padres con niños menores de edad. Se han legitimizado sus beneficios económicos, pero todavía no se han tomado iniciativas a nivel de los posibles planteamientos. El Marco recomienda que los gobiernos adapten e implanten los estándares de accesibilidad para la planificación de las instalaciones públicas, infraestructuras y transporte, incluyendo los de contexto rural/agrícola; que los sistemas de transporte público actuales y todos los nuevos o en fase de renovación sean accesibles y que todas las agencias donantes internacionales y regionales para el desarrollo de las infraestructuras incluyan conceptos de diseño universales y que entre sus criterios se incluya la concesión de préstamos o ayudas.

6. Acceso a la tecnología de la información y comunicación

Durante los últimos 10 años se ha progresado mucho en la tecnología de la información y comunicación (ITC) y esto abre a las personas discapacitadas oportunidades para trabajar más interconectados, solidaridad, empleo y forma de vida independiente. Pero también ha agrandado la brecha entre las personas discapacitadas y las no discapacitadas. Esta división incluye inaccesibilidad para infraestructuras ITC e Internet. Estos problemas se agudizan en áreas rurales. El entorno multimedia está creando barreras para las personas con discapacidades visuales. El Marco recomienda muchas medidas para mejorar el acceso a los estándares tecnológicos y de accesibilidad.

7. Reducción de la pobreza a través de la seguridad social y programas de sostenimiento

Las personas discapacitadas son las más pobres entre los pobres. Se estima que 160 millones de personas discapacitadas (más del 40% del total) viven en la pobreza, incapaces de beneficiarse de sus derechos socio-económicos. La pobreza y la discapacitación se refuerzan mutuamente, ya que las personas discapacitadas están socialmente excluidas y no disponen de servicios sociales adecuados. El Marco recomienda que los gobiernos deberían reducir a la mitad la cantidad de personas con discapacidades cuyos ingresos son menores a un

dólar/día. Los gobiernos deben integrar los problemas de discapacidad en las Metas de Desarrollo para el Milenio en una base de datos para analizar y saber hasta un cierto punto qué cantidad de los fondos rurales totales para el desarrollo/pobreza van hacia las personas discapacitadas.

IMPLICACIONES PARA LOS PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN EN LEPROSIS

Con la utilización de la multiterapia (MDT) las personas afectadas de lepra desarrollan menos discapacidades comparado con sólo una década anterior² y como resultado, el estigma unido a la lepra, han empezado a disminuir. La integración de los servicios para la lepra en los servicios sanitarios en general ha iniciado la transformación de los programas de lepra desde el tipo vertical basado en un solo factor etiológico, a un servicio integrado en los servicios sanitarios generales³. También se están descentralizando los programas de rehabilitación de la lepra y las estrategias comunitarias como las adoptadas por otros servicios de salud y desarrollo.

Estas variaciones han conllevado cambios en la filosofía de la rehabilitación y la práctica, variando desde un modelo médico donde la prevención y la reversión de las deformidades era el objetivo principal de las intervenciones, a un modelo psicosocial con énfasis sobre la inclusión, rehabilitación económica y acceso a servicios y derechos humanos. Las intervenciones en la rehabilitación de la lepra, particularmente en Asia, empiezan a cambiar más allá de la prevención tradicional, tratamiento y reconstrucción quirúrgica a otros como rehabilitación comunitaria, rehabilitación socio-económica y formación de grupos de autoayuda para las personas afectadas y familias. Por tanto, la rehabilitación de la lepra está cambiando su énfasis desde un programa únicamente “centrado en el cliente” a un programa “centrado en cliente y comunidad”.

REHABILITACIÓN COMUNITARIA

El mayor cambio en la estrategia de rehabilitación para discapacitados durante los últimos 25 años ha sido la extensión de los servicios a la comunidad. Lentamente ha ido adquiriendo impulso y se ha desarrollado hacia un programa diferenciado llamado Rehabilitación Comunitaria (CBR). Entre las distintas estrategias adoptadas para la rehabilitación de las personas afectadas por lepra la “Rehabilitación Basada en la Comunidad” resulta de especial interés porque esta estrategia es una alternativa viable para las grandes poblaciones de discapacitados procedentes de áreas rurales que, actualmente, no pueden acceder a estos servicios. El siguiente apartado describe brevemente la historia de la CBR.

La Organización Mundial de la Salud y otras agencias de la ONU promovieron la CBR en la década de los 80 para proporcionar servicios a precios accesibles para las personas con discapacidades en los países en vías de desarrollo. La implementación de este método hace que se modifiquen las intervenciones de rehabilitación hacia los hogares de los discapacitados y sus comunidades, para

ser llevado a cabo por personal con calificaciones consideradas mínimas, incluyendo familias y otros miembros de la comunidad. En esta época la CBR estaba conceptualizada y evolucionó sobre todo como un método de concesión de servicios con un enfoque médico, desde que la OMS había recomendado que se integraran en el sistema de salud primaria que ya estaba establecido en aquellos años. A continuación, la CBR cambió su enfoque desde un punto de vista médico a un planteamiento integral, incluyendo intervenciones como educación, formación de personal, rehabilitación social, prevención, etc. Otro cambio simultáneo fue el viraje desde la reconstitución de la capacidad funcional de un individuo a modificar la actitud comunitaria y factores contextuales. La filosofía era que el simple cambio de un individuo para “encajar” en la comunidad no era suficiente y que era igual de importante cambiar los factores contextuales que rodean al individuo. Estos cambios contextuales implicaban modificaciones en la actitud de los otros para aceptar a las personas con discapacidades y promocionar su integración social. También significaba proporcionar la igualdad de oportunidades en educación, empleo, protección de sus derechos, etc.

En 1994, el documento conjunto de OMS, ILO y UNESCO, que ya había sido actualizado en 2002, cambió todavía más el enfoque de la CBR desde un planteamiento de servicio a domicilio a otro proceso de desarrollo comunitario, mediante esta definición: “La Rehabilitación Comunitaria es una estrategia del desarrollo comunitario para la rehabilitación, igualdad de oportunidades e integración social para todos los discapacitados. La CBR se implementa a través de los esfuerzos conjuntos de los mismos afectados, sus familias y comunidades y con un adecuado servicio de salud, educación, servicios sociales y formación. Esto cambia el punto de vista de que la CBR es sólo una forma de “terapia comunitaria”, a un planteamiento que promueve la integración, participación comunitaria y promoción comunitaria de sus programas. También admite que las personas discapacitadas deben tener acceso a todos los servicios disponibles a los demás miembros de la comunidad, como los servicios de salud comunitarios, servicios de pediatría, seguridad social, educación, etc. Los cambios más recientes en el campo de la CBR son el énfasis de los “planificadores” hacia la integración, igualdad de oportunidades, protección de los derechos de los discapacitados y la expansión rápida de las organizaciones de discapacitados para autopromocionarse. Se pueden enumerar las metas actuales de la CBR como: 1) incrementar la capacidad funcional de los discapacitados al máximo posible; 2) conseguir entornos libres de barreras, métodos de información y comunicación para crear una sociedad integradora en la que los discapacitados tengan iguales oportunidades y con plena participación; y 3) promoción de los discapacitados y sus familias para la toma de decisiones a todos los niveles y creación de la percepción pública para asegurar que los discapacitados tengan pleno acceso a la vida comunitaria.

Mientras que estas metas pueden ser comunes en los distintos contextos, la manera en que se vayan traduciendo en actividades depende de la situación local, sus necesidades y recursos.

Los programas y proyectos de diversos niveles han formulado distintas estrategias para conseguir estas metas. Estas incluyen intervenciones para individuos con discapacidades, sus familias y a nivel más amplio la comunidad, utilizando al máximo los recursos disponibles para estos fines que disponen las comunidades.

Actualmente hay un mayor énfasis sobre el compartir información y la formación de redes en el campo, algunas veces facilitado por las agencias de donantes a través de sus socios. También se dispone de más información escrita en revistas y boletines sobre la práctica y resultado de la CBR. Existen muchos más programas de formación en distintos países y de distinto nivel para personal implicado en CBR.

La promoción está apoyada por las distintas agencias, muchas veces a través de grupos de autoayuda de personas discapacitadas y sus familias. En particular, los grupos de autoayuda se han convertido en un instrumento significativo para la autopromoción, integración, igualdad de oportunidades y derechos.

TEMAS A SER ABORDADOS EN CBR PARA LAS PERSONAS AFECTADAS DE LEPROSIS

¿Quién necesita rehabilitación?

Muchos opinan que continuará la demanda para atender las personas afectadas por lepra. Sin embargo, lo que no está muy claro es quién necesitaría rehabilitación y qué servicios serían los mejores para los distintos grupos de personas afectadas. Srinivasan en un análisis de estudios sobre lepra, informó que entre el 21% y el 45% de todas las personas afectadas por la enfermedad padecían problemas económicos⁵. Una significativa proporción de este grupo estaba discapacitado. Pero no todas las personas discapacitadas sufrían un deterioro económico. El dilema es identificar “quién de entre las personas afectadas de lepra necesita rehabilitación a nivel comunitario para afrontar el impacto económico y psicosocial de su enfermedad”. ¿Son las personas con deformidades? o ¿son personas que tendrán que ser clasificados con otros parámetros no identificados todavía? Al mismo tiempo, no está completamente dilucidado qué tipo de rehabilitación es el más aceptable para las personas afectadas por lepra. Por ejemplo, sólo un reducido número de personas con deformidades serán al final elegibles y dispuestas a someterse a cirugía reconstructiva. Del mismo modo, un número sustancial de personas afectadas por la lepra y que padecen deterioro económico pueden no mostrar interés en buscar los planes de rehabilitación disponibles. La evidencia objetiva sobre la aceptación y adecuación de los servicios de rehabilitación en lepra es escasa.

Cambios en la filosofía y planteamientos

La transición de la rehabilitación de la lepra desde el punto de vista médico al psicosocial y desde el proceso institucional al comunitario en línea con el cambio hacia la promoción de derechos e integración de los afectados, tendrá que ir acompañada por ciertos cambios⁶. Tradicionalmente, las instituciones dedicadas a los cuidados sanitarios utilizan un planteamiento “de arriba-abajo” en el servi-

cio de distribución y control. En algunos casos el sistema se volvía tan autocrático que las necesidades de los clientes eran ignoradas y nunca se les promocionó lo suficiente para que pudiesen escoger y conseguir sus metas. En contraste, “las organizaciones basadas en la comunidad” no presentaban estructuras o sistemas de comunicación impuestos sobre los clientes. Utilizan un planteamiento “hacia arriba” que permite que el cliente participe en el desarrollo de la estrategia. Los programas de rehabilitación de la lepra hasta hace poco, tendían a ser más institucionales y de “arriba-abajo”. Sin embargo, últimamente algunos de estos programas han empezado a emplear planteamientos “hacia arriba” utilizando “análisis de las necesidades” y “toma de decisiones” de los participantes, etc. Han empezado a moverse desde una rehabilitación basada en la caridad hacia otra más capacitante y de desarrollo, con un enfoque sobre la integración, autoayuda, etc. Quizás haya una necesidad de formación para capacitar al personal del programa para que pueda adoptar estos planteamientos.

Extensión de los servicios a otros grupos de discapacitados

Muchos de los hospitales para la lepra están en una posición muy ventajosa para desarrollar servicios para otros grupos de discapacidades a través de la extensión de programas CBR, como la evaluación del centro Karigiri en el sur de la India ha revelado⁷. Algunos hospitales en India han edificado una buena estructura para un programa CBR en un período relativamente corto de tiempo. Estos programas pueden fortalecer y extender el alcance de las intervenciones y grupos atendidos. Los programas CBR pueden cubrir a las personas con distintas discapacidades, personas discapacitadas, por traumas, casos de epilepsia que requieren seguimiento; en breve tiempo atender a todos los grupos que requieren intervenciones que anteriormente quizás no tenían acceso a ellos.

Los hospitales están en ventaja para realizar esto, ya que tienen muchos departamentos para ser una referencia y apoyo de la necesaria formación. A nivel de campo, el personal sanitario y los voluntarios formarían el contacto de primer nivel con la comunidad para detección, derivación y seguimiento. Para que el sistema de derivación y seguimiento funcione eficazmente, los mecanismos de coordinación tienen que establecerse entre un departamento de control “coordinante” como puede ser un departamento de salud comunitaria u otros departamentos. Se tendrían que examinar las implicaciones de los recursos económicos, personal adicional y personal necesario para la capacitación tanto a nivel local, regional, nacional e internacional.

Algunos hospitales con un programa CBR y con apoyo institucional y disponibilidad de recursos entre la organización, está en posición ventajosa para crecer hacia centros de formación de personal CBR de distinto nivel. Al lado de la formación, el potencial para desarrollar proyectos de investigación en CBR también es adecuado, ya que la CBR está todavía en fase de desarrollo y hay cambios constantes por las prácticas obtenidas basadas en la evidencia y operaciones de investigación en el campo.

CONCLUSIÓN

Aunque la mayor parte de la literatura que apoya la CBR hoy día proviene sobre todo de fuentes no publicadas como informes anuales, informes de evaluación interna, muchos de estos datos tanto los publicados como los que no, han demostrado claramente la utilidad y los beneficios de la CBR en afrontar las necesidades de las personas discapacitadas y promocionar y capacitarlas de varias maneras.

Los programas que van abriendo caminos en el sector de los discapacitados, incluyendo la Convención Internacional de Derechos de las Personas con Discapacidad, pueden interpretarse como que han sido influenciados por el crecimiento de la CBR en distintos países, junto a los esfuerzos hechos por quienes ejercen la CBR para alcanzar, informar y promocionar a las personas con discapacidades y sus familias por un lado, e influenciar e informar a los encargados de llevar a cabo los nuevos planteamientos por otra.

En vista de todo lo anterior, resulta claro que la CBR desempeña un papel importante en la rehabilitación de la lepra. El cambio desde un modelo institucional basado en el papel de la rehabilitación sería más que justificado por la promoción e integración que acompaña a la rehabilitación comunitaria.

REFERENCIAS

1. UNESCAP. The Biwako Millenium Framework – Towards an inclusive, barrier-free and rights based society for people in the Asian and Pacific region. Bangkok, 2003.
2. McDougall AC. Disability and deformity in patients with leprosy: need for a realistic strategy for prevention, management and rehabilitation. *Asia Pacific Disability Rehabil J*, 1997; 8: 12-13.
3. Srinivasan H. The problem and challenge of disability and rehabilitation in leprosy. *Asia Pacific Disability Rehabil J*, 1998; 9: 48-54.
4. Nicholls P, Smith WCS. Development and trends in rehabilitation in leprosy. In: Thomas M, Thomas MJ (eds). *Selected readings in community based rehabilitation, Series 2: disability and rehabilitation issues in South Asia*. Bangalore, India, Action for Disability, 2002; pp. 92-99.
5. Srinivasan H. Rehabilitation of leprosy-affected persons. *Ind J Lepr*, 2003; 75: 91-108.
6. Thomas M, Thomas MJ. Critical issues related to policy and planning of community based rehabilitation in south Asia. Keynote address at the International Forum on Disabilities, UN ESCAP and Rehabilitation International, Osaka, Japan, October 2002.
7. American Leprosy Missions. Mid-term evaluation of the Schieffelin Leprosy Research and Training Centre, Karigiri: a follow-up of the 1997 Consultation. July 2003.

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

Rosario Torres Torres¹, José Ramón Gómez² y Fátima Moll³

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo analítico con una muestra de 64 sujetos tratados en Fontilles, 30 de los cuales recibieron multiterapia de la OMS y 34 otros tratamientos en los que se empleaban diferentes dosis de rifampicina. El objetivo general del estudio fue comparar el número de leprorreacciones sufridas por la población tratada con multiterapia de la OMS con las leprorreacciones sufridas por la población tratada con otras dosis de rifampicina. En ambos grupos las leprorreacciones fueron frecuentes, con un 46,7% y un 70,6% respectivamente. Ambos grupos eran bastante similares en cuanto a sexo (mayor proporción de hombres que de mujeres), forma clínica (predominio de enfermos multibacilares con lepra lepromatosa), diferían en cuanto a carga bacilar, siendo ésta más elevada en el segundo grupo (un 73,5% tenían un índice Bacteriológico $> \text{o} = \text{a } 4+$, mientras que en el grupo tratado con multiterapia de la OMS este porcentaje era de 26,7%). Tras analizar el comportamiento de las distintas variables en cuanto a la ocurrencia de leprorreacciones, se realizó un análisis multivariante para eliminar posibles sesgos y se obtuvo una importante significación estadística para una carga bacilar elevada, también se observó significación para la variable sexo, no así para el tratamiento. Se analizó entonces el efecto del tratamiento por separado en hombres y mujeres, viéndose que los hombres que recibían otras pautas de rifampicina que las recomendadas por la OMS tenían seis veces más riesgo de sufrir leprorreacciones, no observándose diferencias estadísticamente significativas para las mujeres entre recibir uno u otro tratamiento.

¹ *Diplomada en Enfermería. Máster en Medicina Tropical y Salud Internacional.*

² *Director Médico Lepra. Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles (Alicante).*

³ *Coordinadora sanitaria de Proyectos y fisioterapeuta. Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles (Alicante).*

Correspondencia a: rosaritorres@hotmail.com

SUMMARY

An analytical descriptive study with a sample of 64 subjects treated in Fontilles was made, 30 of whom received the WHO Multidrug Therapy and the other 34 treatments in which different doses of rifampicin were used. The general objective of the study was to compare the number of Leprosy Reactions suffered by the population treated with WHO Multidrug therapy, with the Leprosy Reactions suffered by the population treated with other doses of rifampicin. In both groups the leprosy reactions were frequent, (46.7% and a 70.6% respectively). Both groups were quite similar in terms of sex (greater proportion of men than women), clinical classification (predominance of multibacillary patients with lepromatous leprosy), differed in Bacterial Index, this being higher in the second group (73.5% had a Bacterial index \geq or $>$ 4+, whereas in the group treated with WHO Multidrug Therapy the percentage was 26.7%). As for the occurrence of Leprosy Reactions and after analyzing the behavior of the different variables, a multivariate analysis was made to eliminate possible slants and an important statistical signification for an elevated Bacterial Index was obtained, a statistical signification was also observed for the sex variable, but not so for the treatment. The effect of the treatment on men and women was analyzed separately then, observing that those men who received doses of rifampicin other than those recommended by the WHO had six times more risk of undergoing Leprosy Reactions. Statistically significant differences were not observed for the women group.

INTRODUCCIÓN

La Lepra es una enfermedad infecciosa de evolución crónica, cuya transmisión tiene un componente infeccioso (*Mycobacterium leprae*), genético (hay una predisposición heredada a padecerla) y un importante componente social (se da en aquellos países en los que las personas viven en precarias condiciones de vida: hábitat, higiene, alimentación...)¹.

LEPRORREACCIONES

Este curso crónico puede ser interrumpido por episodios sintomáticos agudos, a veces muy severos, conocidos como leprorreacciones, estados reaccionales..., se deben al establecimiento de nuevas situaciones inmunológicas entre el bacilo y el sistema inmune del paciente. Pueden ser de dos tipos:

- Reacciones de tipo I, debidas a modificaciones en la inmunidad mediada por células.
- Reacciones de tipo II, debidas a modificaciones en la inmunidad humoral y formación de inmunocomplejos circulantes².

Es muy importante tener en cuenta que pueden aparecer en cualquier forma del espectro de la lepra, excepto en la Lepra Indeterminada, y en cualquier mo-

mento: antes del tratamiento, al diagnóstico (a veces es el primer motivo de consulta), durante el tratamiento, después de terminar el tratamiento (incluso varios años después en el caso de enfermos lepromatosos multibacilares), para poderlas reconocer a tiempo e instaurar un tratamiento adecuado, ya que pueden provocar daños neurológicos irreversibles y son la primera causa de discapacidad en Lepra.

Para que se produzcan es fundamental la presencia del bacilo².

Leprorreacciones Tipo I

Conocidas también como Reacción Dimorfa, Reacción Reversa o Reacción tipo I de Ridley y Jopling.

Se produce en las formas Dimorfas del espectro de la Lepra, más frecuentes en la forma Dimorfa Tuberculoide. Pueden aparecer antes, durante o después del tratamiento, siendo más frecuentes durante los seis primeros meses. Su importancia radica en que son una de las principales causas de daño neurológico en Lepra. Aunque se conocen desde hace mucho tiempo, poco es lo que se sabe de su historia natural y los factores de riesgo que pueden favorecerlas. Su prevención es muy importante para evitar la discapacidad permanente en Lepra².

Se han descrito dos tipos de Reacción tipo I:

- Reacción Reversa o “Upgrading”: se produce un rápido incremento en la respuesta inmune celular frente a los antígenos de la micobacteria, lo que lleva a un descenso en la carga bacilar. Se produce una evolución de la enfermedad hacia el polo Tuberculoide.
- “Downgrading” en este caso se produce una disminución de la inmunidad celular con evolución hacia el polo lepromatoso y bacteriología positiva. Son muy poco frecuentes, se dan en enfermos que no reciben tratamiento o que lo realizan de forma discontinua.

