

SUMARIO

EDITORIAL

291 **Temas clave para el control de la lepra.** RIGO PETERS.

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 293 **Estudio descriptivo de las principales características de los niños enfermos de lepra menores de 14 años diagnosticados en el Sanatorio de Fontilles desde su inicio.** VIOLETA BAGASE REJÓN, JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA.
- 311 **Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos.** LIZ LEZCANO, BEATRIZ DI MARTINO, MIRTHA RODRÍGUEZ, OILDA KNOPFELMACHER, LOURDES BOLLA.
- 319 **Impacto del control de la lepra sobre la transmisión del M. leprae: ¿se está alcanzando la eliminación?** JAN HENDRIK RICHARDUS, J. DIK F. HABBEMA.
- 331 **La Talidomida en el control del eritema nodosum leprosum.** STEVEN L. WALTER, MICHAEL F. R. WATERS, DIANA N. J. LOCKWOOD.

NOTICIAS

- 357 **17º Congreso Internacional de Leprología (ILA). Hyderabad (India) 2008.**
- 359 **VI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional. Segovia 5, 6 y 7 de marzo 2008.**
- 361 **Foro Técnico de ILEP. Marzo 2008, Londres.**
- 363 **Reunión anual OMS sobre úlcera de Buruli. 31 marzo-2 abril 2008.**
- 365 **Cursos especializados de Leprología. Ediciones 2008 Médicos y Personal Sanitario.**
- 366 **XVII Congreso CILAD.**
- 366 **Anuncio Symposium.**

ACTUALIDAD DE LOS PROYECTOS DE COOPERACIÓN FONTILLES

- 367 **Redes de acción comunitarias: una alternativa para la lucha contra la lepra en Nicaragua.** NELSON CABALLERO JIMÉNEZ.
- 369 **Empleo del PCR en el diagnóstico de lepra en Nicaragua y Honduras.** NELSON CABALLERO JIMÉNEZ.

FORMACIÓN CONTINUADA

- 371 **Manifestaciones neurológicas lepra. Lesión nerviosa en la enfermedad de Hansen.** FÁTIMA MOLL CERVERA.

RESÚMENES SELECCIONADOS

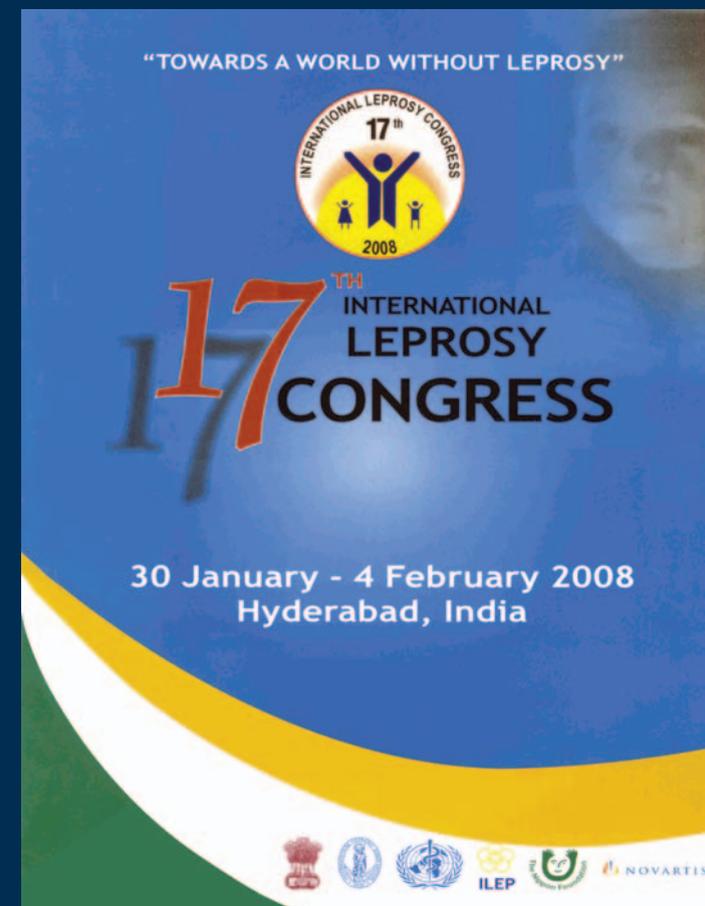
381-404

revista de LEPROLOGÍA

Vol. XXVI Núm. 4
enero-abril 2008

Vol. XXVI Núm. 4 - 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.

TEMAS CLAVE PARA EL CONTROL DE LA LEPRO PERSPECTIVAS DESDE ILEP

Durante los últimos 40 años, los miembros de ILEP han contribuido a curar a millones de personas afectadas por la lepra y continúan apoyando labores vitales en esta enfermedad en más de 80 países. Además del tratamiento proporcionado, los miembros de ILEP han ayudado en la prevención de discapacidades, reducción del estigma y la discriminación, restaurando la dignidad de los afectados. La colaboración y el compartir experiencias entre la Organización Mundial de la Salud, ILEP y otras destacadas autoridades, en la promoción de las directrices operativas para implementar la *Estrategia global para la reducción de la carga de la lepra y el mantenimiento de las actividades de control: 2006-2010* ha significado un gran avance en esta lucha continua contra la lepra. Estas directrices representan un instrumento muy importante con el que continuar la integración y sostenibilidad de las actividades de la lepra y con los servicios de salud pública.

Para ILEP, el objetivo de la estrategia de reducción más la carga de la lepra se centra en cuatro elementos clave: mantenimiento de los servicios esenciales para la lepra y los conocimientos sobre su diagnóstico y tratamiento, énfasis sobre los indicadores de la estrategia global de la OMS para la detección de nuevos casos y adherencia al tratamiento.

Evitar dianas operativas para el personal de campo basadas en la prevalencia o detección de casos, insistiendo en ver sobre cómo conseguir objetivos de calidad que puedan reflejar el momento adecuado de la detección y la calidad del control de los pacientes, incrementar los esfuerzos para reducir las discapacidades, ayudar en la rehabilitación y lucha contra el estigma.

ILEP continúa promocionando y estimulando la colaboración ente todos los implicados, comprometidos con las labores pendientes en esta enfermedad. Los miembros trabajan en estrecha relación con asociaciones de personas afectadas, organizaciones no-gubernamentales y gobiernos de países endémicos.

En todas estas colaboraciones conjuntas, ILEP mantiene un planteamiento integral basado en la evidencia y centrado en el paciente. La investigación científica en todos sus aspectos, tanto básicos como aplicados y aspectos operativos, siguen siendo un elemento vital para el trabajo apoyado del ILEP. Los derechos humanos constituyen un tema fundamental para los miembros de ILEP y hay que seguir trabajando para promocionar los derechos de las personas afectadas por la lepra dentro del amplio contexto del consenso para los derechos de las personas con discapacidades adoptado por la Asamblea General de las Na-

ciones Unidas en 2006. También sigue ILEP con su meta a largo plazo de un mundo sin lepra al promocionar temas que favorezcan el desarrollo. Conscientes de la relación pobreza y lepra, los miembros de ILEP trabajan para conseguir las propuestas de las Naciones Unidas.

RIGO PETERS
Presidente de ILEP

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS ENFERMOS DE LEPRO MENORES DE 14 AÑOS DIAGNOSTICADOS EN EL SANATORIO DE FONTILLES DESDE SU INICIO

Violeta Bagase Rejón*
José Ramón Gómez Echevarría**

RESUMEN

El estudio que se presenta a continuación es un estudio descriptivo de lepra en niños de edades comprendidas entre 0 y 14 años registrados en el Sanatorio San Francisco de Borja en Fontilles desde su inauguración en 1909.

Los objetivos planteados se centran en el análisis descriptivo de las principales manifestaciones clínicas, el estudio analítico y correlacional de los principales factores asociados al entorno, inicio y desarrollo de la enfermedad con el tipo de lepra y finalmente al análisis comparativo de los datos obtenidos en nuestro estudio y conclusiones establecidas con la bibliografía publicada.

Gran parte de la muestra son varones que presentan una lepra multibacilar, la edad de inicio más frecuente oscila entre los 11 y los 14 años y es la franja de 11 a 20 años la edad a la que con más frecuencia se ingresa. Fueron ingresados pacientes de casi toda España, sobre todo de Andalucía y la Comunidad Valenciana, y un alto porcentaje de pacientes tuvieron contacto con familiares enfermos, fundamentalmente padres y hermanos.

Los primeros síntomas presentados fueron cutáneos, mayormente máculas y lepromas localizadas principalmente en miembros inferiores.

PALABRAS CLAVE: Lepra infantil, Multibacilar, Paucibacilar, Contactos, localización.

SUMMARY

This paper is a descriptive study of leprosy affected children (0-14 years) registered in the Sanatorium San Francisco de Borja, Fontilles, since 1909.

* *Diplomada en Enfermería. Master en Medicina Tropical y Salud Internacional.*

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

Correspondencia a: violetabagase@hotmail.com

The main objectives are the description of the relevant clinical manifestations, analytical data and their correlation with the surrounding environment, early symptoms and progression of the disease related to the type of leprosy and finally the comparative analysis of all the data of our study with the available published scientific literature.

The majority are multibacillary male patients presenting first symptoms between 11-14 years and most of them were admitted at the sanatorium between the ages of 11 and 20 years. The patients arrived from all areas of Spain but mostly from the communities of Andalucía and Valencia. Many of them reported other family members, parents and brothers, affected by this disease.

The first symptoms were skin conditions including maculae and lepromas on lower limbs.

KEY WORDS: leprosy in children, multibacillary, paucibacillary, contacts, localization

INTRODUCCIÓN

España fue intensamente afectada por la lepra.