La clínica es muy parecida, a veces indistinguible, normalmente se utiliza el término “reversa” como sinónimo de reacción tipo I³.

Se corresponde con las reacciones de hipersensibilidad tipo IV en la escala de Gell y Coombs.

La sintomatología clínica:

- Malestar general, febrícula, astenia y anorexia.
- Dermatológicamente: exacerbación de las lesiones cutáneas preexistentes que aparecen más inflamadas, edematosas e hinchadas. En ocasiones aparecen nuevas lesiones similares a las existentes. Las lesiones cutáneas se asocian a edemas de miembros superiores, inferiores y a veces cara. Con tratamiento adecuado la evolución es favorable, volviéndose escamosas y perdiendo su relieve.
- La afectación neurológica marca la gravedad de las leprorreacciones. Se manifiestan por hipertrofias en los nervios habitualmente dañados por la enfermedad, neuritis, pérdida de sensibilidad en los territorios correspon-

dientes y alteraciones motoras que pueden alterar el pronóstico de esta enfermedad. Su detección temprana y tratamiento adecuado son de especial importancia para evitar discapacidades².

Leprorreacciones de Tipo II²

Conocidas también con el nombre de Reacción Lepromatosa o tipo II de Ridley y Jopling o Eritema Nudoso Leproso.

Se dan en las formas Lepromatosas y Dimorfo Lepromatosas, se deben a la liberación de gran cantidad de antígenos por parte de las micobacterias coincidiendo con su destrucción, su combinación con anticuerpos y formación de inmunocomplejos que se depositan en los vasos, desencadenando una vasculitis en la piel, nervios, cámara anterior del ojo, testículos, etc.

En la escala de Gell y Coombs se corresponden con las reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

Hay una serie de factores que favorecen su aparición: cambios hormonales (pubertad, menarquía, menstruación, menopausia, embarazo, parto, puerperio), vacunaciones, enfermedades intercurrentes, tuberculosis, insuficiencia suprarrenal, stress psíquico o físico, alcoholismo, drogas (yoduros, bromuros), drogas empleadas en el tratamiento de la Lepra (por la destrucción del bacilo y liberación de material antigénico), cirugía.

En cuanto a la clínica, se produce afectación del estado general, astenia, cefalea, dolores musculares, anorexia y vómitos, los síntomas van aumentando hasta que aparece la fiebre que suele llegar a ser alta, es muy característica su forma de agujas con remisiones matutinas y aumentando por la noche, que en las grandes reacciones llega a 39-41°C.

- Dermatológicamente, la lesión más frecuente es el Eritema Nudoso Leproso, son lesiones agudas, calientes, dolorosas, eritematosas, generalmente muy numerosas, localizadas en superficie extensora de miembros superiores e inferiores, tronco y cara, tienden a la simetría, no se suelen ulcerar y en su regresión adquieren coloración parduzca.

En ocasiones aparecen lesiones de tipo Eritema Polimorfo, en forma de manchas o placas con ampolla central, con bordes inflamados muy bien definidos. Se localizan en cara, cuello, brazos, antebrazos y muslos preferentemente.

Extraordinariamente estas Leprorreacciones tipo II se manifiestan por lesiones tipo Eritema Necrotizante, lesiones muy inflamatorias, ulcerativas, que también son conocidas como Fenómeno de Lucio. Se producen en la Lepra Lepromatosa Difusa de Lucio-Alvarado-Latapí, más frecuente en Méjico.

Las lesiones preexistentes pueden reactivarse, sobre todo los lepromas.

- Neurológicamente, estas Leprorreacciones pueden empeorar de forma aguda el daño neural, en los nervios comúnmente afectados, apareciendo neuralgias, hipertrofias, pérdida de sensibilidad y alteraciones motoras.

- Aparecen también algias osteoarticulares, adenopatías, a nivel oftalmológico iridociclitis que se manifiestan por dolor y fotofobia, en ocasiones se afecta el testículo dando lugar a orquiepididimitis y manifestaciones viscerales que se recogen en las analíticas realizadas: aumento de bilirrubina y transaminasas, proteinuria, hematuria, aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis e hiperganmaglobulinemia.

En nuestro estudio, constituirán la mayoría de las Leprorreacciones dado que la mayoría de los enfermos de Lepra en España, y por tanto la mayoría de los pacientes atendidos en Fontilles, son multibacilares, sobre todo lepromatosos.

TRATAMIENTO DE LA LEPROSIS CON RIFAMPICINA

En Fontilles, la aplicación de rifampicina en el tratamiento de la lepra se inició en abril de 1971 con los primeros casos y en 1974 asociada al isoprodian (preparado que lleva 50 mg de DDS, 175 mg de isoniazida y 175 mg de protionamida).

En 1980 se hace una revisión de los resultados obtenidos con la rifampicina en Fontilles por los Doctores J. Terencio de las Aguas, Berta Gervazoni y R. Ravioli.

Se observa que son frecuentes las Leprorreacciones, de un 60 a 70% de los casos.

En 1979, se inició el tratamiento de algunos enfermos con tres drogas, 300 mg de DDS semanales, 300 mg de clofazimina semanales y 900 mg de rifampicina una vez por semana⁴.

En el artículo "Poliquimioterapia en la Lepra" del Dr. J. Terencio de las Aguas, publicado en la *Revista de Leprología* de Fontilles, Enero-Abril 1983, se expone la importancia de la poliquimioterapia en la Lepra Multibacilar (Lepra Lepromatosa y Dimorfa) tanto en los enfermos vírgenes de tratamiento como en los diagnosticados y tratados con monoterapia, y aun más en los resistentes.

Se eligen como drogas de primera línea las sulfonas, clofazimina y rifampicina, y como de segunda línea la protionamida-etionamida.

Se presentan distintos esquemas terapéuticos con dos o tres drogas asociadas como la única forma de conseguir los objetivos de una terapia eficaz:

1. La curación completa en el menor tiempo posible y sin secuelas.
2. Reducir la potencialidad infecciosa del enfermo, rompiendo la cadena epidemiológica bacilo-huésped.
3. Prevenir las resistencias medicamentosas.

Se habla de la necesidad de emplear dosis máximas desde el principio, con un control bacteriológico competente, y de que hay que mentalizar al enfermo que por lo menos con una de las medicaciones se debe de tratar indefinidamente, pues los enfermos inactivos muchos años siguen presentando bacilos en vísceras, ganglios y nervios.

En este artículo también se habla de las recomendaciones de la OMS, tras la reunión de expertos en poliquimioterapia celebrada en Nueva Delhi en agosto de 1982.

Los esquemas recomendados por la OMS se consideran los mínimos exigidos y deben aplicarse estrictamente⁵.

En 1990, el Dr. J. Terencio de las Aguas, publica otro artículo en la *Revista de Leprología* de Fontilles, "Tratamiento de la Lepra" en el que expone la experiencia en multiterapia con el esquema OMS y otras combinaciones. Se insiste en la magnífica tolerancia a la multiterapia con tres drogas y la escasa frecuencia de las reacciones.

Se mantienen la rifampicina, DDS y clofazimina como las drogas de primera línea y ya se habla de la importancia de utilizar al inicio a ser posible las tres. Se continúa dando importancia al hecho de mentalizar al paciente multibacilar de que aún inactivo debe tratarse con un fármaco a veces indefinidamente.

A los tres objetivos de una terapia eficaz formulados anteriormente se suma un cuarto: posible reducción de las dosis individuales de los fármacos, con el fin de disminuir los riesgos de toxicidad y los efectos colaterales.

Por esta época en Fontilles se emplean esquemas similares a los de la OMS, pero con mayor tiempo de administración de las drogas que se pueden controlar bien en países con buen nivel económico y sanitario.

Para la Lepra Multibacilar:

- Rifampicina 600 mg diarios autoadministrados o 600 mg al mes controlados durante un año.
- DDS 100 mg diarios, indefinidamente autoadministrados.
- Clofazimina 50 mg diarios autoadministrados hasta negativización.

Para Lepra Paucibacilar:

- Rifampicina 600 mg diarios autoadministrados o 600 mg al mes controlada 6 meses.
- DDS 100 mg día autoadministrada 5 años.

Se habla de los beneficios de la Multiterapia iniciada por la OMS en 1981, en 1988 había una disminución de 500.000 casos, con una magnífica aceptación, una excelente tolerancia, disminución de las leproreacciones y mayor rapidez en la negativización.

Se habla de que un 30% de los enfermos hacían multiterapia y que 800.000 habían terminado ya el tratamiento, que se esperaba se generalizase, siendo importante para su evaluación determinar la tasa de recidivas que hasta ese momento eran mínimas, y diferenciar entre recidivas y reacciones de hipersensibilidad retardada⁶.

En el año 1998 el Dr. J. Terencio de las Aguas, mediante otro artículo publicado en la *Revista de Leprología* de Fontilles hace una nueva revisión del tratamiento de la Lepra.

En esta época ya se utilizan las pautas de la OMS en Fontilles, pero prolongándose en los multibacilares la terapéutica hasta su negativización y en los paucibacilares como mínimo un año.

Se recomienda una vigilancia de 5 años en el caso de los multibacilares y dos años para paucibacilares.

A los enfermos inactivos tratados anteriormente con monoterapia con dapsona, se les administra, por precaución, una multiterapia como la de los paucibacilares.

Un 97% de los pacientes de todo el mundo están con multiterapia⁷.

Desde hace 10 años todos los pacientes tratados en Fontilles reciben las pautas de multiterapia de la OMS, salvo casos de mala evolución. Se ha venido observando una disminución de las leproreacciones, hecho que queremos comprobar con este estudio.

En el resto del mundo el 100% de los pacientes de Lepra reciben multiterapia según las pautas de la OMS, que se distribuye de forma gratuita gracias a una iniciativa, en primer lugar de "The Nippon Foundation", y después de "Novartis Foundation".

MATERIAL Y MÉTODOS

ÁMBITO

El estudio se lleva a cabo en el Sanatorio "San Francisco de Borja", localizado en Fontilles, provincia de Alicante.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes que se han tratado con diferentes dosis de rifampicina desde que se empezó a utilizar en el centro en abril de 1971, hasta la actualidad, con 10 años de experiencia en tratamiento con multiterapia según pautas de la OMS.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes que forman parte del estudio. Se han consultado, además las hojas de laboratorio de estos pacientes.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Nuestro estudio es un estudio descriptivo analítico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar el número de leproreacciones sufridas por la población que fue tratada con multiterapia según las pautas de la OMS, con el número de le-

prorreacciones sufridas por la población tratada con dosis de rifampicina diferentes a las recomendadas por la OMS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y epidemiológicas de la población a estudio.
- Describir los tratamientos recibidos por la población a estudio, haciendo hincapié en las dosis de rifampicina.
- Describir el número y tipo de leprorreacciones sufridas por la población que fue tratada con multiterapia de la OMS.
- Describir el número y tipo de leprorreacciones sufridas por la población que fue tratada con dosis de rifampicina diferentes a las recomendadas por la OMS.
- Relacionar el Índice Bacteriológico con el número de leprorreacciones sufridas por cada uno de los grupos que forman parte del estudio.
- Evaluar otros factores de riesgo que puedan estar influyendo en la aparición de estas leprorreacciones.

VARIABLES

Para nuestro estudio se recogieron distintas variables, las que se utilizaron para el análisis estadístico:

- Sexo:
 - 1 = hombre
 - 2 = mujer.
- En cuanto al tipo de lepra hemos clasificado a los pacientes:
- Clasificación del enfermo según la OMS:
 - 1 = Paucibacilar
 - 2 = Multibacilar
- Clasificación según la escala de Ridley y Jopling:
 - 1 = Lepra Indeterminada.
 - 2 = Lepra Tuberculoide.
 - 3 = Lepra Dimorfa Tuberculoide.
 - 4 = Lepra Dimorfa Dimorfa.
 - 5 = Lepra Dimorfa Lepromatosa.
 - 6 = Lepra Lepromatosa.
- Tratamiento recibido:
 - 1 = multiterapia según pautas de la OMS
 - 2 = otras pautas.
- Dosis total mensual de rifampicina.
- Índice Bacteriológico en piel al inicio del tratamiento con rifampicina.

- Leprorreacciones durante el tratamiento con rifampicina:
 - 1 = ninguna leprorreacción.
 - 2 = 1 a 5 leprorreacciones.
 - 3 = 5 a 10 leprorreacciones.
 - 4 = más de 10 leprorreacciones.
- Tipo de leprorreacciones:
 - 1= tipo I
 - 2= tipo II

PLAN DE ANÁLISIS

Se ha creado una base de datos mediante el programa informático de estadística SPSS versión 14.0.

Se ha analizado mediante el estudio de frecuencias de las distintas variables.

Para medir posibles asociaciones entre variables se ha utilizado el estadístico Chi- cuadrado de Pearson, tomando como significativo un valor de $p < 0,05$ y asumiendo un error α de tipo I del 5%. Cuando el valor de p ha sido significativo se ha medido la fuerza de esta asociación calculando el valor de la Odds Ratio o Razón de Ventajas.

Se ha hecho un Análisis Multivariante mediante Regresión Logística de las variables más significativas.

RESULTADOS

DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Estudiamos por separado las características de los sujetos que fueron tratados con las pautas de la OMS, y las características de los sujetos tratados con otras dosis de rifampicina.

En primer lugar examinamos los dos grupos en cuanto al sexo.

- En el grupo tratado con multiterapia según pautas de la OMS tenemos una muestra de 30 sujetos:
 - 21 hombres, lo que representa un 70%.
 - 9 mujeres, lo que representa un 30%.
- En el grupo tratado con otras dosis de rifampicina tenemos a 34 sujetos:
 - 24 hombres, lo que representa un 70,6%.
 - 10 mujeres, lo que representa un 29,4%.

Como vemos los dos grupos son bastante similares en cuanto a la característica sexo.

Se calculó el valor del estadístico Chi- cuadrado de Pearson en ambos grupos para ver si existía algún tipo de asociación entre el sexo y la producción o no de leprorreacciones.

En el primer grupo se obtuvo un valor de Chi- cuadrado de Pearson de 5,00, con un grado de libertad y un grado de significación de 0,025.

Se calculó el valor de la Odds Ratio para medir la fuerza de asociación y se obtuvo un valor de 7,00, con un límite inferior del intervalo de confianza al 95% de 1,140 y un límite superior de 42,969.

En el segundo grupo obtuvimos un valor de Chi- cuadrado de Pearson de 0,765, con 1 grado de libertad y un grado de significación de 0,382.

En cuanto a las características epidemiológicas, tendremos en cuenta el tipo de lepra según la clasificación de la OMS, según la de Ridley y Jopling, y también examinamos el Índice Bacteriológico de ambos grupos al inicio del tratamiento con rifampicina.

Clasificación de la OMS

- En el grupo tratado con multiterapia según pautas de la OMS (N= 30) vemos:
 - 1 sujeto Paucibacilar, que representa el 3,3%.
 - 29 sujetos Multibacilares, que representan el 96,7%.
- En el grupo tratado con otras dosis de rifampicina (N= 34):
 - Los 34 sujetos son Multibacilares, representan el 100%.

Los dos grupos continúan siendo muy parecidos también en cuanto a la clasificación de Lepra según la OMS.

Clasificación de Ridley y Jopling

- En el grupo con tratamiento según pautas de la OMS (N= 30):
 - Lepra Indeterminada: 1 sujeto, representa el 3,3%.
 - Lepra Dimorfa Tuberculoide: 1 sujeto, representa el 3,3%.
 - Lepra Dimorfa Dimorfa: 2 sujetos, representan el 6,7%.
 - Lepra Dimorfa Lepromatosa: 7 sujetos, representan el 23,3%.
 - Lepra Lepromatosa: 19 sujetos, representan el 63,3%.
- En el grupo tratado con otras dosis de rifampicina (N= 34):
 - Lepra Dimorfa Dimorfa: 2 sujetos, representan el 5,9%.
 - Lepra Dimorfa Lepromatosa: 3 sujetos, representan el 8,8%.
 - Lepra Lepromatosa: 29 sujetos, representan el 85,3%.

En ambos grupos hay un predominio de sujetos con Lepra Lepromatosa, más claro en el segundo grupo con un 85,3%, respecto a un 63,3% en el primero.

Si sumamos en ambos grupos los sujetos con Lepra Dimorfa Lepromatosa y Lepra Lepromatosa, vemos que también son bastante similares con un 86,6% y un 94,1% respectivamente.

Tanto el predominio de sujetos Multibacilares como de sujetos con Lepra Lepromatosa, en ambos grupos reflejan las características de los enfermos de lepra en España.

Índice Bacteriológico

- En la población tratada con multiterapia según pautas de la OMS:
 - IB= 0+: 5 sujetos, que representan el 16,7%.
 - IB= 1+: 5 sujetos, que representan el 16,7%.
 - IB= 2+: 8 sujetos, representan el 26,7%.
 - IB= 3+: 4 sujetos, representan el 13,3%.
 - IB= 4+: 3 sujetos, representan el 10%.
 - IB= 5+: 5 sujetos, representan el 16,7%
- En la población tratada con otras dosis de rifampicina:
 - IB= 0+: 1 sujeto, representa un 2,9%.
 - IB= 1+: 1 sujeto, representa un 2,9%.
 - IB= 2+: 3 sujetos, representan un 8,8%.
 - IB= 3+: 4 sujetos, representan un 11,8%.
 - IB= 4+: 7 sujetos, representan el 20,6%.
 - IB= 5+: 18 sujetos, representan un 52,9%.

Como vemos, en cuanto al Índice Bacteriológico sí que son diferentes los dos grupos, siendo mayor la carga bacilar en el grupo tratado con otras dosis de rifampicina que en el grupo que recibió multiterapia de la OMS.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

		GRUPO OMS	GRUPO OTRAS PAUTAS
SEXO	HOMBRE	70% (21)	70,6% (24)
	MUJER	30% (9)	29,4% (10)
CLASIFICACIÓN LEPRO OMS	PAUCIBACILAR	3,3% (1)	0% (0)
	MULTIBACILAR	96,7% (29)	100% (34)
CLASIFICACIÓN LEPRO RIDLEY Y JOPLING	L. INDETERMINADA	3,3% (1)	0% (0)
	L. TUBERCULOIDE	0% (0)	0% (0)
	L.DIMORFA		
	TUBERCULOIDE	3,3% (1)	0% (0)
	L. DIMORFA	6,7% (2)	5,9% (2)
	L. DIMORFA		
	LEPROMATOSA	23,3% (7)	8,8% (3)
	L. LEPROMATOSA	63,3% (19)	85,3% (29)
ÍNDICE BACTERIOLÓGICO AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON RIFAMPICINA	0+	16,7% (5)	2,9% (1)
	1+	16,7% (5)	2,9% (1)
	2+	26,7% (8)	8,8% (3)
	3+	13,3% (4)	11,8% (4)
	4+	10% (3)	20,6% (7)
	5+	16,7% (5)	52,9% (18)

Los números entre paréntesis representan Frecuencias Absolutas.

DESCRIBIR LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS POR LA POBLACIÓN A ESTUDIO, HACIENDO HINCAPIÉ EN LAS DOSIS DE RIFAMPICINA

- Como ya hemos dicho anteriormente nuestra muestra la podemos dividir en dos grandes grupos respecto al tratamiento recibido:
 - La población tratada con multiterapia según pautas de la OMS, esta población recibió una dosis de rifampicina de 600 mg/mes. Este grupo está formado por 30 de los sujetos de nuestra muestra, que representan un 46,9%.
 - La población tratada con dosis diferentes de rifampicina. Este grupo lo forman los 34 sujetos restantes, que representan el 53,1% de la muestra. Dentro de este grupo podemos distinguir:
 - Población que recibía una pauta de 600 mg diarios de rifampicina, en total recibían 18.000 mg de rifampicina al mes. Este grupo lo forman 14 sujetos que representan el 21,9% del total de la muestra.
 - Población que recibía 300 mg diarios de rifampicina, en total recibían 9.000 mg de rifampicina mensuales. Este grupo lo forman 3 sujetos, que representan un 4,7% de la muestra.
 - Población que recibía 1.200 mg de rifampicina en una sola dosis semanal, en total recibían 4.800 mg de rifampicina al mes. Esta dosis sólo la recibió un sujeto que representa el 1,6% de la muestra.
 - Población que recibía 900 mg de rifampicina en una dosis semanal, en total recibían 3.600 mg de rifampicina al mes. Este grupo lo forman 16 sujetos que representan el 25% de la muestra.

DESCRIBIR EL NÚMERO Y TIPO DE LEPRORREACCIONES SUFRIDAS POR LA POBLACIÓN QUE FUE TRATADA CON MULTITERAPIA DE LA OMS

Sufrieron leprorreacciones 14 de los 30 sujetos, que representan el 46,7% de los pacientes tratados con dosis de rifampicina de 600 mg/mes.

- En cuanto al número de leprorreacciones sufridas, tenemos que:
 - 10 sujetos sufrieron de 1 a 5 leprorreacciones, lo que representa el 33,3% de los sujetos tratados con multiterapia según pauta de la OMS.
 - 1 sujeto sufrió de 6 a 10 leprorreacciones, que representa el 3,3% de los sujetos tratados con multiterapia según pauta de la OMS.
 - 3 sujetos sufrieron más de 10 leprorreacciones, representando el 10% de los sujetos tratados con multiterapia según pauta de la OMS.