En el año 1494 la población española era de 8.622.762 habitantes y un 0.7 % de la población (aproximadamente 60.000 personas) estaban afectadas por esta enfermedad.

La enfermedad se distribuía de la siguiente manera:

- Zona Hiperéndemica: Andalucía, Extremadura, Levante, Murcia, Galicia, Asturias.
- Zona Mesoéndemica: Cataluña, Navarra, León, Aragón, Castilla Nueva
- Zona Hipoéndemica: Castilla Vieja, Castilla Nueva.

La lepra llega a la Península Ibérica por medio de fenicios (siglo XII a.C.) y romanos (siglo I a.C. al IV d.C.) que la extendieron por el norte de España y los árabes (siglo VIII al XV), que la propagaron por el sur del país.

Como acontecimientos difusores destacamos las cruzadas y el camino de Santiago.

A partir de los siglos XIV y XV esta enfermedad empieza a declinar en Europa, probablemente debido al hambre, grandes pandemias (peste, cólera, viruela,...) ligera mejora de la higiene y calidad de vida, aislamiento de los pacientes...

Si registramos los censos de los últimos siglos observamos que por ejemplo en el año 1878 existían en nuestro país 284 enfermos, número que aumentó a finales del siglo XIX llegándose a un total de 2.500 enfermos.

En 1960 los índices de prevalencia publicados por el Dr. Contreras y el Dr. Lovell (memoria de la Dirección General de Sanidad) permiten valorar la situación epidemiológica de la lepra en el territorio español, existiendo 4.054 enfermos que sobre una población total de 30.128.056 personas da una prevalencia de 0.134 por mil.

La disminución de los casos empieza a partir de esta década relacionándose con el uso de medicamentos útiles y mejora de las condiciones de vida.

Existe un pequeño aumento del número de casos en la década de los 90 que podría estar relacionado con los flujos migratorios existentes.

Actualmente, según el registro estatal de lepra del Servicio de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Carlos III, los datos correspondientes a los últimos años oscilan en casuísticas entre 15 y 25 casos nuevos por año.

Este pequeño repaso histórico de la enfermedad de Hansen, junto a la revisión de la bibliografía publicada nos permitió seleccionar cuáles serían las variables de estudio que están registradas en las historias clínicas del sanatorio desde su inauguración.

Como referencia internacional en la enfermedad se han considerado principalmente las publicaciones de Hastings, Noussitou y Thangaraj y Yawalkar, así como un conjunto de estudios realizados en Asia, América y África.

A nivel nacional se consultaron las publicaciones del propio centro y el libro de los doctores Félix Contreras y Ramón Miquel sobre la historia de la lepra en España, de donde se obtuvieron datos relevantes para el análisis y justificación de los resultados obtenidos de nuestro estudio.

Como referencia bibliográfica también hemos utilizado las publicaciones sobre la lepra en España del Dr. José Terencio de las Aguas, que nos han permitido comparar datos de lepra infantil y lepra en el adulto.

Otras publicaciones, como los datos de la OMS nos han sido de gran utilidad para conocer la historia de la enfermedad, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

La recopilación de los datos obtenidos previamente y durante la realización del estudio corroboran la importancia de la realización de éste, ya que existen muy pocos trabajos sobre lepra infantil publicados en España y la amplia muestra de nuestro estudio permite obtener resultados que reflejan la enfermedad en los niños a inicios del xx. Asimismo se trata de una patología poco conocida en la franja de edad con la que trabajamos (0-14 años) y los resultados de nuestro estudio seguramente corroboren la información ya publicada.

Cabe destacar que la importancia del trabajo reside en la fiabilidad de la muestra, obtenida de una institución que lleva 100 años trabajando en esta enfermedad y es el principal centro de referencia en nuestro país.

Por último y considerando que el Sanatorio de Fontilles es un centro de referencia, pensamos que el trabajo que se presenta a continuación es de gran relevancia, puesto que existen pocos estudios de lepra infantil a nivel nacional y nuestros resultados pueden aportar información a la bibliografía publicada.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio observacional descriptivo transversal.
- **ÁMBITO:** El estudio se realiza en el Sanatorio San Francisco Borja, localizado en Fontilles, Alicante (España).

- **SUJETOS DEL ESTUDIO:** Son incluidos en el estudio los pacientes que son diagnosticados o relatan el inicio de los síntomas de lepra siendo menores de 14 años y que están registrados en el Sanatorio de Fontilles. Son excluidos del estudio aquellos pacientes que no cumplen con estas condiciones. La muestra se compone de 244 pacientes que acudieron al Sanatorio desde su domicilio habitual con fines diagnósticos y terapéuticos o derivados de otros centros donde ya habían sido diagnosticados.
- **FUENTES DE INFORMACIÓN UTILIZADAS:** La información es obtenida a través de la revisión de las historias clínicas de los archivos del Sanatorio de Fontilles desde su apertura en 1909 hasta la actualidad. Concretamente de los informes de ingreso, los cuales están transcritos en formato papel (mínimo de 4 folios por paciente) y algunas fotografías de pacientes. (Figuras I-VI).
- **INSTRUMENTOS DE RECOGIDA Y ANÁLISIS:** Los datos son recogidos en una base de datos en Excel. Para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el programa estadístico SPSS 14.0.
- **ANÁLISIS DE LOS DATOS:** Se realiza un análisis descriptivo de las variables. Para verificar la normalidad de distribución de las variables cuantitativas hemos utilizado el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov. Para estudiar la asociación entre variables cualitativas y cuantitativas hemos utilizado la prueba de X^2 . En todos los contrastes de hipótesis realizados para valorar la asociación entre variables hemos considerado como estadísticamente significativo un nivel de significación alfa bilateral del 5% ($p < 0.05$).
- **CONSIDERACIONES ÉTICAS:** El acceso a los datos contenidos en las historias clínicas se realiza manteniendo el anonimato de los pacientes, sin revelar en ningún caso datos identificativos de los mismos. El Dr. José Ramón Gómez Echevarria, tutor del proyecto y director médico del Sanatorio, tiene acceso a la documentación necesaria. En ningún momento se viola la intimidad de ninguno de los sujetos de nuestro estudio.



Figura I

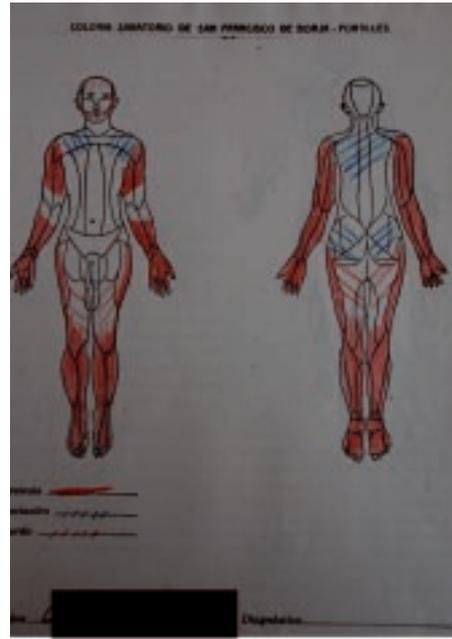


Figura II

Colonia Saneatoria de San Francisco de Borja - Fontilles
ESTADÍSTICA MÉDICA
 Formulario N.º 1 de Control de EMBL.

Nombre: [Redacted] Apellido: [Redacted] Edad: [Redacted] Sexo: [Redacted] Estado Civil: [Redacted]
 Ocupación: [Redacted] Profesión: [Redacted] Lugar de nacimiento: [Redacted] Fecha de nacimiento: [Redacted] Lugar de ingreso: [Redacted] Fecha de ingreso: [Redacted] Motivo de ingreso: [Redacted]

Diagnóstico: [Redacted]
 Evolución: [Redacted]
 Estado actual: [Redacted]

Observaciones: [Redacted]

Firmado: [Redacted]

Figura III

VELOCIDAD DE CIRCULACIÓN	
N.º de casos	
1.º grupo	
2.º "	
3.º "	

HISTORIA DE CASOS	
1.º grupo	[Redacted]
2.º "	
3.º "	
4.º "	
5.º "	
6.º "	
7.º "	
8.º "	
9.º "	
10.º "	

OTRAS INVESTIGACIONES	
Exámenes	
Examen físico	
Examen de orina	
Examen de sangre	
Examen de heces	
Examen de sudor	
Examen de saliva	
Examen de lágrimas	
Examen de secreciones	
Examen de excreciones	
Examen de desechos	
Examen de otros	

Figura IV



Figura V



Figura VI

RESULTADOS

La muestra se compone de un total de 243 menores, 150 niños y 93 niñas de edades comprendidas entre 0 y 14 años. Los pacientes de estas características ingresaron en el Sanatorio de Fontillas a lo largo de su historia, siendo estos ingresos más numerosos en la década de los 40 y dentro de ella el año con más ingresos fue el año 1949 donde se registraron 11 casos.

La primera variable estudiada fue la edad inicio de la enfermedad que ha sido codificada en tres grupos. De 0-5 años, de 6-10 años y de 11-14 años. No sigue una distribución normal (K-S 5.434, $p=0$), presentando una mediana de 11 años, moda 14, un máximo de 14 y un mínimo de 0.

Siendo el grupo de 11-14 años con un total de 135 niños (55.3%) el mas prevalente, el segundo grupo la franja de 6-10 años con un total de 90 niños (36.9%), y el grupo con menor número de casos es el de 0-5 años con 19 niños (7.8%).

La tabla siguiente muestra la distribución de la edad de inicio.

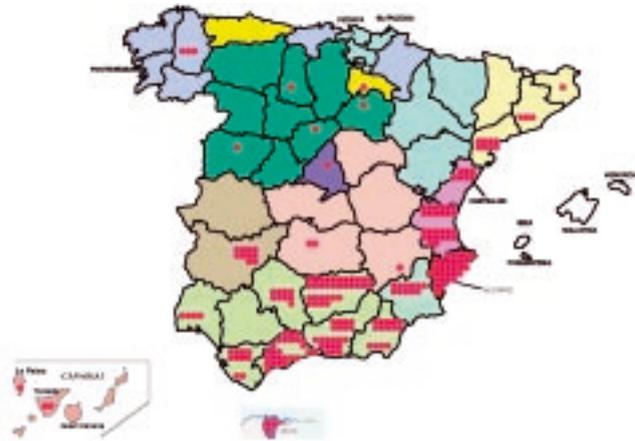
Edad de inicio		
EDAD DE INICIO		%
0 - 5 AÑOS	19	7,8%
6 -10 AÑOS	90	36,9%
11-14 AÑOS	134	55,3%
Total	243	100,0%

Respecto a la distribución geográfica de la procedencia de los pacientes vemos que de las 12 comunidades autónomas, las que tienen mayor número de casos son Andalucía con 116 casos (47.5%), y la Comunidad Valenciana con 67 casos (27.5%), siendo las provincias de Alicante 34 (13.9%), Jaén 32 (13.1), Málaga 27 (11.1%), Valencia 26 (10.7), Granada 20 (8.2%) y Almería 14 (5.7%) las que aportan mayor número de casos. El resto de provincias oscilan entre 1 y 11 casos con un máximo de 4.5% de la muestra.

En el mapa y la tabla que se muestran a continuación podemos ver las zonas con mayor incidencia de casos.

Lugar de procedencia

COMUNIDAD AUTÓNOMA	N.º CASOS	%
COMUNIDAD VALENCIANA	67	27,5%
ANDALUCIA	116	47,5%
LA RIOJA	1	0,4%
CATALUÑA	12	4,9%
CASTILLA-LEÓN	5	2,0%
COMUNIDAD MURCIANA	11	4,5%
GALICIA	3	1,2%
CEUTA	3	1,2%
COMUNIDAD DE MADRID	1	0,4%
ISLAS CANARIAS	3	1,2%
CASTILLA-LA MANCHA	3	1,2%
EXTREMADURA	10	4,1%
OTROS PAISES	7	2,9%
Total	242	99,2%
Perdidos	1	0,8%
Total	243	100,0%



Mapa de procedencias

Destacar que de las 167 ciudades-pueblos que fueron registradas como punto de origen de los pacientes, las que aportaron mayor número de casos fueron Málaga capital 11 (4.5%), Porcuna (Jaén) 9 (3.7%), Almería capital y Andujar (Jaén) ambas con 6 casos cada una (2.5%). El resto de pueblos registrados (163) tuvieron entre 1 y 5 casos con un máximo de 2% sobre el total de la muestra.

En relación a la forma clínica el total de pacientes que presentaron lepra Multibacilar fueron 214 un 87.7% del total de la muestra a diferencia del 12.3% de casos Paucibacilares (30 casos).

La tabla que se muestra a continuación muestra la distribución de las formas clínicas según los grupos de edad de inicio.

Edad de inicio – forma clínica							
EDAD DE INICIO							
FORMA CLÍNICA	0-5	%	6-10	%	11-14	%	TOTAL
MB	16	84,2%	75	83,3%	123	91,1%	213
PB	3	15,8%	15	16,7%	12	8,9%	30
TOTAL	19	100,0%	90	100,0%	135	100,0%	243

Un total de 109 niños (44.7%) tuvieron antecedentes de padres enfermos de lepra, de los cuales un 20.5% fueron padres (50 casos) y un 24.2% madres (59 casos).

A continuación vemos la relación entre la frecuencia de lepra en los padres con la edad de inicio de la enfermedad*

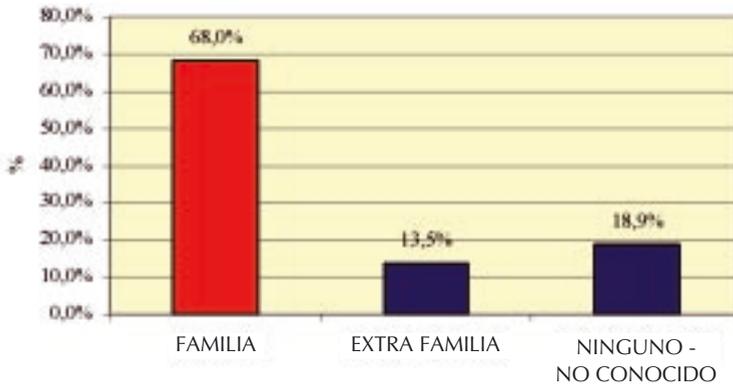
Lepra padre y madre – edad de inicio								
EDAD DE INICIO								
LEPRA PADRE	0-5	%	6-10	%	11-14	%	TOTAL	%
NO	14	7,2%	68	35,1%	112	57,7%	193	100,0%
SI	5	10,0%	22	44,0%	23	46,0%	50	100,0%
TOTAL	19	7,8%	90	36,9%	135	55,3%	243	100,0%

EDAD DE INICIO								
LEPRA MADRE	0-5	%	6-10	%	11-14	%	TOTAL	%
NO	12	6,5%	63	34,1%	110	59,5%	184	100,0%
SI	7	11,9%	27	45,8%	25	42,4%	59	100,0%
TOTAL	19	7,8%	90	36,9%	135	55,3%	243	100,0%

* Para estudiar la asociación entre las variables antecedente de lepra paterna y edad de inicio de la enfermedad se aplicó la prueba de χ^2 , no encontrando asociación estadísticamente significativa (χ^2 2.248, $p=0.325$). Igualmente se realizó para antecedentes de lepra materna, se aplicó la prueba de χ^2 , no encontrando asociación estadísticamente significativa (χ^2 5.685, $p=0.058$).

Las gráficas que se presenta a continuación muestran el global de los contactos enfermos y los grados de parentesco en los contactos familiares.

Contactos



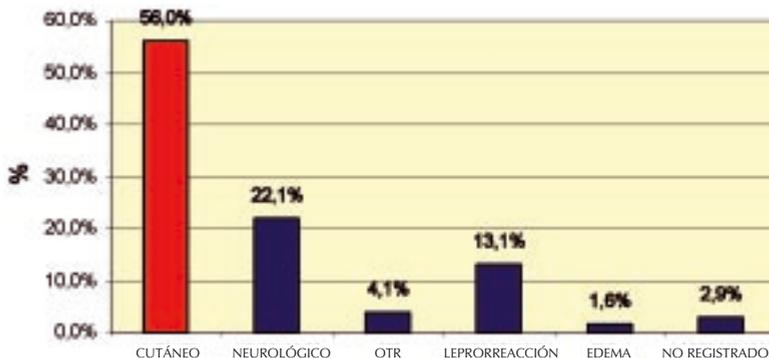
La distribución de la edad de inicio según los contactos fue la siguiente: En la franja de edad de 0 a 5 años de los 19 pacientes, 18 presentaban contactos familiares (94.7%) y tan solo un caso no conocía la existencia de contactos.

De 6 a 10 años del total de 90 casos, 64 presentaba contactos familiares (71.1%), 13 extrafamiliares (14.4%) y 13 pacientes no presentaban contactos enfermos o desconocían su existencia.

Por último de la franja de 11 a 14 años del total de 135 casos, 84 presentaban contactos familiares enfermos (62.2%), 19 contactos extrafamiliares (14.1%) y 32 pacientes no presentaban contactos enfermos o desconocían su existencia. de contactos enfermos.

En relación a la forma de comienzo de la enfermedad, el gráfico de barras muestra los porcentajes de los primeros síntomas que presentaron los pacientes, siendo el más prevalente el cutáneo (137 casos, 56%), seguido del neurológico (54 casos, 22.1%) y las leprorreacciones (32 casos, 13.1%). Los primeros síntomas menos frecuentes fueron los otorrinolaringológicos (10 casos, 4.1%), y el edema (4 casos, 1.6%).

Primeros síntomas



La distribución de los primeros síntomas en función de los grupos de edad fue la siguiente:

Del total de pacientes de la franja de 0-5 años (19), 13 presentaron síntomas cutáneos (68.4%), 3 neurológicos (15.8%), 1 síntomas otorrinolaringológicos (5.3%), y 2 leprorreacciones (10.5%).

Del total de pacientes de la franja de edad de 6-10años (90) 46 presentaron síntomas cutáneos (51.1%), 24 neurológicos (26.7%), 5 otorrinolaringológicos (5.6%), 11 leprorreacciones (12.2%) y 1 presentaba edemas (1.1%).

Por último del total de pacientes de la franja de edad de 11-14 años (135), 78 presentaban síntomas cutáneos (57.8%), 27 neurológicos (20%), 4 otorrinolaringológicos (3%), 19 leprorreacciones (14.1%) y 3 edemas (2.2%).

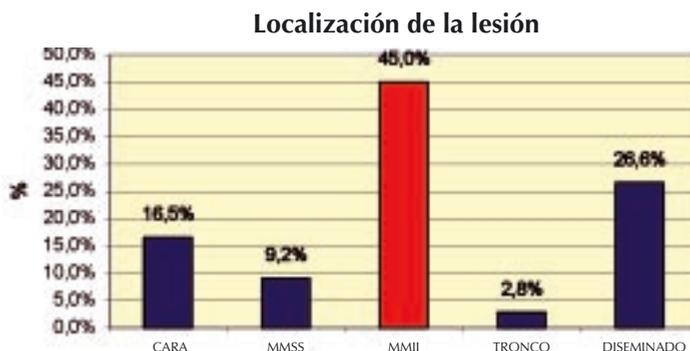
El gráfico que se presenta a continuación muestra la distribución de los primeros síntomas según la forma clínica de presentación de la enfermedad.