De los 14 sujetos que sufrieron leprorreacciones, 13 sufrieron leprorreacciones de tipo II según la clasificación de Ridley y Jopling, y un sujeto sufrió leprorreacción de tipo I.

DESCRIBIR EL NÚMERO Y TIPO DE LEPRORREACCIONES
SUFRIDAS POR LA POBLACIÓN QUE FUE TRATADA
CON DOSIS DE RIFAMPICINA
DIFERENTES A LAS RECOMENDADAS POR LA OMS

De estos 34 sujetos, 24 sufrieron leprorreacciones durante el tratamiento con rifampicina, lo que representa el 70,6% de los sujetos que fueron tratados con diferentes dosis de rifampicina, y 10 pacientes no sufrieron ninguna leprorreacción, que constituyen el 29,4% de este grupo.

- En cuanto al número de leprorreacciones sufridas, tenemos que:
 - 5 sujetos sufrieron de 1 a 5 leprorreacciones, que representan el 14,7% del grupo tratado con otras dosis de rifampicina.
 - 4 sujetos sufrieron de 6 a 10 leprorreacciones, representando el 11,7% del grupo tratado con otras dosis de rifampicina.
 - 15 sujetos sufrieron más de 10 leprorreacciones, representan el 44,1% del grupo tratado con otras dosis de rifampicina.
- Si tenemos en cuenta las diferentes dosis de rifampicina que recibieron los sujetos de este grupo, vemos que de este 53,1%:
 - El 21,9% que recibieron una pauta de 600 mg de rifampicina al día, lo que hace un total de 18000 mg al mes, el 85,7% sufrieron leprorreacciones:
 - El 7,1% sufrieron de 1 a 5 leprorreacciones.
 - El 7,1% sufrieron de 6 a 10 leprorreacciones.
 - El 71,4% sufrieron más de 10 leprorreacciones.
- El 4,7% que recibieron una pauta de 300 mg de rifampicina al día, que hace un total de 9000 mgr al mes, el 66,6% sufrieron leprorreacciones:
 - El 33,3% sufrieron de 1 a 5 leprorreacciones.
 - El 33,3% sufrieron más de 10 leprorreacciones.
- El 1,6% que recibieron una pauta de 1200 mg de rifampicina en dosis semanal, que suma un total de 4800 mg al mes, no sufrieron leprorreacciones.
- El 25% que recibieron una pauta de 900 mg de rifampicina en dosis única semanal, lo cual suma un total de 3600 mg/mes, sufrieron leprorreacciones el 62,5%:
 - El 18,7% sufrieron de 1 a 5 leprorreacciones.
 - El 18,7% sufrieron de 6 a 10 leprorreacciones.
 - El 25% sufrieron más de 10 leprorreacciones.

TABLA 2. DOSIS DE RIFAMPICINA Y LEPRORREACCIONES

	PAUTA RIFAMPICINA	PORCENTAJE SUJETOS	PORCENTAJE LEPRORREACCIONES	NÚMERO DE LEPRORREACCIONES		
				De 1 a 5	De 6 a 10	Más de 10
PAUTA OMS	600 mg/mes	46,9% (30)	46,7% (14)	33,3% (10)	3,3% (1)	10% (3)
OTRAS PAUTAS	900 mg/sem.	25% (16)	62,5% (10)	18,7% (3)	18,7% (3)	25% (4)
	1200 mg/sem.	1,6% (1)	0%			
	300 mg/día	4,7% (3)	66,6% (2)	33,3% (1)		33,3% (1)
	600 mg/día	21,9% (14)	85,7% (12)	7,1% (1)	7,1% (1)	71,4% (10)
TOTAL OTRAS PAUTAS		53,1% (34)	70,6% (24)	14,7% (5)	11,7% (4)	44,1% (15)

Los números entre paréntesis representan Frecuencias Absolutas.

Para comprobar si existía asociación entre la producción o no de leprorreacciones y el tratamiento recibido realizamos una tabla de contingencia de 2 x 2 se calculó el valor del estadístico Chi- cuadrado de Pearson.

Se obtuvo un valor de Chi- cuadrado de 3, 781, con 1 grado de libertad y una significación de 0,052.

Se calculó del valor de la Odds Ratio: 2,743 (IC 95% 0,980 a 7,675).

Observando la frecuencia de las leprorreacciones con respecto a las dosis de rifampicina, vemos que la mayor diferencia se produce entre los grupos que recibían 600 mg/mes (pauta OMS) y los que recibían 600 mg/día, o lo que es lo mismo, 18.000 mg/mes.

Para valorar una posible asociación entre dosis más elevadas de Rifampicina y mayor frecuencia de leprorreacciones, realizamos una tabla de contingencia con estos dos grupos y calculamos el valor del estadístico Chi- cuadrado de Pearson.

Obtuvimos un valor de Chi- cuadrado de Pearson de 6,021, con 1 grado de libertad y un grado de significación de 0,014.

Calculamos el valor de la Odds Ratio para medir la fuerza de esta asociación y obtuvimos un valor de 6,857 para un intervalo de confianza al 95% con un límite inferior de 1,304 y un límite superior de 36,061.

RELACIONAR EL ÍNDICE BACTERIOLÓGICO CON EL NÚMERO DE LEPRORREACCIONES SUFRIDAS POR CADA UNO DE LOS GRUPOS QUE FORMAN PARTE DEL ESTUDIO

En primer lugar examinaremos el Índice Bacteriológico de los pacientes que tuvieron leprorreacciones en el grupo de los sujetos tratados con dosis de rifampicina según las pautas de multiterapia de la OMS.

En este grupo de 30 sujetos, sufrieron leprorreacciones 14 de ellos (46,7%).

TABLA 3. ÍNDICE BACTERIOLÓGICO Y LEPRORREACCIONES EN LA POBLACIÓN TRATADA CON MULTITERAPIA SEGÚN PAUTAS DE LA OMS

ÍNDICE BACTERIOLÓGICO	PORCENTAJE SUJETOS	NÚMERO DE LEPRORREACCIONES			
		Ninguna	De 1 a 5	De 6 a 10	Más de 10
0+	16,6% (5)	100% (5)			
1+	16,6% (5)	60% (3)	20% (1)		20% (1)
2+	26,6% (8)	75% (6)	25% (2)		
3+	13,3% (4)	25% (1)	75% (3)		
4+	10% (3)		66,6% (2)	33,3% (1)	
5+	16,6% (5)	20% (1)	40% (2)		40% (2)

Los números entre paréntesis representan Frecuencias Absolutas.

Se calculó el valor del estadístico Chi- cuadrado de Pearson obteniéndose un valor de 2,679, con 1 grado de libertad y un grado de significación de 0,102. Previamente se había asumido un riesgo α del 5%.

En cuanto al grupo tratado con otras dosis de rifampicina, formado por 34 sujetos, sufrieron leprorreacciones 24 de ellos, representando el 70,6% de este grupo.

TABLA 4. ÍNDICE BACTERIOLÓGICO Y LEPRORREACCIONES EN LA POBLACIÓN QUE RECIBIÓ OTRAS DOSIS DE RIFAMPICINA

ÍNDICE BACTERIOLÓGICO	PORCENTAJE SUJETOS	NÚMERO DE LEPRORREACCIONES			
		Ninguna	De 1 a 5	De 6 a 10	Más de 10
0+	2,9% (1)	100% (1)			
1+	2,9% (1)	100% (1)			
2+	8,8% (3)	100% (3)			
3+	11,8% (4)	75% (3)	25% (1)		
4+	20,5% (7)	14,3% (1)	14,3% (1)	42,8% (3)	28,6% (2)
5+	52,9% (18)	5,5% (1)	16,6% (3)	5,5% (1)	72,2% (13)

Los números entre paréntesis representan Frecuencias Absolutas.

Se calculó el valor del estadístico Chi- cuadrado de Pearson, obteniéndose un valor de 10,485, con 1 grado de libertad y un grado de significación de 0,001. Previamente se había asumido un riesgo α de error tipo I del 5%.

Se calculó la Odds Ratio obteniéndose un valor de 21,857. Con un límite inferior de 2,314 y un límite superior de 206,479.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se observó un comportamiento diferente en ambos grupos respecto a las variables: sexo, tratamiento e índice bacteriológico.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística tomando como variable dependiente la producción o no de leprorreacciones teniendo en cuenta estas tres variables.

TABLA 5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA

VARIABLES	WALD	GRADOS DE LIBERTAD	SIGNIFICACIÓN RATIO	ODDS	INTERVALO CONFIANZA 95%	
					LÍM. INFERIOR	LÍM. SUPERIOR
TRATAMIENTO	0,273	1	0,601	0,721	0,211	2,462
SEXO	3,634	1	0,057	3,560	0,965	13,133
ÍNDICE BACTERIOLÓGICO	11,480	1	0,001	18,763	3,441	102,301

Los números entre paréntesis representan Frecuencias Absolutas.

Se observó que el Índice Bacteriológico tiene una significación estadística alta en cuanto a la producción de leprorreacciones.

Contrariamente a lo que se esperaba no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre recibir tratamiento según pautas de multiterapia de la OMS y recibir otras pautas en cuanto a la producción o no de leprorreacciones.

Se halló significación estadística para la variable sexo.

Para estudiar esta diferencia se estudió por separado el comportamiento del tratamiento respecto a la producción o no de leprorreacciones en hombres y mujeres.

Para los hombres se obtuvo un valor del estadístico Chi- cuadrado de Pearson de 7,875, con 1 grado de libertad y un grado de significación de 0,05.

Se calculó el valor de la Odds Ratio: 6,00 (IC 95% 1,644 a 21,904).

Para las mujeres se obtuvo un valor de Chi- cuadrado de Pearson de 0,693, con un grado de libertad y un grado de significación de 0,405.

EVALUAR OTROS FACTORES DE RIESGO QUE PUEDAN ESTAR INFLUYENDO EN LA APARICIÓN DE ÉSTAS LEPRORREACCIONES

Como ya hemos visto al repasar las leprorreacciones hay varios factores que pueden influir en la aparición de las leprorreacciones de tipo II, que son las que se producen mayoritariamente en los sujetos de nuestro estudio (de 41 sujetos que sufrieron leprorreacciones, 40 sufrieron leprorreacciones de tipo II, y tan sólo un sujeto sufrió leprorreacción tipo I).

En las leprorreacciones de tipo I, todavía no es bien conocida ni su historia natural ni los factores que puedan influir en su presentación.

En cuanto a los factores que influyen en la aparición de leprorreacciones de tipo II, como ya hemos dicho, son situaciones que alteran la inmunidad y por tanto rompen el equilibrio establecido entre el bacilo y el huésped.

Este objetivo constituirá un sesgo dentro de nuestra muestra, ya que estos factores no están recogidos en las historias clínicas de los sujetos de nuestro estudio.

Muchos de los pacientes estudiados presentaron un cuadro reaccional crónico de origen, al que probablemente se fueron asociando en su evolución cualquiera de los factores de riesgo enumerados anteriormente.

DISCUSIÓN

A pesar de que otro sesgo importante de nuestro estudio es que nuestra muestra es muy pequeña, como veremos ahora, coincide en varios puntos el comportamiento que hemos observado en ella con lo observado en estudios desarrollados anteriormente en distintos lugares del mundo.

Con respecto a la variable sexo, podemos apreciar que en ambos grupos es mayor la frecuencia de hombres que de mujeres, este es un hecho que se observa en varios estudios realizados en distintas partes del mundo^{2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}. Esta mayor incidencia de lepra en hombres está bien documentada, pero nunca se ha explicado cuál puede ser la causa, se han propuesto influencias endocrinas pero ningún estudio ha confirmado o rechazado esta hipótesis¹².

Se observó una diferencia estadísticamente significativa de producción de leproreacciones entre mujeres y hombres en el grupo que recibió multiterapia según pautas de la OMS, siendo más frecuentes las leproreacciones en el sexo femenino a pesar de la mayor prevalencia del sexo masculino en la muestra. Esto no se ha encontrado en otros estudios consultados, en los que se habla de que la Reacción tipo II o Eritema Nodoso Leproso es más frecuente en hombres¹³, o de que no hay diferencia entre hombres y mujeres^{12, 14}.

Esta diferencia no se encontró en el grupo tratado con otras dosis de rifampicina.

Hubiese sido interesante analizar también el comportamiento de las leproreacciones dependiendo de la edad, ya que en muchos estudios se habla de la mayor frecuencia de leproreacciones tipo II en el grupo de edad de 20 a 40 años^{9, 11, 12}. Esto constituye otro sesgo dentro de nuestro estudio.

En cuanto a la clasificación de la enfermedad, tenemos una mayor frecuencia de enfermos Multibacilares y con Lepra Lepromatosa también en ambos grupos, esto coincide con las características de la lepra en España.

Si tenemos en cuenta el Índice Bacteriológico vemos que la carga bacilar es más alta en el grupo que recibió otras dosis de rifampicina que en el grupo tratado con multiterapia según pautas de la OMS.

Esto puede deberse a que los tratamientos anteriores a las pautas de la OMS eran más largos, algunos duraban toda la vida, con lo cual el seguimiento por parte de los pacientes era más difícil y había mayores tasas de abandono y mayor irregularidad en la toma de estos. También era muy frecuente durante el curso de las leproreacciones, disminuir las dosis de las drogas antileprosas e incluso suspenderlas, todo ello contribuía a un aumento en la carga bacilar y a que los enfermos tardaran más tiempo en negativizarse.

La implantación de los tratamientos según pautas de la OMS se acompañó de una búsqueda activa de casos, con lo cual, al detectarse más precozmente la enfermedad e iniciar antes el tratamiento, no se alcanzan cargas bacilares tan altas.

Al estudiar la posible relación entre una carga bacilar elevada y la mayor producción de leproreacciones se encontró que la diferencia sólo era estadísticamente significativa en el segundo grupo. Esto puede deberse a las dosis más bajas de rifampicina que tomaron los sujetos que recibían multiterapia de la OMS.

La mayor producción de leprorreacciones tipo II en pacientes con índice Bacteriológico $\geq 4+$ es un hecho que aparece en otros estudios¹¹.

En cuanto a la frecuencia de las leprorreacciones sufridas, observamos que en el grupo que recibió como tratamiento multiterapia según pautas de la OMS, se produjeron leprorreacciones en un 46,7%, mientras que en el grupo que recibió como tratamiento otras pautas se produjeron leprorreacciones en el 70,6%.

En los estudios consultados esta frecuencia es menor, esto podría ser el resultado del elevado número de pacientes multibacilares (98,4%), y el elevado Índice Bacteriológico de estos, sobre todo en el segundo grupo, en el que vemos que la frecuencia de leprorreacciones también es mayor.

En un artículo publicado en la *Revista de Leprología* de Fontilles en enero de 1980 "Conclusiones sobre la rifampicina en la lepra a los siete años de tratamiento" se habla de una frecuencia de leprorreacciones entre el 60 y 70%⁴.

En cuanto al tipo de leprorreacción, tenemos que de los 14 sujetos que sufrieron leprorreacciones en el primer grupo, 13 fueron de tipo II y 1 de tipo I.

Esto se puede explicar por las características de la población, tenemos un 23,3% de sujetos con Lepra Dimorfa Lepromatosa y un 63,3% con Lepra Lepromatosa. Como ya hemos visto anteriormente las leprorreacciones tipo II son más frecuentes en la Lepra Dimorfa Lepromatosa y Lepra Lepromatosa.

Esta leprorreacción de tipo I ocurrió en una mujer, con Lepra Multibacilar, con un Índice Bacteriológico de 1+, Borderline Lepromatosa, y que recibía tratamiento con multiterapia OMS.

Consultando estudios anteriores, en ellos se menciona que a pesar de la mayor incidencia de lepra en el sexo masculino, la frecuencia de episodios reaccionales tipo I es mayor en el sexo femenino, sin que se conozca la posible causa¹².

En cuanto al Índice Bacteriológico, en un estudio realizado en la Fundación Oswaldo Cruz en Río de Janeiro (Brasil), se observó que las Reacciones Reversas o Tipo I eran más frecuentes en los pacientes con un Índice Bacteriológico $< 3+$, y el Eritema Nodoso Leproso o leprorreacción tipo II, se producía con más frecuencia en pacientes con un Índice Bacteriológico $> 3+$ ¹⁴.

En el segundo grupo todas las leprorreacciones fueron de tipo II. En este grupo el predominio de enfermos con Lepra Borderline Lepromatosa y Lepra Lepromatosa es mayor que en el primero, y la carga bacilar también es mayor.

En cuanto a la recurrencia de las leprorreacciones, vemos que en los dos grupos las leprorreacciones son recurrentes, hecho bastante más frecuente en el segundo grupo.

En los estudios consultados vemos que en los enfermos que sufren leprorreacciones tipo II, éstas tienen tendencia a ser recurrentes^{9, 11, 14}, mientras que en la población que sufre leprorreacciones tipo I, no es frecuente este hecho¹⁴.

Como vemos, las leprorreacciones son más frecuentes en individuos que tomaron dosis más elevadas de rifampicina asociadas a un Índice Bacteriológico elevado, también en estos individuos se produce una mayor recurrencia de éstas.

La diferencia fue estadísticamente más significativa entre el grupo que recibió

una dosis diaria de 600 mg de rifampicina y el grupo tratado con multiterapia de la OMS, que recibía 600 mg de rifampicina al mes.

Este hecho es lógico si tenemos en cuenta que la rifampicina es una droga altamente bactericida y que las leprorreacciones tipo II se producen por una liberación de antígenos bacilares tras la muerte del bacilo, lo que hace que se produzca una respuesta inmunológica por parte del huésped consistente en la liberación de anticuerpos, y la posterior formación de complejos inmunológicos que al depositarse serán los causantes de la clínica.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística tomando como variable dependiente la producción o no de leprorreacciones respecto a las variables: tratamiento, sexo e índice bacteriológico.

Se observó una asociación muy significativa entre tener un Índice Bacteriológico elevado y la producción de leprorreacciones, sin embargo no se encontraron diferencias significativas estadísticamente en cuanto al tratamiento recibido. Sí que se encontró significación en cuanto al género masculino o femenino.

Para estudiar esta asociación se calculó por separado el efecto del tratamiento en cuanto a la producción o no de leprorreacciones en hombres y mujeres.

Se observó que en los hombres sí que hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recibir un tratamiento u otro. El riesgo de sufrir leprorreacciones era seis veces mayor en los individuos tratados con otras pautas que en los tratados con multiterapia de la OMS.

En las mujeres no se observaron diferencias.

Este es un hecho que merece la pena ser estudiado más detenidamente y a ser posible con una muestra mayor.

CONCLUSIONES

El número de leprorreacciones ha disminuido desde la implantación de las pautas de multiterapia de la OMS, este hecho no solo se debe a las dosis menores de rifampicina, droga altamente bactericida, sino que estas pautas de quimioterapia han ido acompañadas de la implantación de Programas de Lucha contra la Lepra que se han acompañado de una búsqueda activa de casos, con un diagnóstico y tratamiento más temprano lo que ha contribuido a disminuir la carga bacilar.

Las pautas de quimioterapia, al ser más cortas que los tratamientos antiguos que duraban a veces toda la vida, son más fáciles de seguir por parte de los enfermos, se produce una menor tasa de abandono.

Anteriormente a la introducción de estas pautas era común disminuir o suprimir las drogas antileprosas durante el curso de las leprorreacciones, ahora esto no se hace.

También se le atribuye a la clofazimina¹¹ una acción profiláctica de las neuritis, reacción reversa y daño neural por sus propiedades antiinflamatorias¹⁵. Hay muchos enfermos que se muestran reticentes a la hora de tomar clofazimina porque uno de sus efectos secundarios es la pigmentación pardo oscura de la piel y aspecto ictiosiforme¹⁵, es importante dar a los pacientes una información correcta

de los efectos beneficiosos de esta droga y de la importancia de tomarla. Este efecto es dosis-dependiente y desaparece al dejar de tomar la droga, aunque lo hace lentamente.

Es importante educar a los pacientes también en el reconocimiento temprano de signos y síntomas de la reacción y de la importancia de que se diagnostique pronto y se trate con el fin de evitar discapacidades permanentes.

Actualmente el 100% de los enfermos de lepra que reciben tratamiento, lo hacen con multiterapia pauta OMS, que además, como hemos dicho anteriormente, se distribuye de forma gratuita gracias a una iniciativa, en primer lugar de "The Nippon Foundation", y después de "Novartis Foundation".