Forma clínica – primeros síntomas

PRIMEROS SÍNTOMAS	FORMA CLÍNICA					
	MB	%	PB	%	TOTAL	%
CUTÁNEO	125	91,2%	12	8,8%	137	100,0%
NEUROLÓGICO	38	70,4%	16	29,6%	53	100,0%
OTORRINO	10	100,0%	0	0,0%	10	100,0%
LEPRORREACCIÓN	32	100,0%	0	0,0%	32	100,0%
EDEMA	4	100,0%	0	0,0%	4	100,0%
NO REGISTRADOS	5	71,4%	2	28,6%	7	100,0%
TOTAL	214	87,7%	30	12,3%	243	100,0%

De los 137 pacientes que presentaron un primer síntoma cutáneo 76 fueron máculas (31.1%), 40 lepromas (16.4%), el resto fueron la alopecia, úlcera y el tubérculo aislados o en formas maculares y lepromatosas (13 casos, 5.2%).

El diagrama de barras que se presenta a continuación muestra los porcentajes de la localización de las lesiones cutáneas.



Las lesiones cutáneas se localizan principalmente en MMII (49 casos, 45%) y lesiones diseminadas (29 casos, 26.6%). Seguidamente las lesiones se sitúan en la cara (18 casos, 16.5%), MMSS (10 casos, 9,2%) y el tronco (3 casos, 2.8%). Sobre el total de pacientes que se codificaron las lesiones cutáneas (137).

En 28 casos no fueron registradas la localización de las lesiones.

Vemos en la siguiente tabla dónde se localizan las lesiones según el tipo de lesión.

TIPO DE LESIÓN	LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES												TOTAL	
	CARA		MMSS		MMII		TRONCO		DISEMINADO		NO CONOCIDO			
MÁCULA	7	9,2%	4	5,3%	34	44,7%	3	3,9%	15	19,7%	13	17,1%	76	100,0%
LEPROMA	8	20,0%	5	12,5%	12	30,0%	0	0,0%	10	25,0%	5	12,5%	40	100,0%
ALOPECIA	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%
ÚLCERA	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%
FORMAS MACULARES	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	66,7%	0	0,0%	3	100,0%
FORMAS LEPROMATOSAS	2	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	66,7%	0	0,0%	6	100,0%
NO CONOCIDO	1	12,5%	1	12,5%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%	5	62,5%	8	100,0%
TOTAL	21	15,3%	10	7,3%	49	35,8%	3	2,2%	31	22,6%	23	16,8%	137	100,0%

Para finalizar se analizaron las causas de defunción y fueron clasificados como se muestra a continuación:

Causas de defunción

CAUSAS DE DEFUNCION		%
CAUSAS RELACIONADAS CON LEPROA	40	16,4%
CAUSAS NO RELACIONADAS CON LEPROA	46	19,3%
HEPATICAS	12	4,9%
VIVOS - NO CONOCIDOS	145	59,4%

Las causas relacionadas con la lepra fueron: patología renal (24, 9.8%), caquexia leprosa (12, 4.9%), estenosis laríngea (3, 1.2%), leprorreacción (1, 0.4%).

En 145 casos se desconoce el motivo de defunción debido a que fueron pacientes derivados a otros centros, dados de alta, fugados, o que todavía residen en el centro.

DISCUSIÓN

La distribución de los ingresos se ve condicionada por los factores socio-políticos del momento; la Guerra Civil Española (1936-1939) y la Posguerra. Durante estas décadas las condiciones socioeconómicas eran muy precarias, factor de gran importancia en la transmisión de la enfermedad desencadenando un aumento del número de ingresos.

Coincidiendo con la bibliografía publicada es mayor el número de hombres que de mujeres que ingresan en el centro, siendo la mediana de edad de inicio de 11 y el valor más frecuente o moda es 14. Pero en la franja de edad de 0-5 años existen un total de 19 pacientes (7.8%). Este es un dato que nos llama la atención, ya que siendo una enfermedad con un tiempo de incubación largo que en un 7.8% de la muestra esté situado en estas edades indica que su tiempo de incubación fue más corto. También podría ser justificado por la presencia del Bacilo de Hansen en el cordón umbilical de madres enfermas tal y como ha sido publicado, lo que provocaría un contagio vía transplacentaria, acortando el tiempo de incubación y de aparición de los primeros síntomas.

Respecto a la edad de ingreso y la demora diagnóstica vemos que ingresan con edades superiores a 20 años 140 pacientes (54,4%), siendo adultos, pero relataban que su enfermedad se inició siendo niños. Alguno de estos pacientes ingresó estando ya curado con lo que la edad de ingreso no corresponde con la actividad clínica.

Podría justificarse el retraso en el ingreso por; un mal diagnóstico realizado en algún otro centro no especializado, ingresos anteriores de enfermos en otro centro donde ya fueron diagnosticados y tratados, un buen estado general que no impide realizar las actividades básicas de la vida diaria con lo cual no es diagnosticado y sus lesiones pasan desapercibidas o no les da importancia. Y por último un factor importante es el estigma social que supone sufrir y reconocer la enfermedad, esto provoca que muchos pacientes sí que identifiquen la enfermedad pero la oculten y no quieran ser tratados.

La procedencia de los pacientes podrían justificarse históricamente por un lado por las principales vías de inicio y propagación la enfermedad en nuestro país que fueron precisamente Andalucía (fenicios y posteriormente los árabes) y Levante (árabes). Tal y como comentan los autores Dr. Félix Contreras y Dr. Ramón Miquel en sus publicaciones. Andalucía y Levante junto con Murcia Extremadura, Asturias y Galicia fueron consideradas zonas de hiperendemia desde la España de la reconquista hasta 1973, fecha en la que finaliza la publicación de su libro. Y por otro lado, por la proximidad de Fontilles con las zonas mencionadas.

La forma clínica que se presenta con más frecuencia es la forma Multibacilar.

En esta variable no afecta el sesgo de memoria que los pacientes pueden cometer al no recordar exactamente el inicio de su enfermedad o cuales fueron exactamente sus primeras lesiones ya que la forma clínica que desarrollan no varía con el tiempo. Con lo que se puede decir, que la forma clínica que desarrollan

y que se diagnostica en el centro es la misma forma clínica que desarrollaron al inicio aunque no lo recuerden con exactitud.

En los trabajos publicados en el Sanatorio Nacional de Fontilles del 1932-1933 con 417 pacientes (una cuarta parte de los pacientes del momento) se cree que la lepra en España fue principalmente Multibacilar. Lo que confirma los resultados de nuestro estudio.

En relación con la variable edad de inicio ya comentada resulta interesante que en el grupo de 0 a 5 años aparezcan 16 casos MB debido al largo período de incubación de estas formas.

Aunque no existe asociación entre las variables de antecedentes paternos con edad de inicio y forma clínica de la enfermedad, ya que la significación de la χ^2 fue superior a 0.05, aparecen datos que resulta interesante tenerlos en cuenta.

Por un lado hay mayor número de madres enfermas (aún siendo mas frecuente la lepra en los hombres). Y por otro hay más niños en la franja de edad de inicio de 0-5 años en el grupo de madres enfermas que en el de padres. Esto podría justificarse con que el contacto del niño en esta franja de edad es mas intenso con la madre que con el padre. Siendo este un factor de contagio importante a tener en cuenta. Por una posible predisposición genética que podría estar implicado. O como ya hemos comentado anteriormente por una posible transmisión transplacentaria.

El estudio de los contactos resulta interesante tenerlo en cuenta. Es llamativo que analizando los contactos familiares todos los niños han tenido al menos un hermano enfermo, pudiendo considerarse de nuevo la predisposición genética como desencadenantes de la enfermedad.

Prácticamente todos los casos de 0 a 5 años tienen contactos familiares enfermos. Curiosamente vemos como progresivamente el porcentaje de contactos familiares va disminuyendo conforme va avanzando la edad y aumentando los extrafamiliares. Podría ser que el contacto íntimo familiar pudiera provocar que aparezca más precozmente la enfermedad. Es importante destacar que los niños de edades comprendidas entre 11-14 en los años de estudio eran niños que ya tenían oficios y trabajaban fuera de casa con lo que las posibles fuentes de contagio podrán encontrarse fuera del núcleo familiar (23,7% contactos extrafamiliares).

Todos los niños han tenido al menos un hermano enfermo. 161 casos con un hermano enfermo es un dato muy interesante ya que supone un 66% de los casos de la muestra. Incluso en familias numerosas de más de 8 hermanos (con un máximo de 14) han tenido hasta 7 hermanos con la enfermedad.

Respecto los primeros síntomas vemos que el porcentaje más elevado lo reflejan los síntomas cutáneos (137casos, 56%) tal y como indica la bibliografía.

Vemos por otro lado que los síntomas neurológicos es el segundo porcentaje más elevado (54 casos, 22.1%). Podríamos pensar en otra forma de presentación cuando se presentan aislados o en un diagnóstico tardío de la enfermedad ya evolucionada bien por desconocimiento de la misma, abandono de los padres en los cuidados de los infantes o por estigma social. En esta manifestación los pacientes

refieren pérdida de sensibilidad (incluso se queman las manos o se lesionan los dedos de los pies sin darse cuenta), parálisis facial o de alguna extremidad, neuralgias y engrosamiento de los nervios. Claros síntomas neurológicos.

La enfermedad en muchas ocasiones pasa desapercibida o en las formas Multibacilares por manchas, infiltraciones, nódulos que no dan sintomatología clínica subjetiva por lo que el paciente las tolera bastante bien. Con lo que la enfermedad evoluciona sin que el paciente sea consciente de ello. Es por este motivo que también se presentan manifestaciones otorrinolaringológicas o leproreacciones. Esto supondría enfermedad de larga evolución y diagnóstico tardío.