BIBLIOGRAFÍA

1. Apuntes Curso Leprología Fontilles. "Introducción, Agente Etiológico, Transmisión, Patogenia y Clasificación".
2. Dr. José Ramón Gómez Echevarría y Dr. José María Hernández Ramos. "Leprorreacciones". Revista de Leprología - FONTILLES. Vol. XXIII. Núm. 3-Sept./ Dic., 2001. Estudio realizado en el estado de Mato Grosso, Brasil.
3. C. Liendhart & P. E. M. Fine "Type 1 Reaction, Neuritis and Disability in Leprosy. What is the current epidemiological situation? Communicable Disease Epidemiology Unit, London School of Higiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E7HT.
4. Dres. J. Terencio de las Aguas, Berta Gervazoni y R. Ravioli. "Conclusiones sobre la Rifampicina en la Lepra a los siete años de Tratamiento". Revista de Leprología - FONTILLES. Vol. XII, num 4, Enero-Abril 1980.
5. Dr. J. Terencio de las Aguas "Poliquimioterapia en la Lepra". Revista de Leprología - FONTILLES. Vol. XIV, núm 1, Enero-Abril 1983.
6. Dr. J. Terencio de las Aguas. "Tratamiento de la Lepra". Revista de Leprología - FONTILLES. Vol. XVII, núm 5, Mayo- Agosto 1990.
7. Dr. J. Terencio de las Aguas. "Tratamiento de la Lepra. Nuevos esquemas". Revista de Leprología - FONTILLES. Vol. XXI, núm. 6, Septiembre-Diciembre 1998.
8. A. Mukherjee and S. Ghosh. "Study of Lepra Reaction". International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases. Vol. 42, number 2. Printed in the USA. April-June 1974. Estudio realizado en el Leprosy Research Department School of Tropical Medicin (Calcuta).
9. V. Santaram, D. Porichha. "Reaction Cases treated at the Regional Leprosy Training and Research Institute, Aska, Orissa: a Retrospective Analysis". Indian Journal Leprosy. Vol. 76 (4) 2004.
10. Paul W. Roche, Joseph Le Master, C. Ruth Butlin. "Risk Factors for Type I Reactions in Leprosy". International Journal of Leprosy. Vol. 65, number 4. Printed in the USA. (ISSN 0148- 916X). (1997). Estudio realizado en el Anandaban Leprosy Hospital, Kathmandu, Nepal. (1989-1996).
11. Rakesh Manandhar, Joseph W. Le Master and Paul W. Roche. "Risk Factors for Erythema Nodosum Leprosum". International Journal of Leprosy. Vol. 67,

- number 3. Printed in the USA. (ISSN 0148-916X). (1999). Estudio realizado en el Anandaban Leprosy Hospital, Kathmandu, Nepal. (1989-1997).
12. David M. Scollard, Trevor Smith, Lertlakana Bhoopat, Choti Theetranont, Samreung Rangdaeng and David M. Morens. "Epidemiologic Characteristics of Leprosy Reactions". *International Journal of Leprosy*. Volume 62, number 4. Printed in the USA (1999). Estudio realizado en el Rehabilitation Institute, Chiang Mai, Thailand. (1984-1992).
 13. R. Bwire and H. J. S. Kawuma. "Hospital-based Epidemiological Study of Reactions, Buluba Hospital". *Leprosy Review*, 1993, vol. 64, 325- 329. Estudio realizado en el Buluba Leprosy Centre, P. O. Box 1059, Jinja (Uganda). (1985-1989).
 14. José A. C. Nery, Leila M. M. Vieira, Haroldo J. de Matos, María E. N. Gallo and Euzenir N. Sarno "Reactional States in Multibacillary Hansen Disease Patients durin Multidrug Therapy". *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 40 (6): 363-370, November-December, 1998. Estudio realizado en The Leprosy Care Outpatient Clinic, located on the Río de Janeiro Campus of the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ). (1986-1991).
 15. OMS, Serie de Informes Técnicos. 847. "Quimioterapia de la Lepra".

LO MÁS DESTACADO DEL 17º CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA

Stephen L. Walker*

RESUMEN

Del 30 de enero al 4 de febrero se celebró el 17º Congreso Internacional de Leprología (CIL) organizado por la Asociación Internacional para la Lepra, en Hyderabad, India, y en el Centro de Convenciones Internacionales de Hyderabad.

En este trabajo se citan las presentaciones de mayor interés.

INTRODUCCIÓN

El Centro de Convenciones Internacionales de Hyderabad (HICC) se inauguró hace dos años y dispone de unas excelentes instalaciones para más de 1.500 delegados ILC que representan a más de 50 países que atendieron al 17º CIL.

Los participantes recibieron diverso material, incluyendo un CD-ROM multilingüe sobre las Publicaciones Técnicas de ILEP. También se distribuyó una copia gratuita del número de diciembre 2007 de *Leprosy Review* disponible en el stand de LEPROA. La foto de portada de este ejemplar muestra un grupo de niños sobre un vehículo de LEPROA en Hyderabad.

El servicio de catering resultó excelente y el HICC dispone de numerosas salas para reuniones en pequeños grupos y posibles discusiones sobre las presentaciones del día. Al marco incomparable de las instalaciones se unió el entusiasmo de los participantes, hecho que fue muy comentado por muchos de los asistentes. Hay que felicitar a los organizadores del Congreso.

Los distintos puntos de vista y disciplinas representadas en el congreso son muy amplios. El objetivo común de reducir la carga que representa la enfermedad lo comparte un consorcio de agrupaciones, incluyendo individuos afectados por lepra, comprometidos en un activismo político, organizaciones no-gubernamentales, la multinacional farmacéutica Novartis, la Organización Mundial de la Salud y gobiernos nacionales. La contribución del gobierno indio resultó decisiva para el éxito del congreso.

Se presentaron temas de investigación de distintas disciplinas –desde biología molecular a antropología social –reflejando los desafíos que sigue representando todavía la lepra.

* *Correspondencia a: Stephen L. Walker, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London WC1E 7H7, UK (email: drstevewalker@hotmail.com)*

Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2008; 79(1): 4-9.

Se presentaron trabajos durante más de 150 horas de talleres pre-Congreso y sesiones plenarias y de trabajos de diversos temas. Se dispone de sesiones sobre formación, diagnósticos y temas legales.

El congreso era muy esperado, ya que el gobierno indio había anunciado en enero de 2006 que la India había alcanzado la meta de eliminación de menos de un caso por 10.000 habitantes.

La integración de los servicios de lepra en el sistema de salud general constituye un acto para mantener la experiencia e interés en la enfermedad. A la inauguración del congreso asistió el gobernador de Andhra Pradesh, N. D. Tiwari, quien insistió en la necesidad de que todos los implicados en el control de la lepra permanecieran vigilantes y evitar la complacencia.

Un equipo de voluntarios de Leprosy Review/London School of Hygiene & Tropical Medicine asistieron al mayor número posible de sesiones y sondearon la opinión de los asistentes para informar de las presentaciones de mayor interés. Muchas de estas presentaciones están disponibles y se pueden descargar de la web de la Asociación Italiana de Raoul Follereau (AIFO): <http://www.aifo.it/english/resources/online/books/leprosy/ila-india08/index.htm>

GENOMA DEL *M. LEPRAE*

Stewart Cole disertó sobre los progresos en la comprensión del genoma del *M. leprae*¹. La abundancia de pseudogenes comparada con los funcionales en el genoma de *M. tuberculosis* facilita la comprensión de la naturaleza intracelular del *M. leprae* y su incapacidad de crecer en medio artificial. La secuencia de la cepa brasileña de *M. leprae* es casi idéntica a la cepa india que fue la primera secuenciada. Se diferencian en 118 polimorfismos de nucleótido único. Otros estudios indican que la lepra se debe a un clon único. La hipótesis filogenético es que el bacilo se originó en el este de África y se diseminó por otras regiones del mundo con las migraciones humanas.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Ya se ha iniciado un estudio en la comunidad de Prato del estado de Pará, Brasil, como explicó Marcelo Mira. Se espera que la combinación de la información proporcionada por el pedigrí junto a la información de los estudios genéticos pueda proporcionar más información de la susceptibilidad del huésped en *M. leprae*¹.

INMUNOLOGÍA, BIOLOGÍA MOLECULAR Y DIAGNÓSTICO

Sergio Antunes presentó un trabajo que reveló que la estimulación *in vitro* de las células de Schwann con *M. leprae* induce la metaloproteínasa de la matriz (MPN)-9. La tinción de la proteína MMP-2 y 9 y del inhibidor TIMP-1 del MMP varía dependiendo de la presencia de la inflamación y fibrosis⁴.

Los niveles plasmáticos de la quemokina IP-10 (CXCL10) estaban aumentando en pacientes brasileños que experimentaban reacciones de tipo 1 comparados con los controles emparejados.⁵ Se investigó su utilidad como marcador de reacciones de tipo 1.

Se describieron por Azulay-Abulafia siete casos del fenómeno de Lucio y todos presentaban anticuerpos anti-cardiolipídicos y respondieron al tratamiento con multiterapia (MDT)⁶. Se debatieron las similitudes entre el fenómeno de Lucio y el síndrome anti-fosfolípido.

MODELOS ANIMALES

Richard Truman explicó el renovado interés en el armadillo de nueve bandas (*Dasyus novicemtus*)⁷. También se está desarrollando la comparación de los genomas humano y armadillo. Se han clonado las citocinas del armadillo interferon (IFN)- γ y factor de necrosis tumoral- α . El IFN- γ del armadillo es similar al humano y no induce la muerte intracelular de las micobacterias⁸.

LEPRA Y HIV

A la coinfección *M. leprae*-HIV se le dedicó una sesión plenaria. Annemieke Geluk sugirió que las diferencias específicas en el lugar de las respuestas de las células T (entre pulmón y nervio) puede ayudar a comprender los distintos impactos de la infección por *M. tuberculosis* y *M. leprae* sobre los individuos HIV+⁹. Se presentó la experiencia clínica de los leprologos de Brasil, Etiopía e India de pacientes lepra-HIV+. Se presentaron las reacciones de lepra tipo 1 como de enfermedades de reconstitución inmunológica (ERI) después de la iniciación de la terapia antiretroviral. Se presentó el primer caso de eritema nodosum leprosum (ENL), con presentación de ERI en una mujer afectada de lepra lepromatosa de la República Dominicana por el Dr. Juan Periche Fernández¹⁰.

LEPRORREACCIONES Y AFECTACIÓN NEURAL

Se presentaron los resultados de las evaluaciones de la función neural del estudio INFIR en varias sesiones. Wim Van Brakel y Peter Nicholls demostraron que se producen variaciones en los sustratos más sofisticados de evaluación neural sensitiva antes que con el empleo de monofilamentos y evaluación del sistema motor voluntario^{11, 12}. Los cambios también producen nuevos eventos de afectación de la función neural¹³.

Fatema Khambati presentó un estudio de un cohorte en Mumbai y detectó que las variaciones en los estudios de conducción neural son útiles para detectar la afectación de la función neural¹⁴.

Se informó sobre el uso de talidomida para el control del ENL en varios estudios de tipo no-control. El número de pacientes tratados y las distintas maneras que la talidomida se administró alertan de la necesidad de diseñar ensayos clíni-

cos controlados aleatorios, de los que se podrá sacar mejor información del papel de la talidomida en el control de la ENL.

María Balagon presentó los resultados obtenidos en un estudio controlado sobre la incidencia de ENL en 2 grupos no-aleatorios (incluidos a distintos intervalos) que recibieron 12 y 24 meses de tratamiento multiterapéutico para multibacilares MDT¹³. El grupo tratado durante 12 meses presentaba casi el doble de probabilidades de presentar ENL y de tipo más grave. Se atribuye esto a la pérdida del efecto protector de la clofazimina.

Los encargados de los programas de MDT uniforme en que todos los pacientes, tanto PB como MB reciben 6 meses de tratamiento, con rifampicina, dapsona y clofazimina, tendrían que tener todo esto en cuenta.

DOLOR

Patrick Stump presentó 50 casos de pacientes aquejados por fuertes dolores durante las leprorreacciones¹⁶. El dolor resultaba común y de tipo crónico. Esto presentaba un impacto negativo sobre la calidad de vida de los afectados. El Dr. Pai presentó sus estudios sobre la administración de carbamazepina para tratar el dolor neuropático, en que 12 de los 14 pacientes tratados detectaron mejoría en sus síntomas. El trabajo puso de evidencia que el dolor neuropático está infra-reportado y que faltan evidencias más objetivas sobre qué tratamiento es más efectivo¹⁷.

MULTITERAPIA Y RESISTENCIA

Se está llevando a cabo la evaluación de MDT uniforme (6 meses rifampicina, dapsona y clofazimina) pero todavía no hay datos sobre las posibles recidivas. Los pacientes tratados durante 6 meses con MDT no presentaron una mejoría clínica ni histológica tan evidente como los tratados durante 12 meses¹⁸.

El empleo de técnicas moleculares es posible y su simplificación podría permitir su uso en condiciones de laboratorio en el campo¹⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

Paul Fine expuso las dificultades de comparar datos de distintos períodos debido a los cambios tan frecuentes en la definición de casos y las distintas estadísticas empleadas para definir la carga de la enfermedad²⁰. El Dr. Krishnamurthi expuso el tema espinoso de los índices de detección y cómo son de influenciados por los factores operacionales²¹.

Los datos e información de un estudio colaborativo sobre epidemiología molecular con muestra de *M. leprae* de un municipio hiperendémico de China fueron presentados por Varalakshmi Vissa²². Se comprobó que los casos entre familias presenta modelos similares de repeticiones tándem de número variable en el DNA *M. leprae* aislados del mismo. El método utiliza el análisis de locus múltiple

para repeticiones tándem de número variable que proporciona un medio para seguir la transmisión del *M. leprae*.

Resultados preliminares de Venezuela comparan los índices aumentados de SNP-tipo 4 de las biopsias cutáneas de casos en zonas hiperendémicas comparados con los índices de regiones hiperendémicas (<1 caso/10.000 población) con su potencial interés para las implicaciones en la patogénesis²³.

PREVENCIÓN DE DISCAPACIDADES (POD)

Hugo Cross enfatizó la necesidad de la detección precoz y tratamiento de los afectados de lepra para prevenir neuropatías y el riesgo de discapacidades²⁴. Hay que mejorar la evidencia limitada que apoya el empleo del auto-cuidado y las intervenciones con calzado para el POD. El marco en que se apoyan las intervenciones POD requiere una variación en el modelo por el que las personas afectadas evalúen el impacto de su condición y sean apoyados por el personal sanitario.

Abhijit Joshi detalló un modelo en cascada para el aprendizaje de los formadores en auto-cuidados y POD que posteriormente seguirán con la formación de otros. Mediante este sistema se disemina rápidamente todo el conocimiento²⁵.

REHABILITACIÓN BASADA EN LA COMUNIDAD

Mary Amylike descubrió cómo los proyectos de rehabilitación basada en la comunidad como los cooperantes que fabrican jabón en Nigeria han ayudado a las personas afectadas de lepra. El proyecto de Formación en Pune, India está unido a grandes corporaciones²⁶. Neela Shah informó que los créditos para iniciar negocios pequeños y que generan fuentes de ingreso siguen siendo un éxito²⁷.

DERECHOS HUMANOS, ASPECTOS SOCIALES Y PROMOCIÓN

Yöhei Sasakawa, Embajador de Buena Voluntad de la OMS para la Eliminación de la Lepra, afirmó que la sociedad todavía estigmatiza a las personas afectadas de lepra, denigrándoles sus derechos humanos²⁸. Doug Soutar enfatiza que no hay que relacionar los derechos humanos sólo con la salud y discapacidad²⁹. Natalie Marcal de IDEA Angola explicó cómo las agrupaciones de mujeres habían facilitado la promoción de mujeres marginadas por la lepra.

SALUD Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

Faustino Francisco describió cómo el proyecto Telehansen llevado a cabo por Morhan en Brasil facilita información y consejo mediante un número telefónico gratuito. El objetivo de proporcionar libre acceso a dicha información es para promocionar y diseminar los conocimientos sobre la lepra, ayudar a su eliminación y reducir el estigma.

CONCLUSIONES

El ILC proporciona un forum único para que la comunidad de los afectados por lepra comparta ideas y desarrolle metas conjuntas.

La reducción de la carga de esta enfermedad requiere una investigación de gran calidad para comprender mejor el organismo, su interacción con el huésped, la enfermedad, los tratamientos y la mejor forma de administrarlos, la prevención de discapacidades y cómo erradicar el estigma y asegurar los derechos humanos de todos los individuos. Resulta fundamental la formación de este tipo de investigación y que va a exigir un mantenimiento e implicación continua de todos los implicados durante los próximos 5 años.

AGRADECIMIENTOS

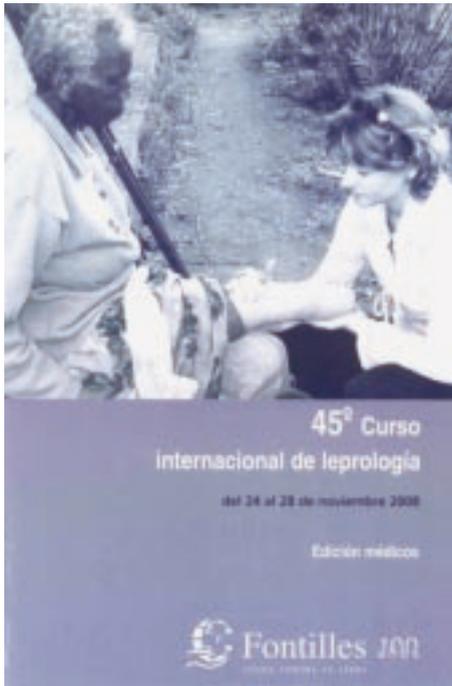
Agradecer la ayuda para redactar los informes de este congreso a Indira Kahawita, Saba Lambert, Diana Lockwood y C. Jason McKnight.

REFERENCIAS

1. Cole ST. Genomics and the origin of leprosy. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 6.*
2. Williams DL, Pittman T, Slayden R *et al.* Implications of high level pseudogene transcription in *Mycobacterium leprae*. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 95.*
3. Mira MT. Genetic epidemiology of an isolated leprosy population from northern Brazil. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 9.*
4. Oliveira AL, Teles RM, Sampaio EP *et al.* Metalloproteinases and pure neural leprosy nerve fibrosis. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 89.*
5. de Araujo Stefani MM, Guerra JG, Martelli CMT *et al.* Potential plasma markers of leprosy reactions. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 92.*
6. Azulay-Abulafia L, Leide MW, Levy RA *et al.* Lucio's leprosy, Lucio's phenomenon and antiphospholipid antibody syndrome. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 90.*
7. Truman R. The armadillo: a model exhibiting the full-spectrum of leprosy. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 51.*
8. Truman R. Identification and characterization of IFN-g and TNF-a from nine-banded armadillos (*Dasypus novicentus*). *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 91.*
9. Geluk A. T cell responses to mycobacterial antigens in HIV co-infection. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 37.*
10. Periche Fernández J, Isa Isa R, Canario López S, Velis Periche P. Erythema nodosum leprosum as immune reconstitution inflammatory syndrome in a HIV infected person. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 71.*
11. van Brakel WH, Nicholls PG, Wilder-Smith EP *et al.* Comparing diagnostic tests of neuropathy in leprosy in the INFIR cohort study. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 84.*
12. Nicholls PG, van Brakel WH, Smith WCS. Case studies from the INFIR cohort study. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 83.*

13. Smith WCS. Risk factors for neuropathy measured at diagnosis and before events: results from the INFIR cohort study. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 84.*
14. Khambati FA, Shetty VP, Kapadia G, Ghate SD. Assessment of nerve function impairment in 400 untreated MB cases using clinical tests i.e. MNP, MF, VMT and electrophysiological test findings a correlative study. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 88.*
15. Balagon MF, Cellona RV, Saunderson PR. Type 2 (ENL) reactions observed in MB patients treated with one year and with two year WHO-MDT. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 72.*
16. Stump PRNAG, Baccarelli R, Marciano LHSC *et al.* Characteristics of pain during leprosy reactions. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 76.*
17. Pai VV, Singh S, Ganapati R. Treatment of neuropathic pain in leprosy with carbamazepine. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 73.*
18. Narasimha-Rao P, Suneetha S, Pratap DVS. Clinico-histopathological comparative study of U-MDT and WHO MDT in pauci and multibacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 68.*
19. Matsuoka M. Molecular biological techniques for detecting drug resistance. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 24.*
20. Fine PEM. Leprosy trends, and factors which influence them. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 18.*
21. Krishnamurthi P. Case detection. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 13.*
22. Phetsuksiri B, Srisungngam, Rudeeanaksin J *et al.* Molecular epidemiology of leprosy and applications in endemic situations. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 33.*
23. Paniz-Mondolfi A, Cole ST, Monot M *et al.* Hyper-endemic foci of leprosy in Venezuela: environmental influence or a more transmissible strain of *M. leprae*. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 109.*
24. Cross H. Prevention of disability: who is preventing what? *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 13.*
25. Joshi A. Volunteer training of trainers in SC/POD. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 143.*
26. Patil P. Self support programmes in India. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 36.*
27. Shah N. Community based rehabilitation. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 36.*
28. Sasakawa Y. WHO Goodwill Ambassador for leprosy elimination and Japanese Government Goodwill Ambassador for the human rights of people affected by leprosy. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 1.*
29. Soutar D. Leprosy and human rights. *Int Lepr Congr, 2008 (abstr.); 29.*

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2008

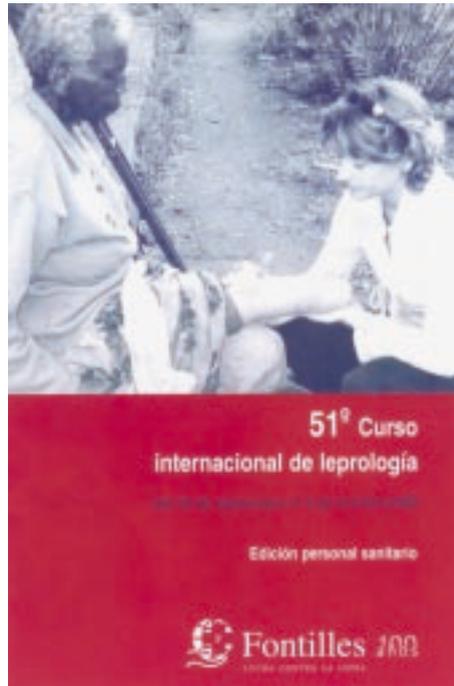


45º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA Edición Médicos

Del 24 al 28 de noviembre de 2008

Sanatorio San Francisco de Borja,
Fontilles, 03791 Vall de Laguar, Alicante

Tel. 00 34 96 558 33 50
Fax: 00 34 96 558 33 76
E-mail: rosana@fontilles.org



51º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA Edición Médicos

Del 29 de septiembre al 3 de octubre de 2008

Sanatorio San Francisco de Borja,
Fontilles, 03791 Vall de Laguar, Alicante

Tel. 00 34 96 558 33 50
Fax: 00 34 96 558 33 76
E-mail: rosana@fontilles.org

XVII CONGRESO CILAD
Ciudad de Quito
¡Toca el cielo!