Las presentaciones neurológicas, leproreacciones y los edemas aumentan paralelamente con las edades de los niños, esto podría ser debido a la propia evolución de la enfermedad.

Resulta muy interesante ver que en los pacientes Multibacilares haya un predominio de comienzo de la enfermedad por síntomas cutáneos (125, 91.2%). Mientras que los Paucibacilares el porcentaje de inicio más elevado es el de los síntomas neurológicos (16, 29.6%). Este hecho recuerda que las clasificaciones antiguas de lepra identificaban las formas Multibacilares con formas cutáneas mientras que las Paucibacilares se identificaban más con clínica neurológica.

En las formas Multibacilares el comienzo de la enfermedad por clínica otorrinolaringológica (10 casos) o leproreacciones (32 casos) supone un claro retraso en el diagnóstico.

En las formas Paucibacilares no existe ningún paciente que presente clínica otorrinolaringológica ni por leproreacciones ya que estos pacientes no suelen presentar estas afectaciones

Existe un número elevado de niños MB que presentan lepromas (40, el 100% de los lepromas) podría ser indicativo la enfermedad ya evolucionada. Desde el punto de vista evolutivo asumimos que en las formas MB primero se presentan las máculas, infiltraciones, y posteriormente infiltraciones o lepromas que se pueden ulcerar.

Se observa un mayor número de lesiones en MMII (49 casos, 45%) concretamente nalgas y piernas que podrían considerarse zonas de contacto de los niños con los padres posiblemente enfermos al cogerlos en brazos. No hemos encontrado bibliografía que justifique este hecho, aunque las referencias y los resultados de otros estudios realizados coinciden en la ubicación de las mismas.

Vemos como las máculas (lesiones más frecuentes ya comentadas) se presentan principalmente en MMII (34 casos, 44.7%) Del mismo modo los lepromas (12, 30%).

Tal y como esperábamos la alopecia de forma aislada se presenta en la cara (2, 100%) concretamente en la pérdida de pestañas y cejas, dato que nos llama la atención refiriéndonos a niños.

Para finalizar el análisis de las variables es importante hablar del motivo de defunción de los pacientes.

Antes de analizar los resultados es necesario comentar el sesgo al que se ve sometido esta variable: Se desconoce el motivo de defunción de gran parte de los

pacientes, 145, 59.4% de la muestra. Este hecho se debe a varios motivos. Por un lado algunos pacientes después de ser tratados y recuperados fueron dados de alta, con lo que se desconoce su paradero así como si han fallecido o no y si es así cual ha sido el motivo de su defunción. Otros fueron derivados a otros centros incluso algunos se dieron a la fuga antes de acabar el tratamiento.

De las causas relacionadas con la lepra vemos las formas hepáticas. Estas las relacionamos con los efectos adversos de la medicación intravenosa que se administraba en aquel momento (Promin®). El resto de causas relacionadas con la enfermedad son la insuficiencia renal, debido a la amiloidosis en los pacientes MB con múltiples leproreacciones¹⁴, caquexia leprosa, estenosis laríngea o las propias leproreacciones.

CONCLUSIONES

La realización de nuestro trabajo nos ha permitido ver el comportamiento de la enfermedad en los niños.

Siguiendo con los objetivos generales y concluyendo con el análisis de la lepra en pacientes que ingresaron en el Sanatorio de Fontilles, podemos decir que:

En la década de los cuarenta se produjo el mayor número de ingresos concretamente en 1949, de pacientes en su mayoría varones que iniciaron los síntomas entre los 11 y los 14 años y fueron ingresados entre los 11 y los 20 años.

En su mayoría eran originarios de Andalucía y la Comunidad Valenciana y las formas clínicas que presentaron frecuentemente fueron Multibacilares.

Un número elevado de pacientes conocía contactos familiares también enfermos sobre todo padres, madres y hermanos.

Los primeros síntomas más frecuentes fueron los cutáneos concretamente las máculas localizadas en miembros inferiores y cara. La presencia de síntomas neurológicos es posible indicador de diagnóstico tardío de la enfermedad.

De los pacientes que se conoce el motivo de defunción las causas relacionadas con la lepra están presentes en su mayoría como patología renal. También las causas de origen hepático relacionadas con la medicación endovenosa que se administraba en el momento.

Así pues los resultados obtenidos del análisis descriptivo realizado corresponden con la bibliografía publicada, tal y como habíamos planteado en los objetivos generales.

REFERENCIAS

1. Harboe M. The immunology of leprosy. En: Hastings RC (editor). *Leprosy*. Longman Group; 1989.
2. Noussitou FM, Sansarricq H, Walter J. *Lepra infantil*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1976.
3. Thangaraj RH, Yawalkar SJ. *La lepra para médicos y personal sanitario*. 3.^a ed. Basilea: CIBA-GEIGY SA; 1988.
4. Wesley SR, Nair GT, Nair B. Leprosy among school children in Trivandrum city. *Indian J Dermatol Venereol Lepr* 1990;56:286-288.
5. Norman G, Joseph GA, Udayasuriyan P, Samuel P, Venugopal M. Leprosy case detection using schoolchildren. *Lepr Rev* 2004;75:34-39.
6. Jain S, Reddy RG, Osmani SN, Lockwood DNJ, Suneetha S. Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, India: clinical presentation and the role of household contacts. *Lepr Rev* 2002;73:248-253.
7. Vara N. Profile of new cases of childhood leprosy in a hospital setting. *Indian J Lepr* 2006;78(3):17-22.
8. Paredes S, Recarte M, Albertengo A, Monti J. *Lepra infantil*. *Rev Intern Dermatol Dermocosm* 2002;5:348-351.
9. Guillet G, Tillard JP, Hélenon R, Quist D, Relouzat M. La lèpre chez le jeune enfant. Deux observations à l'âge de 3 ans. *Ann Dermatol Venereol* 1985;112:353-357.
10. Ravettini BA, Capece AC, Achenbach RE. *Lepra lepromatosa en la infancia (a propósito de las tres últimas observaciones)*. *Rev Argent Dermatol* 1983;64:133-142.
11. Tello EE. *Lepra nodular infantil*. *Arch Argent Dermatol* 1983;33(3):135-146.
12. Montañés P, Negro E. Primer síntoma objetivo en los Leprosos Españoles. En: Montañés P. *Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles, Volumen I*. Alicante; 1933.
13. Contreras F, Miquel y Suárez R. *Historia de la lepra en España*. Madrid; 1973.
14. Terencio J. *Lecciones de Leprología*. Valencia: Doménech; 1973.
15. Terencio J. *La lepra. Pasado, presente y futuro*. Valencia: Generalitat Valenciana; 1999.
16. Noordeen SK. The epidemiology of leprosy. En: Hastings RC (editor). *Leprosy*. Longman Group; 1989.
17. Colin A, Yuasa Y. *Nuevo Atlas de Lepra. Manual fotográfico para facilitar la detección, diagnóstico y tratamiento de la Lepra al personal sanitario y voluntario*. Tokio: Sasakawa Memorial Health Foundation; 2005.
18. García de Aguinaga M. *Lepra*. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://iier.isciii.es/er>. Consultado el 14/04/2007.
19. Soto E. La lepra en Europa Medieval. El nacimiento de un mito. *Elementos: ciencia y cultura* 2003;49(10):39-45.

20. Neyra J. La Lepra en la Biblia. Revista Peruana de Epidemiología 1994;7(1): Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/epidemiologia/epidemiologia.htm>. Consultado el 14/04/2007.
21. Daudén C. Control de niños. Revista de Leprología-FONTILLES 1971;8(2): 217-220.
22. Gatti CF. Análisis clínico de la lepra en el niño. Revista de Leprología-FONTILLES 1987;16(2):165-172.
23. Terencio J. Lepra en la infancia. Revista de Leprología-FONTILLES 1994;20(6):639-648.
24. Urbina JR, García MP, Letón MM, Ruíz R. Epidemiología de la lepra a través de la frecuentación de el Hospital Especializado de Trillo durante el periodo 1943-1995. Rev Esp Salud Publica 1997;71(5):463-477.
25. Gómez JR, Moll F. Lepra: enfermedad olvidada. Situación actual y trabajo sobre el terreno. Enf Emerg 2005;7(2):110-119.
26. Díaz O, Hernández G, Rodríguez E. Vigilancia de la lepra en España, 2004-2006. Boletín Epidemiológico Semanal 2006; 14(18):205-216. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/bes.htm>. Consultado el 23/05/2007.
27. Moet FJ, Meima A, Oskam L, Richardus JH. Risk factors for the development of clinical leprosy among contacts, and their relevance for targeted interventions. Lepr Rev 2004;75:310-326.
28. Anuario Estadístico de España 1992. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuarios_mnu.htm, consultado el 20/04/2007.
29. Anuario Estadístico de España 1999. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuarios_mnu.htm, consultado el 20/04/2007.
30. Leprosy today. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int>, consultado el 5/05/2007.
31. Gómez JR, Hernández JM. Dermatología infantil en zonas rurales del trópico. Manual para cooperantes. Alicante: Generalitat Valenciana; 2002.
32. Waters MF. The six diseases of WHO. Leprosy. Br Med J 1981; 283(6302): 1320-1322.
33. Eglmeier K, Simon S, Garnier T, Cole ST. The integrated genome map of Mycobacterium leprae. Lepr Rev 2001;72(4):462-469.
34. Informe del Grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud. Epidemiología de la lepra en relación con el control. Serie de informes técnicos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1985.
35. Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. Tuberculosis (Edimb) 2005;85(1):53-64.

ERITEMA MULTIFORME REACCIONAL. DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS

Dra. Liz Lezcano*, Dra. Beatriz Di Martino**, Dra. Mirtha Rodríguez***,
Dra. Oilda Knopfelmacher****, Dra. Lourdes Bolla*****

RESUMEN

A pesar de los adelantos significativos en el mundo de la enfermedad de Hansen en los últimos 10 años, nuestra comprensión acerca del manejo de las reacciones ha cambiado relativamente poco. Siguen siendo uno de los desafíos más importantes en esta enfermedad.

Las reacciones en la enfermedad de Hansen siguen siendo un problema, donde un paciente, que luego de haber respondido bien al tratamiento, repentinamente empeora. No debemos olvidar que son comunes en el curso de esta enfermedad y son responsables del empeoramiento de las lesiones neurales.

La frecuencia a nivel mundial de las reacciones varía considerablemente, pero entre un 25-50% de pacientes tendrá reacciones en algún momento durante el curso de su enfermedad.

A continuación se presentan tres casos clínicos de eritema multiforme reaccional en pacientes con enfermedad de Hansen³.

PALABRAS CLAVES: Eritema multiforme, Hansen, Estado reaccional.

SUMMARY

Among all the new therapies for Hansen's disease, our comprehension about the management of the leprosy reactions is very poor. The frequency worldwide is variable. 25-50% of patients will develop a reaction in any time during the course of the disease. Leprosy reactions are classified into two main types (1 and 2). A third reaction is specific to Lucio multibacillary Leprosy. Shifts toward the Tuberculoid pole are called upgrading or reversal reactions; shifts to-

* Residente 3^{er} año.

** Dermatopatóloga.

*** Profesora asistente.

**** Profesora adjunta.

***** Profesora titular y jefa de servicio.

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

Correspondencia a: Dra. Beatriz Di Martino. Calle Paraguari 1033 casi Teniente Fariña. C. P.: 1325. Asunción-Paraguay. Tel. y Fax: 595 21 446 991. e-mail: beatrizdimartino@gmail.com

ward the Lepromatous pole are termed downgrading reactions. Both are aspects of delayed hypersensitivity or type 1, Leprosy reactions. Erythema nodosum leprosum (ENL) occurs most commonly in LL leprosy and less frequently in borderline lepromatous (BL).

KEYWORDS: Erythema multiforme, Hansen, Leprosy reactions.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa crónica de desarrollo lento que puede presentar episodios agudos que se conocen con el nombre de *Estados Reaccionales* y obligan al paciente a buscar atención médica¹.

Los *Estados Reaccionales* ocurren en situaciones de alteración de la inmunidad, pudiendo ser por alteración de la inmunidad mediada por células o inmunidad humoral, así tendremos dos tipos de reacciones:

- **Reacciones de Tipo I**, debidas a modificaciones en la inmunidad por células y que incluye a la reacción de reversa e inversa.
- **Reacciones de Tipo II**, debidas a modificaciones en la inmunidad humoral y formación de inmunocomplejos circulantes y que incluyen al Eritema Nodoso Leproso (ENL), Eritema Multiforme y el Fenómeno de Lucio⁴.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Paciente de sexo masculino de 36 años de edad procedente del área urbana, que consulta por manchas eritematosas generalizadas de 6 meses de evolución, asintomáticas, una semana antes se agregan ampollas sobre las lesiones, acompañándose de sensación febril y mal estado general.

Al examen físico presenta infiltración de lóbulos de orejas, placas eritemato-violáceas, infiltradas, anulares, en blanco de tiro, límites netos, bordes regulares, centradas por vesiculo-ampollas distribuidas en tórax, abdomen, miembros superiores e inferiores. Sin lesiones en mucosas. Sensibilidades táctil, térmica y dolorosa abolidas en el territorio del tibial posterior izquierdo.

Baciloscopia: +++

Caso 2: Paciente de sexo masculino de 46 años de edad procedente del área urbana que consulta por placas eritematosas con ampollas centrales de 3 semanas de evolución, en tórax, brazos y piernas, asintomáticas, acompañándose de fiebre.

Al examen físico presenta infiltración de lóbulos de oreja, alopecia de cola de cejas, placas eritematosas, infiltradas, en blanco de tiro, centradas por ampollas en tórax, miembros superiores e inferiores. Sin lesiones en mucosa. Sensibilidad térmica abolida en el territorio del cubital derecho e izquierdo.

Baciloscopia: ++++

Caso 3: Paciente de sexo masculino de 27 años de edad procedente del área urbana que consulta por placas generalizadas de 15 días de evolución que aparecen tras cuadro de faringoamigdalitis e ingesta de antibiótico (amoxicilina).

Al examen físico presenta múltiples placas eritematosas con ampollas de contenido purulento en blanco de tiro, bien delimitadas, bordes regulares, distribuidas en tórax, miembros superiores e inferiores. Sin lesiones en mucosa. Sensibilidades táctil, térmica y dolorosa conservadas.

Baciloscopia: ++

En todos los casos se practicó biopsia cutánea, que informó en todos ellos focos de inflamación aguda sobreimpuestos a la inflamación crónica de la lepra multibacilar. Frecuentes bacilos fragmentados en el citoplasma de los macrófagos espumosos (Ziehl Neelsen). Queratinocitos necróticos encontrados a todos los niveles de la epidermis. Despegamiento dermo-epidérmico con formación de ampolla subepidérmica.

Diagnóstico anatómo-patológico: Eritema multiforme reaccional.

TRATAMIENTO

- Esquema multibacilar de la OMS por 12 meses:
- Rifampicina 600 mg., 1 dosis mensual supervisada.
- Clofazimina 300 mg., 1 dosis mensual supervisada.
- Dapsona 100 mg., 1 dosis mensual supervisada.
- Clofazimina 50 mg., 1 dosis diaria por 28 días.
- Dapsona 100 mg., 1 dosis diaria por 28 días.

Se agregó prednisona 50 mg/día en todos los casos, con descenso gradual de la dosis, por 60 días, con remisión de las lesiones.

COMENTARIOS

La Lepra es una enfermedad de desarrollo lento con un amplio espectro clínico, histopatológico e inmunológico que para que se produzca es necesario la presencia del *M. leprae* que está en relación directa con el estado de inmunidad del huésped. Cuando se produce una alteración en la inmunidad por factores como fármacos, fisiológicos como menstruación, gestación o parto, enfermedades intercurrentes, tuberculosis, vacunaciones, estrés, etc., rompen el equilibrio entre el *M. leprae* y la inmunidad del huésped desencadenando la enfermedad.

Existen solo dos tipos de reacciones²:

- **Reacción Tipo I:** Como el espectro inmunopatológico de la lepra es continuo, los pacientes pueden moverse en ambas direcciones. Las lesiones que se desplazan hacia el polo tuberculoide se llaman de *ascenso*. Las lesiones que se desplazan hacia el polo lepromatoso se llaman de *descenso*. Ambos

son efectos de la hipersensibilidad retardada (en la clasificación de Gell y Coombs corresponde a la reacción de tipo IV).

- **Reacción Tipo II:** Que incluyen al Eritema Nodoso Leproso (ENL), Eritema Multiforme y el Fenómeno de Lucio. Estas reacciones ocurren más frecuente en H.L. y menos en H.B.L., en pacientes con o sin tratamiento y se deben a la formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo que se depositan en los tejidos produciendo respuestas inflamatorias agudas en piel, nervios y órganos. En la clasificación de Gell y Coombs corresponde a las reacciones de tipo III^{5,6}.

CONCLUSIÓN

El eritema multiforme como parte de los estados reaccionales de la lepra tiene muy baja frecuencia. Estos son los tres primeros casos descritos en nuestro servicio y no hay casos reportados de este tipo de reacción en el Departamento de Lepra del Ministerio de Salud en los últimos 10 años. Estos tres casos fueron la manifestación inicial de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Marini M., Remorino L. Nuevo foco en eritema multiforme: tratamiento en base a la nueva clasificación y conocimientos etiopatogénicos. *Act Terap Dermatol* 2003; 26:356.
2. Terencio de las Aguas J. Situación de la lepra en el mundo. *Medicina Cutánea* 2005; 33: 191-192.
3. Yoder LJ. Manejo de reacciones en la enfermedad de Hansen. Gillis W. Long Hansen's disease Center. Carville, LA.
4. Gómez Echevarría JR, Hernández Ramos JM. Leprorreacciones. *Fontilles, Ver. Leprol.* 2001; 23 (3): 223-229.
5. Fogagnolo L, Macedo de Souza E, Cintra ML, Neves Ferreira Velho PE. Vasculonecrotic Reactions in Leprosy. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(3): 378-382.
6. Hussain R, Lucas SB, Kifayet A *et al.* Clinical and histological discrepancies in diagnosis of ENL reactions classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP. *Int J Lepr* 1995; 63: 222.



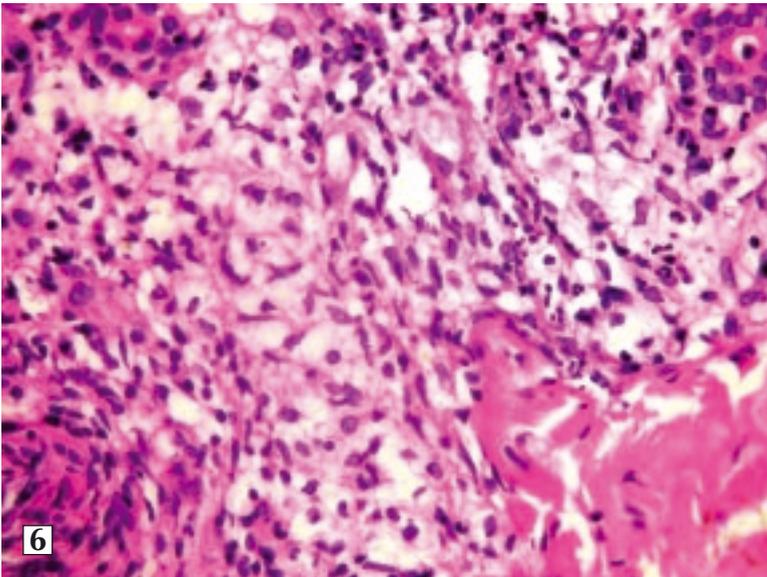
Figs. 1 y 2 – Caso 1: Múltiples placas eritemato-violáceas, infiltradas, anulares, en blanco de tiro, de límites netos, bordes regulares, centradas por vesículo-ampollas, distribuidas en tórax, abdomen, miembros superiores e inferiores.
Infiltración de ambos lóbulos de la oreja.