Del **8 al 11 de octubre de 2008** tendrá lugar en Quito, Ecuador,
el **XVII Congreso CILAD**

En la página web: **<http://www.cilad-ecuador.com>** encontrarán información sobre las diversas opciones de registro, el programa científico, las instrucciones y formularios de envío de trabajos, el reglamento para la solicitud de becas, y mucho más.

Mail de contacto: **info@cilad-ecuador.com**.

PATOLOGÍA DE LA LEPRA

Jesús Cuevas Santos*

RESUMEN

Se analiza la histopatología de las diferentes formas clínicas, fenómenos reaccionales y lesiones viscerales y se completa con el estudio inmunohistoquímico, con anticuerpos monoclonales y policlonales y marcadores de macrófagos y observa en la forma LL expresión de proteína S-100 y disminución de las células de Langerhans mientras que en la forma TT no se dan estas circunstancias y los macrófagos expresan distintos patrones inmunofenotípicos.

Monogr. Dermatol 2000; 13:300-313.

PALABRAS CLAVE: Formas clínicas. Histopatología. Inmunohistoquímica.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa producida por el *M. leprae* (bacilo de Hansen) que hoy sabemos que es un bacilo que no posee ninguno de los factores clásicos de virulencia y que su poder patógeno es escaso. En su DNA el polimorfismo es mínimo y no existen cepas con características biológicas diferentes. Bacilos de diferentes pacientes con formas distintas de lepra, en países alejados, contienen un DNA con mínimas variaciones sin ninguna repercusión en su virulencia.

En el conocimiento actual de la lepra, el bacilo se sitúa en un segundo plano y adquiere primordial importancia el huésped con su inmunidad innata como substrato de la resistencia o susceptibilidad para padecer la enfermedad. Efectivamente la resistencia es patente porque, a pesar de que el bacilo penetre en el organismo humano es difícil que la enfermedad se desarrolle. En la historia de la leprología se han referido inoculaciones accidentales o voluntarias que no se han seguido de enfermedad. En tejidos de convivientes sanos de enfermos de lepra, se han podido demostrar bacilos íntegros mediante la técnica de concentración de

* Servicio de Anatomía patológica del Hospital General Universitario de Guadalajara.

PCR se ha podido demostrar DNA del bacilo de la lepra en el 19% de convivientes y en el 12% de la población sana general en zonas endémicas.

Aunque todavía no se conozcan los genes precisos que justifiquen la resistencia o susceptibilidad frente al bacilo de la lepra, ya se conoce el gen del BCG y el gen de N Ramp (proteína macrófaga) reguladores del desarrollo o variantes de otras micobacteriosis. Así mismo se conocen los genes responsables de la producción del gamma-interferón o de otras citocinas de gran importancia en la puesta en marcha y modulación de las respuestas inmunológicas.

Si no existe susceptibilidad, genéticamente condicionada, a pesar de la existencia de contagio, la enfermedad no se padece. Cuando esta susceptibilidad existe, tras un período largo de incubación la enfermedad aparece como lepra indeterminada.

LEPRA INDETERMINADA

Muchos leprólogos, aunque no todos, consideran que esta forma de lepra es realmente la forma de comienzo de la enfermedad, fase inicial en la que todavía el sistema inmunológico no ha determinado el tipo de respuesta frente al bacilo. Una o muy pocas lesiones maculosas hipocrómicas o ligeramente eritematosas, con alteración de la sensibilidad táctil y dolorosa, constituyen la pobre manifestación clínica. La histopatología es también inespecífica, constituida por una dermatitis perivascular linfocitaria superficial y profunda. Solamente en algunos casos, en las lesiones con alteración de la sensibilidad, la infiltración inflamatoria perineural ofrece mayor especificidad. Si en estos nervios, con la técnica de Fite es posible demostrar bacilos, el diagnóstico histopatológico se hace firme. Tal vez pronto, utilizando la técnica de PCR con sondas adecuadas, el diagnóstico pueda ser muy sensible.

La lepra indeterminada evoluciona hacia la curación espontánea en muchos niños y desde luego con facilidad si las condiciones sanitarias son adecuadas o si se utiliza tratamiento específico. En países endémicos es parte de la lucha contra la lepra el buscar entre los niños convivientes aquellos con lesiones de lepra indeterminada no tratada evolucionará hacia otras formas de lepra. En estos casos, en esta fase inicial de duración nunca larga, se pondrá en marcha el mecanismo de reacción inmunológica que condicionará esas distintas formas de lepra, tan diferentes entre sí y que cuesta trabajo comprender que se trate de la misma enfermedad producida por un mismo agente.

El bacilo de Hansen tiene antígenos peculiares que exigen un tipo especial de respuesta. Como bacilo intracelular obligado exige una respuesta inmunitaria mediada por células. Su antígeno carbohidrato lipoarabinomanan inhibe la función de los linfocitos T4. Su antígeno glicolípido fenólico, inhibe también la función de los linfocitos T4 y estimula la función de los T8. Las proteínas de choque térmico existentes en el bacilo dificultan la fagocitosis.

Parece en la actualidad bastante probado que la dotación genética del huésped determina el repertorio del complejo mayor de histocompatibilidad de forma de los genes del locus HLA-D son responsables de la expresión en células presentadoras de antígeno y en linfocitos. Parece actualmente demostrado en el hombre, al igual que en los ratones, que los genes HLA-DR condicionan la transformación de linfocitos Th0 en linfocitos Th1 productores de gamma-interferón y de IL-2 y por tanto capaces de construir una respuesta inmunitaria mediada por células incluso con hipersensibilidad de tipo IV. Por el contrario, los genes HLA-DQ condicionan la transformación de linfocitos Th0 en linfocitos Th2 productores de IL-4, 5, 6 y 10, que aunque estimulan al sistema de linfocitos B con gran producción de inmunoglobulinas, anulan la respuesta mediada por células imprescindibles para la destrucción bacilar. Se crea así, en estos pacientes, un estado de inmunodeficiencia celular (selectiva para el bacilo de la lepra) genéticamente condicionada, muy peculiar en la lepra lepromatosa.

Puede, por tanto, concebirse a la lepra indeterminada como la etapa en la que se construye y modula el tipo de respuesta inmunológica. En relación con la dotación genética del paciente se establecerá una respuesta frente a los antígenos bacilares con proporciones diferentes de linfocitos Th1/Th2. Estas proporciones variables explicarían bastante satisfactoriamente el espectro de la lepra entre la anergia y la hipersensibilidad frente a los mismos antígenos. Esta proporción, con posibilidad de cambios en la evolución de la enfermedad, explicaría también variaciones en el nivel de hipersensibilidad de tipo IV (leporreacciones de tipo 1), desarrollo de hipersensibilidad de tipo III (leporreacciones de tipo 2) o episodios de hipersensibilidad tipo 1 (reacciones de exacerbación).

EL ESPECTRO DE LA LEPROA

El esquema resume la historia natural de la lepra. En los casos en los que el contagio ha resultado eficaz y tras una fase de lepra indeterminada, ésta no ha evolucionado a la curación, el tipo de respuesta inmunitaria del paciente determinará una evolución diferente. Si la respuesta inmunitaria es de tipo celular, sin hipersensibilidad, el resultado será la lepra tuberculoide polar (TTp). Si la respuesta es con anergia selectiva, el resultado será la lepra lepromatosa polar (LLp). Estos dos tipos de lepra merecen, desde la clasificación de Madrid en 1953, la categoría de tipos polares en el sentido que representan polos de un espectro de respuesta y que son tipos estables; los pacientes con estos tipos de lepra se curan o mueren con este patrón clinicopatológico de respuesta, sin cambiar a otras formas de lepra.

Si la forma de reacción inmunitaria no es polar, la manifestación de la enfermedad será dimorfa con transición suave en un espectro desde la lepra lepromatosa subpolar (LLs) hasta la lepra tuberculoide subpolar (TTs) con formas intermedias que denominamos *borderline* lepromatosa, *borderline* media o verdadera y

borderline tuberculoide. Este espectro no debe considerarse como continuo. Por el contrario, si se considera el grado de hipersensibilidad, la forma BT (*borderline* tuberculoide) es la forma de respuesta con mayor hipersensibilidad tipo IV y también la forma TTs es una forma de respuesta con mayor hipersensibilidad tipo IV que la lepra TTp.

La estructura histopatológica de las lesiones naturalmente estará condicionada también a estas distintas formas de respuesta. Dependiendo de los linfocitos que respondan a la estimulación antigénica específica, serán diferentes las linfocinas que actúen tanto sobre las células presentadoras de antígeno como sobre los macrófagos o dendrocitos dérmicos. El macrófago, como célula efectora, podrá activarse mediante la acción de linfocinas (principalmente el interferón-gamma) o simplemente, de forma casi pasiva inmunológicamente hablando, realizar la fagocitosis únicamente estimulada por los mediadores inespecíficos de la inflamación. La activación inmunológica transforma al macrófago en célula epitelioide capaz de destruir los bacilos intracelulares. La simple fagocitosis estimulada por los mediadores inespecíficos de la inflamación convierte al macrófago en una célula multivacuolada con carga bacilar progresiva porque la célula es incapaz de destruir los bacilos intracelulares que por el contrario se multiplican progresivamente. Combinaciones variables de macrófagos más o menos activados con presencia de mayor o menor cantidad de linfocitos, constituyen el patrón histopatológico de las lesiones de las formas de lepra en la zona media del espectro.

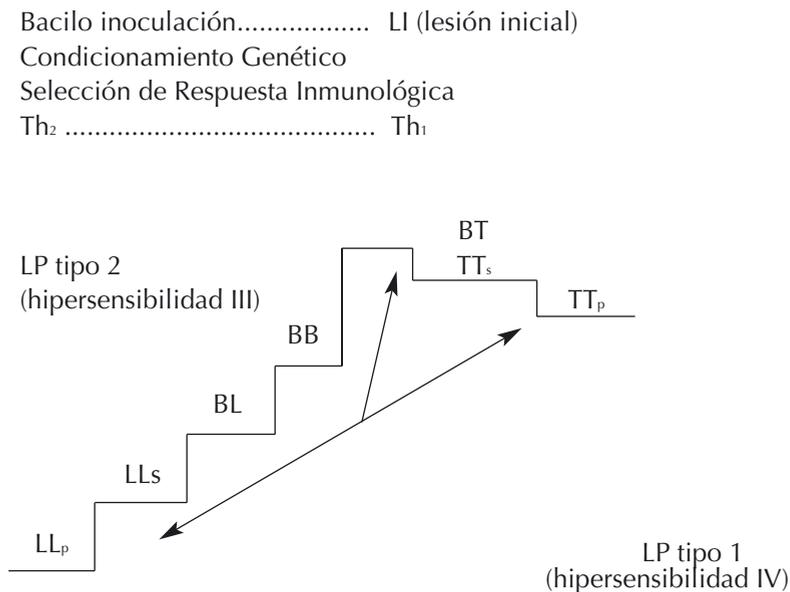


Fig. 1. Espectro de la lepra

LEPRA LEPROMATOSA

La lepra lepromatosa es un tipo polar de lepra (LLp) cuando el paciente presenta de forma primaria. Tras una etapa de lepra indeterminada, el paciente desarrolla directamente lepra lepromatosa sin haber padecido ninguna otra forma de lepra. Es también una forma de lepra, dentro del espectro inestable, cuando el paciente, tras una etapa de lepra indeterminada, desarrolla cualquier forma de lepra dimorfa y progresivamente, casi sin tratamiento o con tratamiento inadecuado o insuficiente, termina desarrollando lepra lepromatosa, secundaria o subpolar (LLs), difícilmente diferenciable de la lepra lepromatosa polar.

En cualquier caso representa un fallo en la respuesta linfocitaria tipo TH1 que conlleva un defecto en la producción de interleucina 2 (IL-2) y defecto en la producción de interferón gamma (gamma IFN) que respectivamente conllevan defecto en la proliferación de linfocitos T4 sensibilizados específicamente y un fallo en la fagocitosis de los bacilos. En las lesiones, consecuentemente, la carga bacilar será progresiva. Por otra parte, la respuesta linfocitaria Th-2 conlleva la producción de interleucinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 que, además de bloquear el intento de respuesta TH1, estimulan al sistema linfocitario B con producción de gran cantidad de inmunoglobulinas (IgG e IgM predominantemente) ineficaces como anticuerpos. Estas inmunoglobulinas facilitan la fagocitosis por opsonización pero los bacilos fagocitados no se destruyen y continúan proliferando en el interior de los macrófagos. Por otra parte, esta gran cantidad de anticuerpo ineficaz, con la gran cantidad de antígeno existente en las lesiones, forman con facilidad complejos inmunes, responsables, como más adelante veremos, de las leproreacciones tipo 2.

Lesiones cutáneas

El infiltrado inflamatorio granulomatoso es de tipo difuso constituido esencialmente por macrófagos estimulados, no activados y por tanto grandes, y multivacuolados (células espumosas de la lepra o células de Virchow) entremezclados con algunos linfocitos. La cantidad de linfocitos es mínima en la lepra LLp y algo mayor en la lepra LLs. Las lesiones asientan en la dermis reticular y es característico que la dermis papilar aparezca respetada (banda de Unna). Los linfocitos T4 y especialmente los linfocitos TH1 muestran especial tropismo por la dermis papilar y perianexial o perineural (dermis advential). El respeto de la dermis papilar refleja la ausencia de linfocitos Th1 en estas lesiones. Fig. LL-1, Fig. LL-2.

El infiltrado inflamatorio se dispone en manguitos finos en torno a vasos, anejos y nervios en las lesiones que clínicamente son maculosas o en banda en torno al plexo vascular superficial en las lesiones que clínicamente son placas o en agrupaciones nodulares expansivas en las lesiones que denominamos lepromas.

En la lepra lepromatosa, en las lesiones iniciales y sobre todo en las lesiones de reactivación (lesiones de relapse), los macrófagos muestran morfología fi-

brohistiocítica y se agrupan en lesiones nodulares expansivas pseudotumorales. Son difíciles histológicamente estas lesiones de un dermatofibroma. No obstante, la coloración de Ziehl o de Fite demuestra abundantísimos bacilos intracelulares. Estas lesiones, de aspecto nodular queiloide, fueron descritas por Wade como “lepra histioide” e interpretadas como lesiones resistentes al tratamiento. No obstante, a partir de Riedley, se interpretan como lesiones de reactivación. Fig. Lepra Histoide 1, Fig. Lepra Histoide 3 Fite; Fig. Lepra Histoide 2.

Lesiones en los nervios periféricos

El endoneuro es equivalente a la dermis, adventicial, microambiente adecuado para los linfocitos Th1 pero no para los Th2 ni para los macrófagos no activados. Por ello, en la lepra lepromatosa las lesiones son epi y perineurales pero no endoneurales. En la lepra LLs, quedará como residuo de lesiones previas, fibrosis cicatrizal endoneural multilaminar en hojas de cebolla o vestigios de infiltración linfocitaria en relación con bacilos en las células de Schwann, pero no existe infiltración granulomatosa. De esta forma, las lesiones en la lepra lepromatosa son por compresión más que por destrucción. La atrofia progresiva de nervios periféricos por compresión, es evitable con tratamiento adecuado y por tanto es de mejor pronóstico que la destrucción nerviosa que ocurre en otras formas de lepra.

Leprorreacción tipo 2 de Jopling

La elevada tasa de antígeno como corresponde a la gran carga bacilar en las lesiones de los enfermos lepromatosos y el alto nivel de anticuerpos circulantes facilitan la formación de inmunocomplejos, responsables de reacciones de hipersensibilidad de tipo III que en leprología denominamos leprorreacciones tipo 2 de Jopling.

En su mayor parte las leprorreacciones de tipo 2 se manifiestan como vasculitis afectando a vasos subcutáneos de mediano calibre. El paciente presenta síntomas constitucionales y presenta nódulos subcutáneos generalizados que han motivado la confusa pero muy arraigada denominación de eritema nudoso leproso, cuando la clínica no es superponible a la del verdadero eritema nudoso y cuando la histopatología no muestra paniculitis septal sino una verdadera vasculitis. En algunos pacientes la vasculitis es de vasos finos y superficiales y durante la leprorreacción el paciente muestra lesiones maculosas o maculopapulosis eritematosas y purpúricas que también de forma confusa se han comparado al eritema polimorfo. En ocasiones la vasculitis es severa, de vasos superficiales y profundos, con trombosis y con lesiones cutáneas ulcerativas y necróticas. Esta forma de leprorreacción tan violenta recibe el nombre de fenómeno de Lucio y tiene lugar en pacientes lepromatosos con afectación cutánea difusa.

En algunas leprorreacciones con lesiones cutáneas maculosas y eritematosas, el estudio histopatológico no demuestra vasculitis y por el contrario, el patrón lesional es urticarial como en algunas urticarias crónicas o como en las erupciones urticariales que preceden a las ampollas en el penfigoide o en la dermatitis herpetiforme. Se interpretan estas lesiones como resultantes al depósito de inmunocomplejos muy pequeños, que no lesionan las paredes vasculares pero que depositados en el intersticio dérmicos provocan infiltración por neutrófilos y algunos linfocitos.

La leprorreacción tipo 2 es un fenómeno desfavorable en la evolución de los pacientes lepromatosos porque durante su desarrollo aumentan las lesiones existentes, aparecen nuevas lesiones como cronificación de la reacción inflamatoria, las lesiones en las paredes vasculares constituyen una buena vía para la diseminación hematogena de los abundantísimos bacilos existentes en la piel y, por tanto, la oportunidad de aparición de lesiones específicas de las vísceras. Por último, durante las leprorreacciones se elabora en el hígado, factor sérico asociado a amiloide, como reactante de fase aguda que en condiciones normales sería rápidamente destruido por los macrófagos, pero que en estos pacientes llega a niveles 100 veces superiores a los normales y puede dar lugar a amiloidosis.

Lesiones viscerales específicas

Las diseminaciones bacilares hematógenas producen lesiones viscerales con distribución caprichosa para la que no existe ninguna explicación razonable. En el tejido hematopoyético y, por tanto, en la médula ósea, afectando de forma secundaria a los huesos, se identifican infiltrados granulomatosos con células espumosas y bacilos. La afectación ósea secundaria produce deformidades esqueléticas. Asimismo, en ganglios linfáticos y en bazo, se encuentran con frecuencia masas granulomatosas que contribuyen al deterioro de la respuesta inmunitaria en estos pacientes.

En el hígado de pacientes lepromatosos que en su historia han padecido muchas leprorreacciones, es frecuente el hallazgo de pequeños lepromas situados en los espacios porta o en el tejido conjuntivo centrolobulillar o salpicadamente en el seno de los lobulillos. Estas lesiones pueden inducir discreta fibrosis focal pero no deben en ningún caso relacionarse con la cirrosis hepática, frecuente en los enfermos lepromatosos como consecuencia de hepatitis virales. Estas lesiones son importantes como reservorios bacilares que pueden explicar recaídas en pacientes aparentemente curados durante años.

En el aparato respiratorio solamente existe afectación en fosas nasales, rinofaringe y laringe. La afectación nasal, con millones de bacilos en los infiltrados mucosos, en un dato de importancia en el contagio de la lepra. La afectación laríngea era trascendente en la época presulfónica como causa de muerte por asfixia. Sin embargo, no existe referencia de ningún caso con afectación pulmonar a pesar de que la doble y abundantísima circulación pulmonar lógicamente favorecería el desarrollo de lesiones por diseminación hematogena.