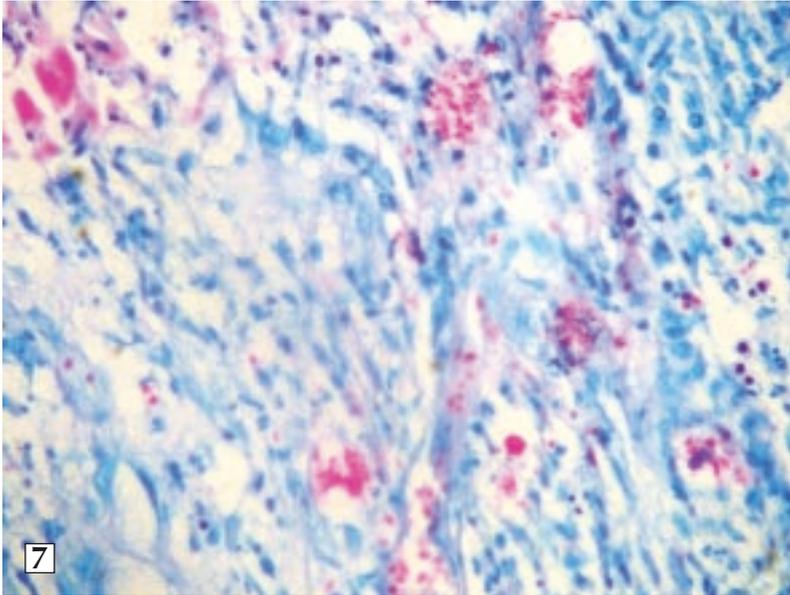


Fig. 3. – Caso 2: *Placas eritematosas infiltradas en blanco de tiro. Se observa vesiculación central en tórax, abdomen y miembros superiores.*



Fig. 4. – Caso 3: *Placa eritematosa infiltrada, anular, en blanco de tiro en región cervical.*





Figs. 5, 6 y 7. – *Histopatología. Focos de inflamación aguda sobreimpuestos a la inflamación crónica de la lepra multibacilar. Frecuentes bacilos fragmentados en el citoplasma de los macrófagos espumosos (Ziehl Neelsen). Queratinocitos necróticos encontrados a todos los niveles de la epidermis. Despegamiento dermo-epidérmico con formación de ampolla subepidérmica.*

IMPACTO DEL CONTROL DE LA LEPROA SOBRE LA TRANSMISIÓN DEL *M. LEPRAE*: ¿SE ESTÁ ALCANZANDO LA ELIMINACIÓN?

Jan Hendrik Richardus* & J. Dik F. Habbema*

RESUMEN

En 1991 la Asamblea Mundial sobre la Salud decidió “eliminar la lepra como problema de salud pública” para el año 2000. La eliminación se definió como la reducción de la prevalencia global de la enfermedad a menos de 1 caso por 10.000. En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que la eliminación ya se había alcanzado globalmente.

De manera convencional, el control de una enfermedad se define como la reducción de su carga hasta un nivel localmente aceptable. La eliminación de la enfermedad se define como la reducción a cero de la incidencia en un área geográfica definida y erradicación se define como la reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por un agente específico. Sin embargo en la lepra, la OMS limitó la eliminación o el control en vez de la transmisión, al emplear prevalencia en vez de incidencia de la enfermedad.

Las estadísticas de la lepra normalmente informan sobre la prevalencia y detección de nuevos casos. Las tendencias en la incidencia cuando no hay cambios en la detección de casos en la lepra están muy influenciadas por factores operativos.

Para la estrategia de la eliminación de la lepra se supuso que la MDT podría reducir la transmisión del *M. leprae*, pero no se dispone de evidencias convincentes que lo confirmen. No se dispone de la información sobre el impacto de la MDT sobre la transmisión, debido a su largo período de incubación. También hay que considerar que la disminución en la detección de casos puede ser por otros motivos, como la vacunación BCG. Modelos matemáticos para la transmisión y control de la lepra revelaron que la estrategia de eliminación reduce lentamente la transmisión, con un declive anual predictivo en incidencias que va desde el 2% al 12%. La detección precoz era el factor clave para conseguir este declive. Pronósticos futuros sobre la carga mundial de la lepra revelan que se detectarán 5 millones de nuevos casos entre 2000 y 2020 y que en el año 2020 habrá 1 millón de personas con discapacidades tipo grado 2 de la OMS.

* *Department of Public Health, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands.*

Correspondencia a: Dr. J. H. Richardus, Department of Public Health, Erasmus MC, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands (e-mail: j.richardus@erasmusmc.nl).

Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2007; 78(4): 330-337.

Se concluye en que ha habido un progreso sustancial en el control de la lepra, pero cuando se define la eliminación como la reducción a cero de la incidencia, resulta obvio que la lepra no está eliminada. Para conseguir la eliminación de la lepra hay que llevar a cabo intervenciones efectivas para interrumpir la transmisión del *M. leprae* y además disponer de técnicas prácticas de diagnóstico para detectar niveles de infección que pueden conllevar a la transmisión. Esto requiere una investigación exhaustiva en las especialidades de la epidemiología y microbiología.

SUMMARY

In 1991 the World Health Assembly decided to “eliminate leprosy as a public health problem” by the year 2000. Elimination was defined as reducing the global prevalence of the disease to less than 1 case per 10,000. In 2000 the World.

Health Organization (WHO) announced that elimination was reached globally.

Conventionally control of disease is defined as the reduction of disease burden to a locally acceptable level. Elimination of disease is defined as the reduction to zero of the incidence in a defined geographical area, and eradication is defined as the permanent reduction to zero of the worldwide incidence of infection caused by a specific agent. In leprosy however, WHO limited elimination to control instead of transmission, by using prevalence instead of incidence of disease.

Leprosy statistics usually report on prevalence and new case detection. Prevalence is linked to length of treatment, which has changed over time. Trends in new case detection rates only reflect trends in incidence rates when no changes occur in case detection, but in the past 25 years case detection in leprosy has been determined strongly by operational factors.

For the leprosy elimination strategy it was assumed that MDT would reduce transmission of *M. leprae*, but there is no convincing evidence for this. Data for evaluating the impact of MDT on transmission are not readily available because leprosy has a long incubation period. Also declines in case detection may have other causes, such as BCG vaccination. Mathematical modelling of the transmission and control of leprosy showed that the elimination strategy reduces transmission slowly, with a predicted annual decline in incidence ranging from 2% to 12%. Early case finding was the key factor to attain this decline. Future projections of the global leprosy burden indicated that 5 million new cases would arise between 2000 and 2020, and that in 2020 there would be 1 million people with WHO grade 2 disability.

It is concluded that substantial progress has been made to control leprosy, but when elimination of disease is defined as the reduction to zero of the incidence, leprosy is definitely not eliminated. To attain elimination of leprosy it is necessary to find effective interventions to interrupt transmission of *M. leprae* and practical diagnostic tools to detect levels of infection that can lead to transmission. This requires extensive research in the areas of epidemiology and microbiology.

INTRODUCCIÓN

La humanidad ha luchado con la lepra durante miles de años. Es causa de un grave desfiguramiento físico en muchos de los afectados y motivo de un fuerte estigma social en todo el mundo. Armauer Hansen demostró que era una enfermedad infecciosa en 1872 en Noruega, cuando identificó el agente causal *Mycobacterium leprae*. Con el descubrimiento de la dapsona, durante la década de 1940, ya se dispuso de un tratamiento efectivo para la lepra, pero los pacientes tenían que tomar esta medicación de por vida. La aparición de resistencia a la dapsona estimuló la búsqueda de nuevos fármacos frente a la lepra y se introdujeron la clofazimina y rifampicina entre 1960 y 1970. Para evitar la aparición de resistencias, el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó en 1981 una combinación de los tres medicamentos en forma de multiterapia farmacológica (MDT). La MDT se administraba durante un período limitado de tiempo (inicialmente hasta los 24 meses para los casos multibacilares), pero que se fue introduciendo muy lentamente por su coste y falta de una estrategia evidente u efectiva para controlar la enfermedad. La 44ª Asamblea Mundial de la Salud en 1991 aprobó una resolución para “eliminar la lepra como problema de salud público” para el año 2000. Se define la eliminación como la reducción de la prevalencia global de la enfermedad a menos de 1 caso por 10.000. Durante la Asamblea, la OMS recibió la orden de desarrollar una estrategia de eliminación basado en un incremento de la cobertura geográfica de la MDT y la disponibilidad del tratamiento para los pacientes. En muchos países endémicos se desarrollaron intensas “campañas de eliminación” y en el año 2000 la OMS anunció que a nivel mundial se había conseguido la eliminación, p. ej. prevalencia mundial de menos de 600.000 casos de lepra. La OMS introdujo el “Plan Estratégico para la Eliminación de la Lepra 2000-2005”. Al final del 2005 todos, menos 6 países (Brasil, República Democrática del Congo, Madagascar, Mozambique, Nepal y Tanzania) reportaron prevalencias menores de 1 por 10.000². Durante el período 2006-2010 la OMS anuncio la “Estrategia Global para la Reducción de la Carga por Lepra y Mantenimiento de las Actividades de Control” para afrontar los desafíos que permanecían para mantener servicios para los pacientes de lepra en condiciones de baja prevalencia. Se enfatiza la necesidad de proporcionar MDT y la OMS manifiesta que esta estrategia asegura los logros conseguidos por el planteamiento de eliminación y la carga por enfermedad se seguiría reduciendo durante los años venideros. Al mismo tiempo se anima a los 6 países a alcanzar la meta de eliminación. La OMS reconoce que para conseguir la meta de erradicación se necesitarán nuevas técnicas que no están desarrolladas ni disponibles en este momento².