Tampoco en ningún caso se han referido lesiones específicas en ovario y por el contrario la afectación testicular es frecuente produciendo orquitis lepromatosa que evoluciona a la atrofia testicular con esterilidad y con ginecomastia.

Existe afectación ocular con iridociclitis que puede conducir a la ceguera. Tampoco existe referencia de afectación parenquimatosa del sistema nervioso central.

Amiloidosis

Como hemos referido, una complicación desfavorable de las leproreacciones lepromatosas es la amiloidosis. En las autopsias realizadas en el sanatorio de Fontilles, la presencia e intensidad tanto de las lesiones inflamatorias específicas viscerales, como la presencia de amiloidosis, son proporcional al número de leproreacciones padecidas durante la vida de los pacientes. Probablemente el comienzo del proceso haya que buscarlos en la elaboración hepática de factor sérico asociado a amiloide (SAA) como reactante de fase aguda. Este factor se detecta en sangre circulante, durante las leproreacciones, en cantidad 100 veces superior a la normal. Su degradación es difícil en los pacientes lepromatosos en los que el sistema macrofágico se encuentra cada vez mas comprometido. Se produce su depósito intersticial, predominantemente perivascular, en forma de amiloide tipo AA, tingible con rojo congo sensible a la acción del permanganato potásico.

El depósito de este tipo secundario de amiloide se realiza predominantemente en riñón, hígado, bazo y suprarrenales. La amiloidosis renal y suprarrenal es causa de alteración funcional importante que puede llevar a la muerte a estos pacientes.

LEPRA TUBERCULOIDE

Cuando frente a los antígenos del bacilo de la lepra, el paciente, de acuerdo a su dotación genética, elabora un sistema inmunitario de respuesta celular con predominio de la subpoblación de linfocitos Th1, el resultado es una forma de lepra que denominamos tuberculoide, porque en la histopatología de las lesiones, los macrófagos muestran actividad epitelioides y las lesiones se parecen por tanto a las de la tuberculosis. Este tipo de respuesta consigue una fagocitosis más o menos eficaz y en las lesiones existirán muy escasos bacilos demostrables.

Tradicionalmente se ha considerado a la lepra tuberculoide como la forma benigna de lepra. La escasez de bacilos en las lesiones la hace difícilmente contagiosa. La escasez de bacilos en las lesiones y la eficacia en la fagocitosis hacen casi imposible las lesiones viscerales y la escasez de bacilos junto a un sistema linfocitario que facilita la respuesta celular y dificulta la respuesta de linfocitos B hacen imposible la formación de inmunocomplejos específicos y, por tanto, no existen leproreacciones de tipo 2 y en consecuencia tampoco amiloidosis.

Cuando un paciente, tras la fase de lepra indeterminada, desarrolla su sistema de inmunidad celular de forma ordenada con nula o mínima hipersensibilidad de tipo IV frente a los antígenos del bacilo, se convierte en un enfermo con lepra tuberculoide polar o primaria (TTP). Sus lesiones son muy escasas, de distribuciones asimétricas y bien delimitadas. La histopatología de las lesiones demuestran granulomas tuberculoides constituidos por células epitelioides (macrófagos activados) con presencia de algunas células gigantes multinucleadas con los núcleos dispuestos en herradura, que se forman por la fusión de células epitelioides vecinas tal vez en un intento de incrementar su poder de fagocitosis. Los linfocitos, relativamente abundantes, se disponen periféricamente, en corona, en torno a agrupaciones epitelioides. Fig. Lepra TTS, Fig. Lepra TTS lesión neural, Fig. Lesión neural TTS.

Los linfocitos participantes en las lesiones son esencialmente T y predominantemente Th1 por lo que pueden asentar en la dermis adventicial y en endoneuro. En este tipo polar estable, de lepra, no se respeta por tanto la banda de Unna, y los infiltrados inflamatorios se dispondrán en torno a los vasos, a los anejos cutáneos y en el seno de los fascículos nerviosos. Con mínima o nula hipersensibilidad de tipo IV, la lesión nerviosa será sin embargo de escasa intensidad.

En ocasiones la estructura microscópica de las lesiones es tan parecida a la sarcoidosis, que salvo por la afectación neural, el diagnóstico diferencial es casi imposible. En algunos niños este tipo de respuesta sarcoidea puede ser intensa con lesiones clínicamente nodulares (lepra tuberculoide nodular infantil), pero el pronóstico sigue siendo excelente también en esta forma.

Muchos pacientes, tras la etapa de lepra indeterminada, desarrollan cualquiera de las formas de lepra dimorfa y sólo después, de forma progresiva, casi siempre con ayuda del tratamiento y tras episodios de hipersensibilidad de tipo IV (leporreacciones de tipo 1), desarrollan lesiones muy similares a las verdaderas tuberculoides. Esta es la lepra tuberculoide subpolar o secundaria (TTs). Como manifestación de estos episodios de hipersensibilidad en esta forma de lepra, el predominio de respuesta linfocitaria de la subpoblación Th1 es manifiesto. En consecuencia la afectación de la dermis adventicial es importante y las lesiones en el endoneuro de los fascículos nerviosos dan lugar a lesiones nerviosas más importantes e irreversibles.

Leporreacción tipo 1 de Jopling

Es sencillamente una respuesta de hipersensibilidad de tipo IV realizada por linfocitos de la subpoblación Th1. Histopatológicamente consiste en la formación de granulomas tuberculoides con marcada activación epitelioides de los macrófagos, con presencia de células gigantes cuando la hipersensibilidad es intensa, incluso con esbozo de necrosis en el seno de los granulomas. La afectación de dermis adventicial (papilar y perianexial) es muy marcada y la lesión nerviosa es intensa por-

que los granulomas se constituyen en el seno del endoneuro con la consiguiente destrucción de las fibras nerviosas. Esta gran afectación de los nervios periféricos se manifiesta clínicamente como polineuritis extraordinariamente dolorosa. Este tipo de leproreacción se denomina “reversa” porque es la forma de caminar hacia atrás (hacia la forma tuberculoide), dentro del espectro. Cuando el enfermo camina hacia delante y se va haciendo progresivamente más lepromatoso, se dice que lo hace mediante reacciones de degradación (“downgrading reactions”) pero en nuestro criterio estos episodios de pérdida progresiva de reacción inmunitaria no son reacciones verdaderas o si realmente se manifiestan clínicamente como tales es porque ya son leproreacciones de tipo 2 en pacientes con gran cantidad de bacilos.

Dentro del espectro, la lepra dimorfa-tuberculoide (BT), representa un episodio estable de leproreacción de tipo 1. Es decir, existe una hipersensibilidad tipo IV mantenida en el tiempo que da lugar a una gran respuesta granulomatosa epitelioides con gran participación de linfocitos Th1, con una marcada afectación de nervios periféricos que conduce a su destrucción irreversible.

LEPRA DIMORFA

La mayor parte de los pacientes con susceptibilidad para padecer lepra, durante la fase inicial de lepra indeterminada, desarrollan, frente a los antígenos del bacilo de Hansen, una respuesta inmunitaria con participación balanceada de linfocitos Th1 y Th2 que se expresa clínicamente e histopatológicamente como lepra dimorfa intermedia (*mid-borderline*) BB. De esta forma espontánea o con la ayuda de tratamiento específico, el predominio de respuesta tipo Th1 puede desarrollar leproreacciones tipo 1 (*reversal or upgrading reactions*) y conducir al paciente progresivamente hacia la lepra tuberculoide subpolar (TTs). En ese caso de que esta reacción de hipersensibilidad tipo IV sea especialmente intensa y estable, el paciente se hará dimorfo-tuberculoide (BT), forma poco deseable por la gran afectación neural.

Los pacientes con lepra dimorfa-intermedia (BB), sin tratamiento, con facilidad y de forma espontánea se irán lepromatizando progresivamente adquiriendo un patrón clínico e histopatológico, cada vez más lepromatoso. Cuando su carga bacilar sea importante, desarrollarán leproreacciones tipo 2 y su evolución hacia la lepra lepromatosa será cada vez más pronunciada.

La histopatología de las lesiones responderá al tipo y grado de respuesta inmunológica. En la lepra dimorfa-intermedia (BB), la lesión granulomatosa mostrará escasa activación epitelioides de los macrófagos con escasa tendencia a su agrupación y con entremezclamiento de abundantes linfocitos. La demostración de bacilos es fácil pero los bacilos no son abundantes y se disponen preferentemente en forma de unidades aisladas. La afectación nerviosa es escasa pero patente. En la forma dimorfa-tuberculoide (BT), la activación epitelioides es muy marcada, las células epitelioides muestran gran cohesividad y los linfocitos son muy abundantes y

se entremezclan con las células epitelioides, sin formar coronas definidas. La lesión nerviosa es tan acentuada que no se identifican los fascículos nerviosos. Se adivinan porque los granulomas son alargados, siguiendo el curso de los fascículos, en la vecindad de los vasos de mediano calibre. La afectación de dermis papilar es marcada, incluso con patrón de dermatitis de interfase. En la lepra dimorfa lepromatosa (BL), la activación epitelioides no es patente pero los macrófagos no son vacuolados o tienen pequeñas e irregulares vacuolas citoplasmáticas con bacilos abundantes. Los linfocitos son abundantes. No existe lesión nerviosa activa pero se encuentran lesiones residuales en forma de fibrosis en hojas de cebolla.

En estos pacientes dimorfos, con inestabilidad en la respuesta inmunológica en la que existe participación de ambas subpoblaciones linfocitarias Th1 y Th2, es fácil comprender que puedan producirse respuestas peculiares, reconocidas perfectamente por los leprólogos clásicos, con interpretaciones variadas. En la denominada reacción de exacerbación, la histopatología demuestra en las lesiones una vasculitis como en las leprorreacciones tipo 2, con presencia de abundantes mastocitos y eosinófilos. En la reacción de pseudoexacerbación se identifica infiltración eosinofílica con presencia de mastocitos, sin vasculitis. No está definitivamente aclarado si se trata de respuestas peculiares frente a los antígenos bacilares o si se trata de reacciones medicamentosas asociadas también en los pacientes dimorfos, al igual que en los lepromatosos son posibles las reacciones de recaída o reactivación (*relapse reactions*) y que en su histopatología también el patrón lesional es histioide con un mecanismo inmunológico no esclarecido por el momento.

VALORACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL MACRÓFAGO EN EL ESPECTRO DE LEPROSIS

Con respecto a las características inmunofenotípicas de los macrófagos tisulares a lo largo del espectro de la lepra, existen escasos trabajos en la literatura que hagan referencia a aspectos parciales de las células pertenecientes al sistema monocito-macrófago. Dado que la expresión lesional de la lepra depende de la respuesta linfocitaria frente a los antígenos del *M. leprae*, y que ésta condiciona la actividad macrofágica, parece de interés el estudio inmunohistoquímico de este aspecto, con la intención de que su conocimiento sirva de ayuda para comprender características inmunopatogénicas de la lepra a partir de los hallazgos histopatológicos. Recientemente en la literatura se han abordado algunos de estos aspectos utilizando anticuerpos mono y policlonales de uso extenso y distribución comercial amplia. Los hallazgos conocidos en el momento actual son los siguientes:

Los macrófagos dérmicos expresan de manera constante, intensa y difusa, proteína S-100 en los casos de lepra lepromatosa, siendo progresivamente menor la expresión de la citada proteína conforme nos alejamos de las formas más polares del espectro lepromatoso. Llega a ser totalmente negativa en los casos más polares del espectro tuberculoide.

La densidad de células de Langerhans está marcadamente disminuida o ausente en los casos de lepra lepromatosa y, sin embargo, en los de lepra tuberculoide se aprecia una densidad normal o notablemente aumentada. En aquellos casos con mayor expresividad de fenómenos de hipersensibilidad retardada, como son muchos de los ejemplos etiquetados histopatológicamente de TTs, y de BT, la densidad de células de Langerhans es máxima.

En aquellos casos de lepra lepromatosa asociados a leprorreacciones de tipo 2 de Jopling, existe recuperación significativa del número de células de Langerhans y la densidad existente, está en relación directamente proporcional al grado de actividad de la leprorreacción.

Con tres de los marcadores macrófágicos de mayor uso [CD-68(KP1), Mac-387 y Muramidasa] se pone de manifiesto que existe para los tres expresión citoplasmática en los macrófagos dérmicos a lo largo de todo el espectro de la lepra, a pesar de manifestarse con morfología muy diferente bien en relación a los fenómenos de estimulación macrófágica producida por la carga bacilar en el polo lepromatoso, o a los fenómenos de activación macrófágica en relación con la producción de diferentes citocinas en el polo tuberculoide.

En aquellos casos con fenómenos de hipersensibilidad retardada y activación macrófágica, existe intensa expresión de HLA-DR tanto en los macrófagos dérmicos como en los queratinocitos. Estos hechos se relacionan con la presencia abundante de citocinas tales como IL-2 e ING- γ en estos pacientes. Por el contrario, en aquellos casos de pacientes lepromatosos el grado de expresión de HLA-DR es nulo o escaso, tanto en los macrófagos como en los queratinocitos. Paralelamente a lo ocurrido con las células de Langerhans en las leprorreacciones de tipo 2, se observa expresión de HLA-DR tanto por parte de los queratinocitos como por los macrófagos de la dermis. Ambos hechos son interpretados como que en las leprorreacciones de tipo 2, junto a los fenómenos clásicos de lesión por depósito de inmunocomplejos, se asocian signos de participación de los mecanismos inmunopatológicos que dependen de los fenómenos de hipersensibilidad de tipo IV.

Los casos que tienen lesiones de reactivación ("relapse reaction") y que clínica e histológicamente han sido clasificados como de Lepra histioide, curiosamente los macrófagos de modo intenso y difuso en el seno de la lesión, expresen factor 13^a y pierdan la expresión de proteína S-100. La similitud histológica del cuadro con proliferaciones de naturaleza "fibrohistiocitaria", tales como el dermatofibroma o dendrocitoma, que también expresan claramente factor 13^a en el citoplasma de sus células, permite especular que el macrófago adopta patrones morfológicos e inmunofenotípicos diferentes de acuerdo a sus distintas situaciones inmunopatológicas.

Como síntesis final en enfermedades como la lepra, y con mucha probabilidad en otras infecciones, los macrófagos, frente a respuestas inmunológicas diferentes, son capaces de expresar distintos patrones inmunofenotípicos.

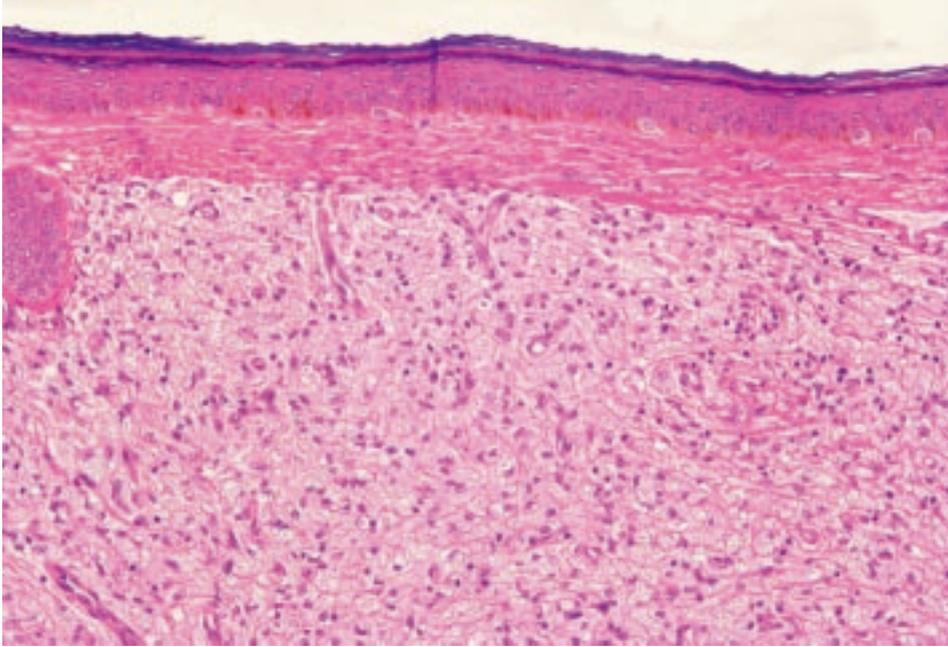


Figura LL-1

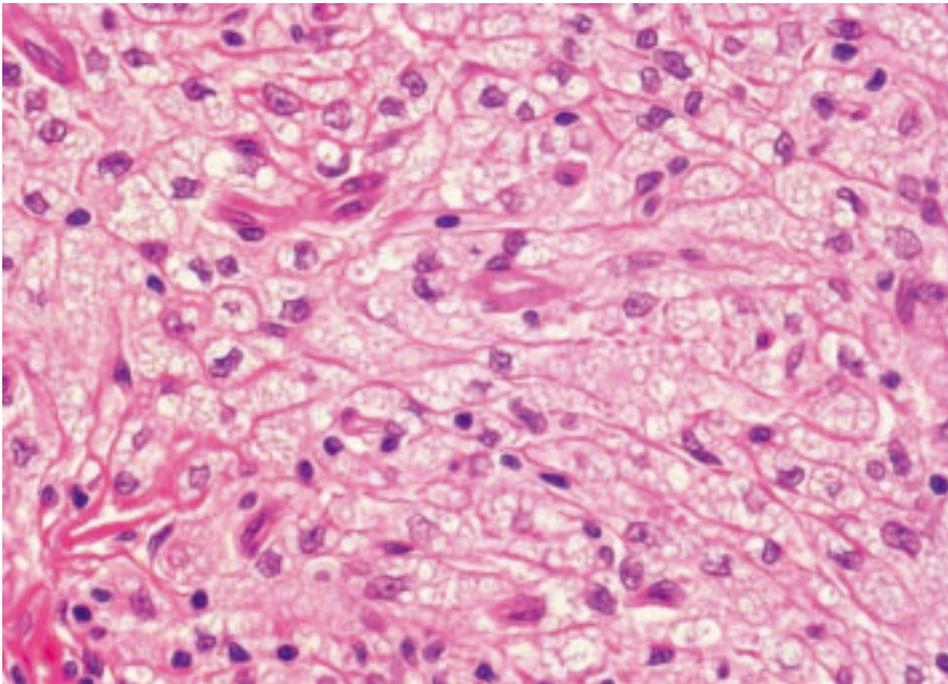


Figura LL-2

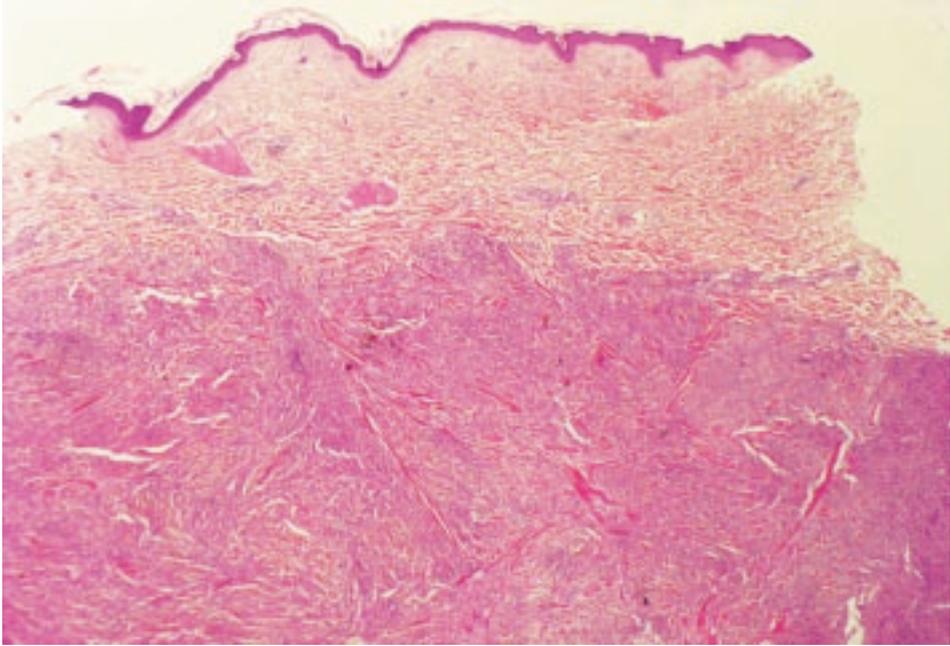


Figura Lepra Histoide 1

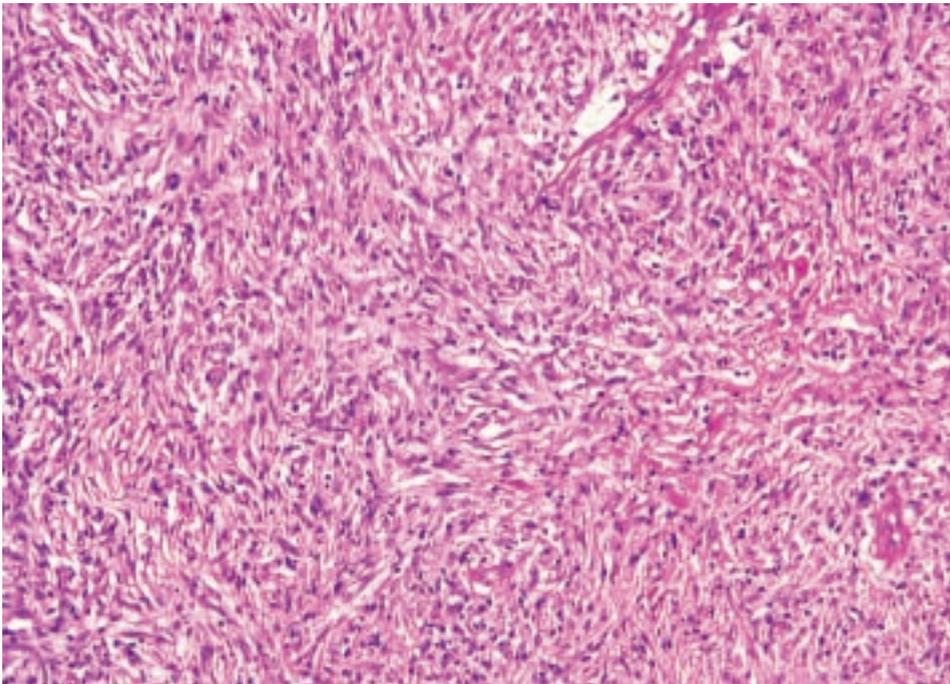


Figura Lepra Histoide 2

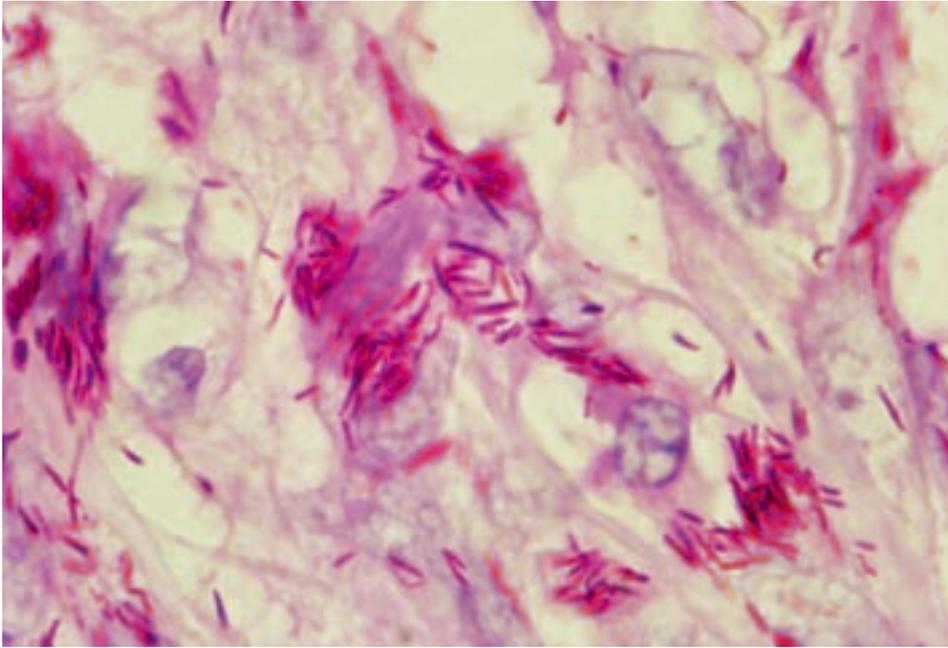


Figura Lepra Histioides 3 Fite

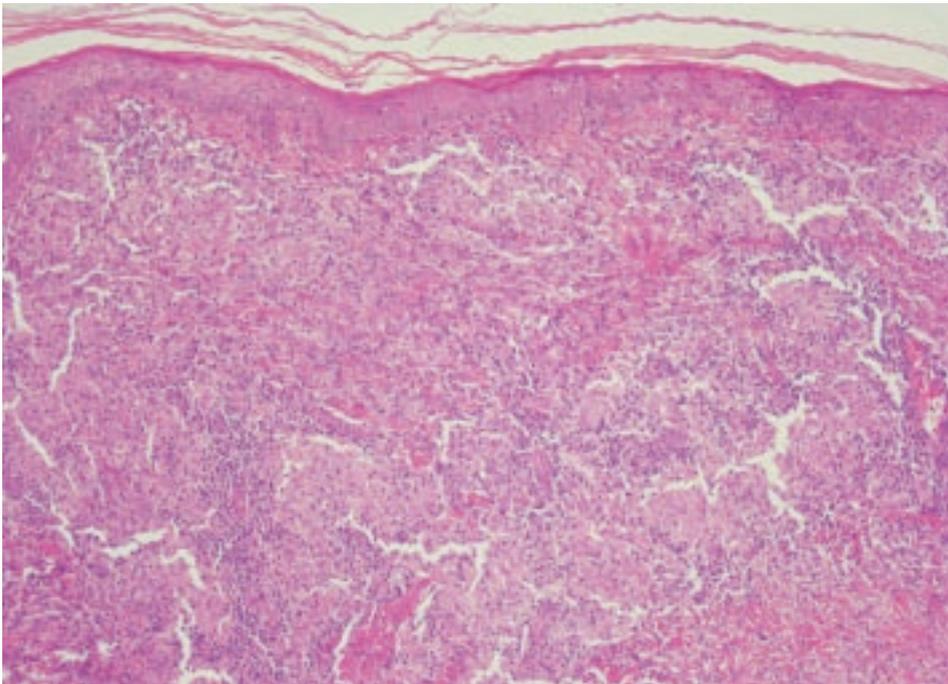


Figura Lepra TTS

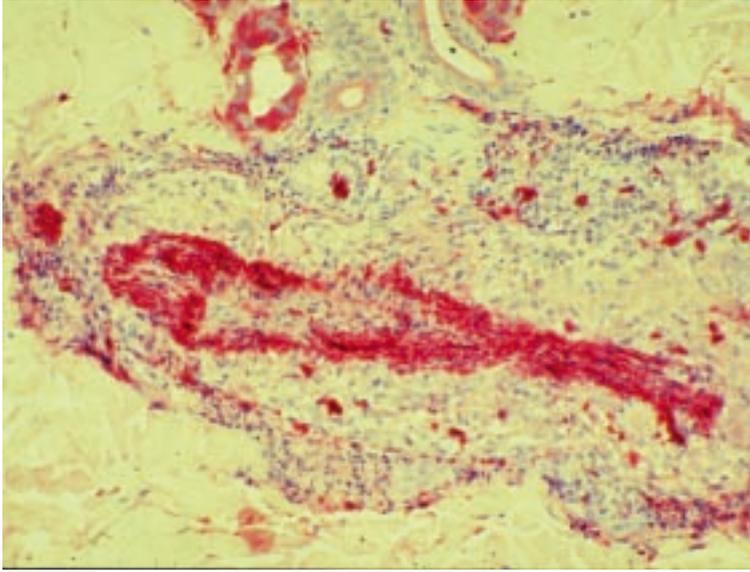


Figura Lepra TTS lesión neural

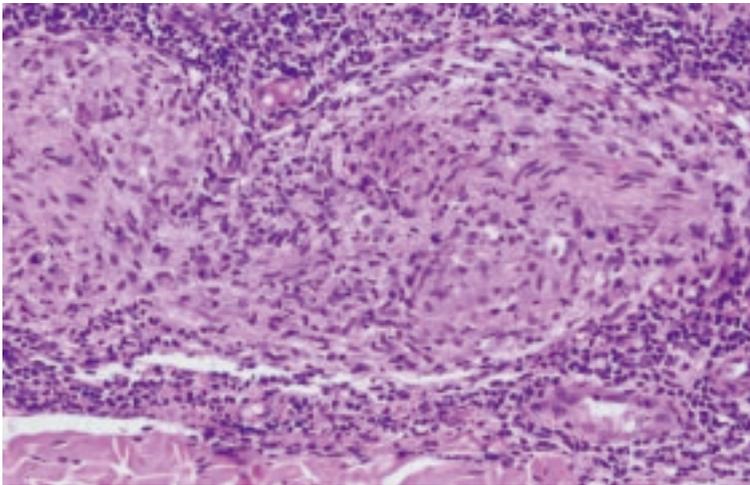


Figura Lesión neural TTS

Clínica y Diagnóstico

Abide JM, Weeb RM, Jones HL, Young L. Tres casos autóctonos de lepra en el delta del Mississippi. [*Three indigenous cases of leprosy in the Mississippi delta*]. Southern Medical Journal [en línea] 2008; 101(6):635-638. [Citado el 7 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.smajournalonline.com/pt/re/smj/abstract.00007611-200806000-00030.htm>>.

Resumen:

En un período de 13 meses se detectaron 3 casos de lepra en nativos del delta del Mississippi. Ninguno presentó un historial de viajes al extranjero, contacto entre ellos o con pacientes de lepra conocidos. Las lesiones de dos de los pacientes no presentaron anestesia y todos tenían historial de exposición a armadillos. Estos casos se suman a la asociación de la exposición al armadillo y el desarrollo subsiguiente de la lepra.

Bernardes Goulart IM, Goulart LR. Lepra: diagnóstico y desafíos para el control de una enfermedad a nivel mundial. [*Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease*]. Arch Dermatol Res [en línea] 2008; 300(6):269-90. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.springerlink.com/content/4073t375087k5084/>>.

Resumen:

La lepra es una enfermedad curable con una etiología bien definida, pero adolece de buenos instrumentos diagnósticos, prevención y estrategias terapéuticas. La aplicación regular de la clasificación clínica de la escala de Ridley-Jopling que reconoce la diversidad natural de la respuesta inmune proporciona la base para la comprensión de la lepra y esta revisión propone su implementación en todos los Centros de Referencia para estandarizar los recursos diagnósticos, con miras de mejorar el control de la enfermedad. Debido al amplio aspecto bio-epidemiológico de la infección, su erradicación es difícil y el adecuado diagnóstico de la enfermedad y su correcta clasificación clínica son necesarios para asegurar un adecuado tratamiento. Los instrumentos para su diagnóstico y pronóstico y uso de nanotecnología nueva, así como de estrategias para el control de la enfermedad y control de la población de alto riesgo constituyen todavía desafíos, que se revisarán específicamente y de forma más detallada. El uso de las herramientas diagnósticas actuales como ELISA y PCR tienen un planteamiento muy limitado

para la lepra, que sigue siendo una enfermedad marginal; por tanto, las herramientas diagnósticas actuales deben aplicarse de una forma amplia en la rutina para adquirir experiencia clínica y mejorar su aplicación, como se ha hecho en muchas enfermedades infecciosas. Una vacuna de este tipo para la lepra no está muy definida para un futuro próximo, la quimioprofilaxis de contactos (portadores sanos y/o infección subclínica) también debe ser empleada en centros de referencia de los países endémicos, no solamente para evaluar su eficacia, sino para su ratio coste-beneficio, dado que no se dispone de otro planteamiento, aparte de la multi-terapia. Esta estrategia debe ser aplicada como un planteamiento sanitario público y puede conllevar la interrupción de la transmisión e ir hacia un mundo sin lepra.

Concha M, Cossio ML,, Salazar I, Fich F, Pérez C, González S. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. [*Hansen's disease: Case report and review of literature*]. Rev Chil Infect [en línea] 2008; 25(1):64-69. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

Resumen:

La lepra es una enfermedad granulomatosa causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta la piel y los nervios. Su espectro clínico comprende desde lepra tuberculoidea hasta la lepromatosa, siendo el resultado de las variaciones de la respuesta inmune celular a la micobacteria. A pesar de la terapia combinada, la enfermedad sigue siendo un problema de salud pública significativo y se asocia a una fuerte estigmatización. Aunque no ha habido casos autóctonos en Chile, algunos casos contraídos en el extranjero han sido diagnosticados. Se presenta un hombre de 56 años, que vivió en Paraguay durante ocho años y debutó con lepra después de seis años viviendo en Chile. Se discute la biología de la lepra, las características clínicas de la enfermedad, los criterios diagnósticos actuales y el enfoque terapéutico.

Epidemiología y Prevención

de Carsalade GY, Receveur MC, Ezzedine K, Saget J, Achirafi A, Bobin P, Malvy D. Cribaje domiciliario tardío en la lepra: experiencia de un equipo de cribaje en Mayote. [*Delayed home screening of leprosy; experience of the screening team in Mayotte*]. Bull Soc Pathol Exot [en línea] 2008; 101(1):32-5. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432005?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>.

Resumen:

Mayote, una isla francesa localizada en el Océano Índico, cerca de Madagascar, sigue siendo un área endémica de lepra. En 2006, la lepra era todavía un problema de salud pública con una prevalencia de 3.94 por 10.000 habitantes. No hay consenso sobre el cribaje activo (CA) en un caso índice. De acuerdo a los equipos y su personal, el CA implica el contacto intradomiciliario (IDC) restringido o extendido a los contactos extra-domiciliarios, sociales y profesionales. Los datos, número y frecuencia de estas investigaciones, depende de cada equipo. Entre 1997-2003 no había planificación de CA en Mayote, pero se había sugerido a todos los casos índice un sistema para cribar a sus familias a través de campañas de información y educación. Este procedimiento permitió identificar 10 casos nuevos de lepra entre IDC. Actualmente, se han diagnosticado 12 IDC por los trabajadores sanitarios. En 2000 efectuamos un CA retomado entre el IDC de cada caso maorés registrado por detección pasiva entre 1997 y 2003. Se han examinado 325 IDC y se han detectado 15 nuevos casos. Todos los casos presentaban características precoces de lepra: 14 eran paucibacilares y entre ellos 9 casos tenían una lesión cutánea aislada (7 con una lesión menor de un centímetro). Un paciente presentó enfermedad multibacilar, aunque con una lesión cutánea aislada que se había desarrollado los 6 meses anteriores. Ninguno se presentó con discapacidad. Nuestros resultados sugieren que la detección pasiva reforzada mediante información individual repetida y educación sobre lepra no es apropiada ni efectiva. El CA tardío parece favorecer un incremento de la autoestima y un mayor compromiso del paciente índice en su educación sanitaria, junto al cribaje de sus familias. En los antecedentes de Mayote, el CA postpuesto no se ha asociado con un método significativo del diagnóstico. Aunque las recomendaciones OMS son las de abandonar el CA inmediatamente de la IDC y promocionar el auto-cribaje de la lepra, nuestros estudios sugieren una posición intermedia sobre todo el cribaje activo tardío, para una detección efectiva.

Kyaw K, Tsoh TM, Swe SY, Nagaoka Y, Takezaki S, Suzuki K, Ishii N. Análisis clínico de pacientes de lepra multibacilares después de un año de multiterapia recomendada por la Organización Mundial de la Salud en el Hospital General de Yangon, Myanmar. [*Clinical análisis of multibacillary leprosy patients after 1-year fixed World Health Organization recommended multidrug therapy at Yangon General Hospital, Myanmar*]. J Dermatol [en línea] 2008; 35(5):264-9. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119404592/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>>.

Resumen:

Este estudio incluye 200 pacientes multibacilares al azar que han completado un año de multiterapia recomendada por la OMS (OMS-MDT) sin monoterapia previa de dapsona (DDS). El intervalo después del alta del tratamiento va-

ría desde algunos meses a 8 años. Se revisaron todos los casos en 2006 en comparación con sus historiales iniciales. Las leprorreacciones, particularmente las de reversión, eran frecuentes entre pacientes que han completado MDT en los últimos 3 años. En los pacientes multibacilares frotis negativos era difícil distinguir recidivas de reacciones de reversión tardías. Basándonos en análisis bacteriológico e histológico, se confirmó que un paciente padeció una recidiva al año de ser dado de alta. El índice total de recidivas fue del 0.5%. Mediante PCR o hibridación dot blot no se distinguen mutaciones causantes de resistencias. Este trabajo destaca la importancia de seguir durante varios años a todos los pacientes después de haber completado la MDT para detectar posibles leprorreacciones y recidivas.

Estudios Experimentales

Hamilton HK, Levis WR, Martiniuk F, Cabrera A, Wolf J. Papel del armadillo y el mono mangabey gris en la lepra humana. [*The role of the armadillo and sooty mangabey monkey in human leprosy*]. Int J Dermatol [en línea] 2008; 47(6):545-50. [Citado el 9 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/120082623/abstract>>.

Resumen:

ANTECEDENTES: El armadillo fue el primer modelo animal para la lepra. Su papel en la transmisión de la enfermedad sigue siendo controvertido. El modelo de mono mangabey gris condujo al descubrimiento que los monos rhesus son más susceptibles a la lepra cuando estaban coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV), pero que la lepra desempeña un papel protector frente a la mortalidad por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS). Recientemente, los métodos moleculares se han desarrollado para la lepra y quizás faciliten descubrir el papel de las zoonosis en la lepra. **OBSERVACIONES:** La reciente identificación de un americano nativo de la costa este y la identificación de la lepra como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (IRIS) en casos positivos de HIV-virus de la inmunodeficiencia humana cuestiona el posible papel de la zoonosis en la lepra. **CONCLUSIONES:** La lepra en los armadillos y monos mangabey grises ha sido manipulada por la experimentación humana. En el caso del armadillo, se necesitan más estudios, incluyendo técnicas moleculares para deducir el papel del armadillo como zoonosis en la lepra humana. La experimentación con el mangabey gris consiguió descubrir la interacción entre el SIV y la lepra en monos rhesus y dio un nuevo impulso a la investigación de la relación entre HIV y lepra.

General e Historia

Gómez JL. Viajes de un leprólogo (I). Teherán, "lugar cálido". Arch. Argent. Dermatol. 2008; 58(1):41-2.

Gómez JL. Viajes de un leprólogo (II). "Baba-Baghi" (El jardín del abuelo). Arch. Argent. Dermatol. 2008; 58(2):88-90.

Microbiología

Marques MA, Neves-Ferreira AG, da Silveira EK, Valente RH, Chapeurouge A, Perales J, da Silva Bernardes R, Dobos KM, Spencer JS, Brennan PJ, Pessolani MC. Descifrando el perfil proteómico de la envoltura celular del *Mycobacterium leprae*. [*Deciphering the proteomic profile of Mycobacterium leprae cell envelope*]. Proteomics [en línea] 2008; 8(12):2477-91. [Citado el 9 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119880336/abstract>>.

Resumen:

La secuencia completa del genoma del *Mycobacterium leprae*, un patógeno intracelular obligado reveló una reducción significativa de los genes funcionales con una capacidad de codificación menor del 50%. A pesar de esta masiva degradación de los genes, el bacilo ha conseguido preservar un grupo mínimo de genes, la mayoría compatibles con *Mycobacterium tuberculosis*, permitiendo su supervivencia en el huésped con manifestaciones patológicas. Por tanto, la identificación de las proteínas que están actualmente expresadas *in vivo* por *M. leprae* son importantes para comprender su condición de intracelular obligado. En este estudio se empleó un planteamiento proteómico que resultó en la identificación de 218 nuevas proteínas *M. leprae*. De estas, 60 estaban presentes en la fracción soluble/citosol, 98 en la membrana y 104 en la pared celular. Aunque se identificaron varias proteínas en más de una fracción subcelular, la mayoría sólo pertenecen a uno. Como era de esperar, muchas correspondían a enzimas responsables de la biosíntesis de los principales componentes del envoltorio celular micobacteriano, proteínas comprometidas en el transporte de proteínas transmembrana con funciones desconocidas. Los datos de este estudio contribuyen a la comprensión de la composición *in vivo* y fisiología del envoltorio celular micobacteriano, compartimento que se sabe desempeña un papel importante en la patogénesis bacteriana.

Monot M, Honoré N, Balière C, Ji B, Sow S, Brennan PJ, Cole ST. ¿Son adecuadas las repeticiones tándem (VNTR) de números variables para genotipar *Mycobacterium leprae* (V2)? [*Are variable number tandem repeats (VNTR) appropriate for genotyping Mycobacterium leprae? (V2)*]. Clin. Microbiol. [en línea] 2008; 46(7):2291-97. [Citado el 10 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://jcm.asm.org/cgi/content/abstract/46/7/2291?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&titleabstract=mycobacterium+leprae&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>>.

Resumen:

La genómica comparativa de la cepa de Tamil Nadu de *M. leprae* ha revelado varios puntos o sitios polimórficos que presentan potencial como instrumentos epidemiológicos. En este trabajo, analizamos la estabilidad de dos marcadores distintos de biodiversidad genómica de *M. leprae* en varias biopsias obtenidas del mismo paciente. El primer tipo está formado por cinco números variables de repeticiones tándem (VNTR) mientras que el segundo es por polimorfismos en tres nucleótidos. Los resultados obtenidos son dispares, ya que no se observó variación en el perfil SNP del *M. leprae* de 42 pacientes de siete localizaciones distintas en Malí, mientras que los perfiles VNTR varían considerablemente. Además, como las variaciones VNTR se detectan no sólo en muestras de *M. leprae* de distintos pacientes, sino entre distintas muestras de *M. leprae* del mismo paciente y, por tanto, estas VNTR quizás sean demasiado dinámicas para utilizarse como marcadores epidemiológicos para lepra.

Inmunopatología

Düppre NC, Camacho LAB, da Cunha SS, Struchiner CJ, Sales AM, Nery JAC, Sarno EN. Efectividad de la vacunación BCG entre contactos de lepra: un estudio de cohortes. [*Effectiveness of BCG vaccination among leprosy contacts: a cohort study*]. Trans R Soc Trop Med Hyg [en línea] 2008; 102(7):631-38. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75GP-4SN8V8T-3&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=86d47f5e5f4a31d7887c06f88b7b651e>.

Resumen:

Este estudio evaluó la efectividad de la vacunación BCG frente a la lepra entre los contactos de 1.161 pacientes de lepra en la Clínica Ambulatoria de FIO-

CRUZ, RJ, Brasil, desde junio de 1987 a diciembre de 2006. Siguiendo las directrices del Programa Nacional de Lepra, la clínica administró entre una a dos dosis a todos los contactos sanos desde 1991. Entre los 5.680 contactos, 304 (5.4%) ya presentaba lepra. De los 5.376 contactos elegidos, 3.536 fueron vacunados y se excluyeron 30 debido a tuberculosis o HIV previo o actual. En 18 años de seguimiento, 122 (2.15%) de los casos incidentes fueron diagnosticados (58 vacunados y 64 no), 28 en el primer año de seguimiento (21 vacunados, 16 sin cicatriz). La protección conferida por la BCG fue del 56% y no estaba significativamente afectado por su vacunación previa (50% con cicatriz y 59% sin). El riesgo de lepra tuberculoide durante los meses iniciales fue elevado entre los vacunados sin cicatriz. Sin embargo había disminuido significativamente durante el primer año y en los años siguientes, cuando el índice de protección alcanzó el 80%. Como la lepra es endémica en Brasil y el índice de detección no disminuye satisfactoriamente, vacunar a todos los controles podría ser un medio efectivo para reducir la incidencia de la lepra.

Misch EA, Macdonald M, Ranjit C, Saptoka BR, Wells RD, Siddiqui MR, Kaplan G, Hawn TR. La deficiencia TLR1 humana se asocia con una mala señalización frente a las micobacterias y protección de las reacciones de reversión en lepra. [*Human TLR1 deficiency is associated with impaired mycobacterial signaling and protection from leprosy reversal reaction*]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2008; 2(5):e231. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info:doi/10.1371/journal.pntd.0000231>>.

Resumen:

Los receptores tipo Toll (TLRs) son importantes reguladores de la respuesta inmune innata frente a los patógenos, incluyendo *M. leprae* que es reconocido por heterodímeros TLR1/2. Anteriormente, identificamos un polimorfismo en un dominio transmembranal, el TLR1_T1805G, que codifica una sustitución isoleucina por serina y se asocia a una deficiente señalización. Nuestra hipótesis fue que este TLR1 SNP regula la respuesta inmune innata y la susceptibilidad frente a la lepra. En células HEK293 transfectadas con la variante 1805T o 1805G y estimuladas con extractos de *M. leprae*, la actividad NF-kappaB estaba alterada en las células con el polimorfismo 1805G. A continuación, estimulamos PBMC de individuos con distintos genotipos para este SNP y hallamos que los individuos 1805G presentaban una respuesta citocínica muy disminuida frente a células enteras *M. leprae* irradiadas y extractos de pared celular. Para investigar si la variación TLR1 está asociada con la presentación clínica de la lepra o reacciones inmunológicas de la lepra, hemos examinado a 933 pacientes de lepra nepalíes, incluyendo 238 con reacción de reversión (RR), una reacción inmune caracterizada por una respuesta citocínica de células T Th1 hallamos que el alelo 1805G se asocia a protección de RR, con un odds ratio (OR) de 0.51 (95% CI 0.29-0.87, $p = 0.01$). Los individuos con genotipos 1805 tipo GG o TG también presentan

una reducción del riesgo de RR en comparación con el genotipo TT con un OR de 0.55 (95% CI 0.31-0.97, $p = 0.04$). Creemos que es la primera asociación de TLR1 con una respuesta inmune mediada por células Th1. Nuestros hallazgos sugieren que la deficiencia TLR1 influye en la inmunidad adaptativa durante la infección con lepra y con manifestaciones clínicas como el deterioro neural y discapacidad.

Molecular y Genética

Alvarado-Navarro A, Montoya-Buelna M, Muñoz-Valle JF, López-Roa RI, Guillén-Vargas C, Fafutis-Morris M. El polimorfismo 3'UTR 1188 A/C en el gen de la interleukina-12p40 (*IL-12B*) se asocia a lepra lepromatosa en el oeste de México. [*The 3'UTR 1188 A/C polymorphism in the interleukin-12p40 gene (IL-12B) is associated with lepromatous leprosy in the west of Mexico*]. Immunol Lett [en línea] 2008; 118(2):148-151. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T75-4SCTGSW-1&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=646185ac678944df6a2ab156e7060733>.

Resumen:

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por el *Mycobacterium leprae*. La IL-12 participa en la respuesta inmune frente al *M. leprae* al regular la diferencia celular-T en la respuesta tipo Th1. Se han identificado varios polimorfismos de nucleótido único en el gen IL-12 como el polimorfismo 3'UTR 1188 A/C que se asocia con distintas enfermedades. Sin embargo, la relación de este polimorfismo con la respuesta inmune no se ha explorado. En este estudio caso-control hemos evaluado a 44 pacientes con lepra lepromatosa (LL) y a 51 individuos sanos (HS). El objetivo era determinar la relación entre el polimorfismo 3'UTR 1188 A/C de IL-12p40, expresión mRNA y concentración de IL-12 soluble en pacientes LL y HS. Las frecuencias de los distintos genotipos fue de 41% A/A, 36% A/C y 23% C/C en pacientes LL y 47% A/A, 49% A/C y 4% C/C en HS ($p < 0.05$). Los pacientes LL presentaban menor expresión de mRNA del gen IL-12p40, mientras que HS presentaban mayor nivel de expresión. La concentración de IL-12p40 soluble era más elevada en los pacientes LL que en los HS ($p < 0.05$). La concentración IL-12p70 no variaba entre grupos y la concentración IL-12p40 no se correlacionaba significativamente con la expresión mRNA en ningún grupo. Estos datos sugieren que el polimorfismo de la IL-12p40, 3'UTR 1188 A/C se asocia a una mayor susceptibilidad a la lepra

lepromatosa en pacientes del oeste de México, independientemente de los niveles de expresión IL-12p40 y p70.

Gómez-Valero L, Rocha EPC, Latorre A, Silva FJ. Reconstrucción del ancestro del *Mycobacterium leprae*: dinámica de la pérdida de genes y reducción del genoma. [*Reconstructing the ancestor of Mycobacterium leprae: The dynamics of gene loss and genome reduction*] Genome Research [en línea] 2007; 17(8):1178-85. [Citado el 7 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.genome.org/cgi/content/full/17/8/1178>>.

Resumen:

Hemos reconstruido la cantidad de genes y su orden del último ancestro común de los patógenos humanos *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis*. Durante la reducción evolutiva del *M. leprae* se perdieron 1.537 de los 2.977 genes ancestrales, entre los que detectamos 177 pseudogenes no detectados anteriormente. Hay evidencia de que ocurrió una inactivación masiva de genes recientemente en el *M. leprae*, que condujo a la pérdida de centenares de genes ancestrales. Todavía permanece en el genoma una gran cantidad de su contenido nucleótido (~89%) que nos permite caracterizarlos y fecharlos. La edad de estos pseudogenes se computerizó empleando una nueva metodología basada en los índices y modelos de sustitución en los pseudogenes y genes ortólogos funcionales de genomas relacionados. La posición de los genes que se perdieron en el genoma del ancestro revela que el proceso de la pérdida funcional y degradación tuvo lugar sobre todo a través de un proceso de inactivación, seguido por la pérdida gradual de su DNA. Esto sugiere un escenario de reducción genómica masiva a través de eventos casi simultáneos de pseudogenización, que conlleva a un patógeno muy especializado.

Rehabilitación

Cornielje H, Piefer A, Khasnabis C, Thomas M, Velema JP. Inclusión de los afectados de lepra en RBC. [*Inclusion of persons affected by leprosy in CBR*]. Lepr Rev 2008; 79(1):30-35.

Resumen:

Antes del 17º Congreso Internacional de Lepra de Hyderabad, India, un grupo de profesionales del área de la Rehabilitación Basada en la Comunidad (RBC) se reunieron para celebrar un taller sobre este tema. Muchos eran miembros de la organización ILEP. Reflejaron la necesidad de conectar sus programas

de rehabilitación, que normalmente están orientados a la necesidad de las personas afectadas por lepra, disponibles para otros grupos marginales, en particular las discapacidades por otras causas que no es la lepra. También quedó reflejada la necesidad de promocionar la auto-organización y cuidado de las personas afectadas de lepra y su inclusión en Organizaciones de Discapacitados (OD) de manera individual o a través de sus organizaciones.

Este taller fue el inicio de un nuevo grupo de directrices de ILEP y estuvo apoyado por la Organización Mundial de la Salud.

Finkenflügel H, Rule S. Integrar la rehabilitación comunitaria y los servicios de rehabilitación de lepra en un planteamiento de desarrollo conjunto. [*Integrating community-based rehabilitation and leprosy rehabilitation services into an inclusive development approach*]. *Lepr Rev* 2008; 79(1):83-91.

Resumen:

La Rehabilitación Basada en la Comunidad (RBC) se ha descrito como una estrategia para la rehabilitación de la lepra. El desarrollo de la RBC y los servicios de rehabilitación en lepra, incluyendo Rehabilitación Socio-Económica (RSE) revela que ambos planteamientos tienen como objetivo convertirse en parte de un proceso de desarrollo comunitario. Básicamente, se asume que las personas con discapacidades se beneficiarían más al estar incluidos en el centro de los programas que implementados en su propia comunidad, p. ej. programas que pretendan mejorar la subsistencia.

Estos desarrollos presentan un impacto decisivo en los roles de las personas comprometidas en el proceso de rehabilitación. Allí donde el énfasis en el proceso de rehabilitación gira hacia la comunidad y se convierte en parte de la misma, el personal rehabilitador requiere de distintas competencias que las que se le exigen en los programas de discapacidad vertical.

Estos trabajos se centran en el cambio de rol de las personas comprometidas en el proceso, rehabilitadores a nivel medio, y los formadores y terapeutas. En muchos programas se introdujo un cuadro medio para trabajar con las personas afectadas por discapacidades y sus familias. De esta manera, el personal encargado de la formación y los terapeutas han cambiado de las intervenciones directas y se han centrado en estos cuidados de mayor nivel, ofreciendo servicios especializados de referencia. Este sistema se creó para proporcionar tratamiento a todos los niveles, incluyendo la comunidad. Sin embargo, cuando la rehabilitación se convierte en parte del desarrollo comunitario, existe la necesidad de "ajustes o factores de cambio" y una estrategia que los apoye.

El éxito de la introducción de programas de discapacidad específicos como RBC y RSE, en programas integradores de desarrollo dependerá mucho de la capacidad del personal rehabilitador de convertirse en "agentes del cambio" y redefinan sus perfiles, posiciones y competencias.

Tratamientos

Hernández E, Cardona-Castro N, Rodríguez G, Villegas S, Beltrán C, Kimura M, Vissa VD, Gómez Y. Estudio de resistencia a la rifampicina y la dapsona en tres pacientes con recurrencia de lepra. [*Study of rifampin and dapsona resistance in three patients with recurring leprosy*]. Rev Panam Salud Publica [en línea] 2008; 23(2):73-77. [Citado el 12 de junio de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.ingentaconnect.com/search/article?title=rifampin&title_type=tka&journal=revista+panamericana+de+salud+publica&journal_type=words&year_from=2003&year_to=2008&database=1&pageSize=20&index=1>.

Resumen:

OBJETIVO: Detectar la presencia de cepas de *Mycobacterium leprae* resistentes a la rifampicina y la dapsona en tres pacientes con recurrencia de lepra y sospecha clínica de resistencia antimicrobiana, mediante la aplicación de técnicas moleculares.

MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en tres pacientes multibacilares del Sanatorio de Agua de Dios, Cundinamarca, Colombia, que habían presentado recidivas de lepra documentadas por su historia clínica, baciloscopia y biopsia. Se obtuvieron biopsias de lesiones cutáneas que se procesaron para la extracción y purificación del ADN bacilar. Se amplificaron regiones de los genes *rpoB* y *folP1* asociadas con la resistencia antimicrobiana, mediante la reacción en cadena de la polimerasa *touch-down* y se secuenciaron los productos amplificados mediante el método de Sanger.

RESULTADOS: Se detectó una mutación puntual en el nucleótido 1.367 del gen *rpoB* en dos de las muestras estudiadas. No se encontró la mutación estudiada en el gen *folP1* en ninguno de los tres pacientes.

CONCLUSIONES: La mutación identificada demostró la presencia de bacilos de *M. leprae* resistentes a la rifampicina en dos de los tres pacientes estudiados con recurrencia de la enfermedad. No se detectó la mutación indicadora de resistencia a la dapsona en ninguno de los tres pacientes.

Kumar V. ¿Alcanza la clofazimina (B663) el *Mycobacterium leprae* que persiste en las células de Schwann y células endoteliales de los vasos sanguíneos endoneurales de los nervios periféricos? [*Does clofazimine (B663) reach Mycobacterium leprae persisting in Schwann cells and endothelial cells of endoneurial blood vessels in peripheral nerves?*]. Microsc Res Tech [en línea] 2008; Jun 19. [Citado el 7 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119818353/abstract>>.

Resumen:

Se estudiaron mediante microscopio de campo y electrónico 10 biopsias de nervio periférico de pacientes LL en multiterapia (MDT). Se considera la clofazi-

mina (CLF) como un componente esencial de la MDT, que constituye el tratamiento estándar OMS para tratar la lepra. Los pacientes que recibieron MDT continuaron durante largos períodos presentando bacilos visibles en las células Schwann (SCs) de los nervios periféricos, mientras que en la piel ya habían desaparecido. Nuestras observaciones ultraestructurales indican claramente presencia de cristales CLF en SCs. Los cristales presentaban forma de bastones osmiofílicos de distintos tamaños y formas. Por otro lado, la barrera sangre-nervio se advierte claramente y parece desempeñar un papel importante para la penetración de los medicamentos frente a la lepra, especialmente CLF.

Otras enfermedades

Acosta AC, Restifo EJ. Apuntes sobre leishmaniasis. Actualización 2008. Arch. Argent. Dermatol. 2008; 58(2):47-54.

Resumen:

La leishmaniasis es la infección producida por parásitos intracelulares, protozoos del género *Leishmania*, que compromete piel, mucosas y órganos internos. El hombre es un huésped accidental, al penetrar en determinadas áreas donde el agente, el vector y los reservorios vertebrados conviven en íntima asociación.

Affolabi D, Tanimomo-Kledjo B, Anyo G, Jonson RC, Anagonou SY, Portaels F. Formación de un Laboratorio Nacional de Referencia para la úlcera de Buruli: El caso de Benin. [*Setting up a national reference laboratory for Buruli ulcer: the case of Benin*]. Trop Med Int Health [en línea] 2008; 13(3):365-68. [Citado el 10 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119417397/abstract>>.

Resumen:

OBJETIVO: Informar de la experiencia de Benin, en donde la Úlcera de Buruli es endémica, en la implementación de los servicios de diagnóstico de laboratorio. **MÉTODOS Y RESULTADOS:** Ha habido una introducción gradual de actividades de diagnóstico biológico incluyendo (1) entrenamiento del técnico de laboratorio seguido por un curso de actualización en un laboratorio de referencia con mucha experiencia; (2) adquirir materiales de laboratorio indispensables para empezar; (3) el desarrollo progresivo de actividades de diagnóstico de laboratorio; (4) evaluación regular de calidad con un laboratorio de referencia con mucha experiencia y (5) descentralización de las actividades a las diferentes clínicas de diagnóstico y centros de tratamiento para la UB en Benin. **CONCLUSIÓN:** For-

mar un laboratorio de referencia para la Úlcera de Buruli es un proceso continuo que necesita personal motivado y la cooperación de un laboratorio de referencia externo con experiencia.

Bazán PC, Presti MCL, Rivarola HW, Triquell MF, Fretes R, Fernández AR, Enders J, Paglini-Oliva P.

Quimioterapia de la enfermedad de Chagas crónica indeterminada. [*Chemotherapy of chronic indeterminate Chagas disease: a novel approach to treatment*] Parasitol Res [em línea] 2008; 103(3):663-69. [Citado el 16 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.springerlink.com/content/yu71m77480064814/?p=f67b2143c5ed475bbda20c65275bc5be&pi=1>>.

Resumen:

El tratamiento de la enfermedad de Chagas es un tema controvertido porque los medicamentos disponibles son muy tóxicos. La clomipramina es un antidepresivo tricíclico que inhibe la tripanotona reductasa provocando la muerte del parásito y previniendo el deterioro cardíaco cuando se emplea para el tratamiento de los ratones infectados de forma aguda. En este trabajo hemos evaluado la efectividad de la clomipramina (5 mg/kg/día/un mes) como quimioterapia para los ratones infectados por *T. cruzi* en la fase crónica indeterminada de la infección. Se analizaron los animales en la fase cardíaca crónica. La supervivencia de los animales tratados fue del 84%, mientras que para los no tratados era del 40%; la mayoría de los animales presentaban anomalías electrocardiográficas. La afinidad y densidad de los receptores β cardíacos de los ratones infectados y tratados eran similares a los de la fase indeterminada, revelando que la clomipramina detiene el incremento de las alteraciones funcionales provocadas por la infección, mientras que los ratones no tratados presentan afinidad y densidad significativamente disminuidas. Los corazones de ratón infectados y no infectados en la fase crónica presentan células mononucleares, necrosis y disolución de las fibras, mientras los corazones de los animales tratados revelan sólo infiltrados inflamatorios. Los resultados actuales demuestran que la clomipramina usada en la fase crónica indeterminada de la infección por *T. cruzi* modificó la evolución natural de la cardiopatía chagásica.

Dias JC, Prata A, Correia D. Problemas y perspectivas para el control de la enfermedad de Chagas: búsqueda de un análisis realista. [*Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis*]. Rev Soc Bras Med Trop 2008; 41(2): 193-196.

Resumen:

La enfermedad de Chagas fue un importante problema médico y social en casi todos los países de Latinoamérica durante el siglo XX. Se la ha combatido en este continente durante décadas con resultados muy satisfactorios en términos de transmisión por vector y transfusión. Actualmente, todavía hay que consolidar la

fase de control y vigilancia, probablemente con el cuidado apropiado de varios millones de individuos infectados que viven en países y áreas endémicas y no-endémicas. Contradictoriamente, los buenos resultados obtenidos han generado un optimismo excesivo e incluso falta de interés entre las autoridades sanitarias con relación a la enfermedad y su control. La pérdida de prioridad puede ser consecuencia lógica, ya que la mayoría de sistemas sanitarios de Latinoamérica están desorganizados y sobrecargados con deficiencias presupuestarias y de recursos humanos. Se puede consolidar la victoria frente a la enfermedad de Chagas, pero depende mucho de la voluntad política y atención continuada de la mayoría de los protagonistas responsables de esta lucha, especialmente la comunidad científica latinoamericana.

Guerra H, Palomino JC, Falconi E, Bravo F, Donaires N, Van Marck E, Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* en Perú. [*Mycobacterium ulcerans* disease, Peru]. Emerg Infect Dis [en línea] marzo 2008; 14(3). [Citado el 23 de julio de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.cdc.gov/eid/content/14/3/373.htm>>.

Resumen:

Se confirmaron ocho pacientes adultos (edades 18-58, 5 de ellos mujeres) con Úlcera de Buruli (BU) por al menos 2 tests diagnósticos y detectados durante un período de 10 años. Los intentos de cultivo de *M. ulcerans* fracasaron. Cinco pacientes procedían de áreas selváticas y 3 de la zona pantanosa del norte de Perú. Los pacientes presentaban entre 1-5 lesiones, la mayoría en las extremidades inferiores. Un paciente presentaba agrupamiento de lesiones en el área de los glúteos; otro dos lesiones sobre un dedo. Se perdieron tres pacientes durante el seguimiento. Los cinco pacientes restantes presentaron enfermedad de tipo moderada. Diversos tratamientos (medicamentos antituberculosos, multiterapia recomendada por la OMS para BU y en 3 pacientes se practicó la incisión quirúrgica) dieron sus frutos. Sólo un paciente (paciente 7) recibió el tratamiento específico recomendado por la OMS. La BU es endémica en Perú, aunque infrecuente. La educación y la formación del personal sanitario son de primera necesidad para evaluar y comprender en toda su extensión esta infección en Perú.

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

No
necesita
sello



Apartado 112 FD- 46080 Valencia



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

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

Nombre/ Name

Apellidos/ Surname

Dirección/ Address

Población/ City C.P/ P.O.Box

País/ Country

e.mail: Teléfono/ Phone

N.I.F/ Passport number

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

Forma de Pago

- Contrareembolso
 Cheque bancario a nombre de Fontilles
 Transferencia bancaria

2090 0051 31 0040002687
Caja de Ahorros del Mediterráneo

fecha y firma