Sin duda alguna se ha progresado considerablemente en el control de la lepra desde la introducción de la MDT. Pero, ¿cómo interpretar lo conseguido en temas de impacto sobre la transmisión del *M. leprae*? La eliminación en el control de enfermedades infecciosas supone convencionalmente la interrupción de la transmisión, pero ¿de qué evidencias se dispone para confirmar esto? En este

repasso se debaten las formas en que el impacto en el control de la lepra puede evaluarse y, en ausencia de técnicas diagnósticas, cómo se puede estimar el efecto del control sobre la transmisión y cuáles son los resultados de estos cálculos. Finalmente, revisamos brevemente los conocimientos necesarios para conseguir la eliminación de la lepra.

DEFINIR ELIMINACIÓN Y ERRADICACIÓN Y EVALUAR EL CONTROL

Los principios de eliminación y erradicación de la enfermedad han sido descritos claramente por Dowdle en el Boletín de la OMS en 1998³. El *control* de la enfermedad se define como la reducción de su incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad hasta unos niveles aceptables como resultado de unos esfuerzos determinados; se requieren medidas continuadas de intervención para mantener la reducción. *Eliminación* de la enfermedad se define como la reducción a cero de la incidencia de una enfermedad específica en un área geográfica definida como resultado de unos esfuerzos determinados; se requieren medidas continuas de intervención. De la misma manera, se define eliminación de una infección como la reducción a cero de la incidencia de infección causada por un agente específico en un área geográfica definida como el resultado de esfuerzos determinados; se requieren medidas continuas para prevenir la reaparición de la transmisión. Finalmente, *erradicación* se define como la reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por un agente específico mediante esfuerzos determinados; ya no se requieren medidas de intervención. Dowdle también emplea "extinción" cuando el agente específico infeccioso ya no existe en la naturaleza o laboratorio. Sin embargo, en la lepra la OMS limitó la eliminación al control en vez de la transmisión al utilizar el índice prevalencia en lugar de incidencia.

Para conseguir la erradicación hay tres indicadores fundamentales: 1) se dispone de una intervención efectiva para interrumpir la transmisión del agente; 2) disponibilidad de técnicas diagnósticas y prácticas con la suficiente sensibilidad y especificidad para detectar niveles de infección que puedan conllevar a la transmisión y 3) los seres humanos son fundamentales para el ciclo vital del agente, que no tiene otro reservorio vertebrado y no se multiplica en el medioambiente³.

No hay técnicas adecuadas para la detección de infecciones micobacterianas subclínicas, incluyendo *M. leprae*, que sean fiables⁴. La evaluación de los resultados del control depende de la información sobre la enfermedad y no la infección. Las estadísticas disponibles sobre la enfermedad, como expone la OMS al tratar la situación global, se expresan en términos de *prevalencia* y *detección de nuevos casos*. La prevalencia para la lepra en un momento determinado se evalúa contando todos los pacientes que reciben MDT en un momento dado y expresándolo como proporción, empleando la población como denominador (en lepra tradicionalmente 10.000). Por tanto, las cifras sobre la prevalencia van unidas proporcionalmente al período de tratamiento. Las tendencias en la prevalencia han estado muy influenciadas a través de los años por el acortamiento del período de trata-

miento. Al rebajar a la mitad el período de tratamiento para pacientes multibacilares (MB) desde 24 a 12 meses, se redujo a la mitad la prevalencia. Los pacientes paucibacilares (PB) que reciben su tratamiento de 6 meses a principios de año no son registrados, ya que solamente cuentan los que a 31 de diciembre están en tratamiento. La detección de nuevos casos no se ve afectada por la duración del tratamiento. Las tendencias en la detección de nuevos casos reflejan tendencias en la *incidencia*, si no hay cambios significativos en los esfuerzos o intentos de detección, casos que se presentan voluntariamente, u otros procedimientos diagnósticos o criterios⁵. Sin embargo, durante los últimos 25 años se ha determinado la detección de casos en muchos países por factores operativos, como el incremento de actividades de control durante el intento de eliminación hasta el año 2000 y después disminuyen este tipo de actividades. La influencia operativa se observa claramente en la India, donde la detección de nuevos casos ha disminuido un 75% desde 559.938 en el año 2000 a 139.252 en 2006^{6,7}. Al mismo tiempo la proporción de nuevos casos con discapacidad grado 2 de la OMS se incrementó un 38% entre 2004 y 2007 desde el 1.6% hasta el 2.2%^{7,8}. Este aumento sugiere menos actividad en la búsqueda de nuevos casos. También se atribuye la caída de un 24% en Brasil desde 2004 a 2005 a los cambios operativos más que a un verdadero reflejo de cambio en la tendencia⁹. Estos declives tan marcados y en períodos de tiempo tan cortos no son creíbles desde el punto de vista biológico por el largo período de incubación de la lepra y la falta de una intervención preventiva de amplia cobertura como la vacunación implementada en la década anterior antes de la disminución tan brusca de la detección de casos.

Se dispone de otros indicadores aparte de la prevalencia y detección de nuevos casos (como posible proxy para la incidencia) para intentar describir mejor el impacto del control de la lepra. Estos son: la proporción de casos MB, de mujeres, de niños y de casos con discapacidad grado 2 entre los nuevos casos detectados. Estos casos reflejan la carga de la enfermedad en términos de morbilidad (discapacidad), calidad del programa y posible transmisión (una elevada proporción de niños con lepra se considera un indicador de transmisión activa del *M. leprae*).

CONFUSIÓN EN LA ELIMINACIÓN DE LA LEPROSIS

Contrario a los principios de eliminación de la enfermedad, la OMS definió la eliminación de la lepra en términos de reducción de la prevalencia de la enfermedad a menos de 1 caso por 10.000, que es básicamente la definición del término control. La meta de la OMS era eliminar la lepra “como problema de salud pública” y no como enfermedad y no eliminar el agente causal, el *M. leprae*. “Se consideró que el término “eliminación de la lepra” era más impactante que “control de la lepra” para motivar a los gobiernos y población en general a intensificar el control de la enfermedad, es decir, “acuñando” el término para vender mejor internacionalmente la estrategia OMS¹⁰. Sin embargo, existía la expectativa que la reducción en la incidencia de la enfermedad¹¹ conllevaría en último lugar a la eliminación, en términos de una incidencia cero.

Un supuesto muy importante de la estrategia de eliminación de la OMS era que la MDT reduciría la transmisión del *M. leprae* por medio de una reducción en el número de individuos considerados contagiosos en la comunidad¹². Desafortunadamente, no existen evidencias para confirmar esta hipótesis¹³⁻¹⁶. La información para evaluar el impacto de la MDT sobre la transmisión no está disponible por diversos motivos. La lepra presenta un período largo y variable de incubación, desde los 2 a los 20 años, y las disminuciones de transmisión se hacen evidentes de forma gradual¹⁷. También hay que considerar que las disminuciones en la detección de casos pueden deberse a otras causas, como la vacunación con bacilo Calmette-Guérin (BCG) que se han implementado en muchos países y del que se conoce su efecto protector frente a la lepra¹⁸. Finalmente, como ya se ha comentado, la variabilidad en los esfuerzos e intentos de control complica la interpretación de la tendencia de los datos obtenidos.

En 1997, una revisión sistemática de las tendencias del control de la lepra fue publicado por Meima *et al*¹³. El trabajo investigó las tendencias en los nuevos casos detectados hasta 1993 en 16 áreas endémicas de lepra en el Pacífico, Asia, África y Latinoamérica. Las tendencias a disminuir en 10 áreas no se podrían atribuir a una reducción en el control de las actividades o cambios en los criterios diagnósticos. Una aceleración de la disminución de estas tendencias después de la MDT no se había producido. En otro estudio más reciente, el análisis de las tendencias en la detección de nuevos casos de lepra entre 1985 y 2000 a distintos niveles geográficos no reveló un descenso general en la detección de casos a nivel global hasta el año 2000⁵. Mientras que estos análisis de las tendencias ayudan a clasificar e interpretar las estadísticas sobre la lepra, facilitan poca información sobre la incidencia, la transmisión del *M. leprae* y la contribución del control a estas tendencias.

MODELANDO LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD

Con la falta actual de técnicas para detectar la infección con *M. leprae* se necesitan otros métodos para estimar la tendencia en la incidencia y transmisión. Se ha desarrollado un programa informático para modelar la transmisión y control de la lepra (SIMLEP), que se puede emplear para proyectar tendencias epidemiológicas a través del tiempo, facilitando información como prevalencia, incidencia e índices de detección de casos de lepra¹⁹. Con el SIMLEP, se definieron estados de salud que representan condiciones inmunológicas y fases de la infección con *M. leprae* y enfermedad, incluyendo la inmunidad natural, la infección asintomática, distribución de los tipos de lepra entre los nuevos casos, retraso entre inicio de la infección y de la quimioterapia y mecanismos de transmisión del *M. leprae*. El SIMLEP puede facilitar la comprensión de las tendencias observadas, por ejemplo, en relación a las campañas de detección precoz y la administración de MDT al explorar qué combinación de "supuestos" pueden explicar estas tendencias. Además, SIMLEP presenta el análisis del escenario en que los efectos de las estrategias de control son simulados y evaluados.

El SIMLEP se aplicó para explicar la desaparición de la lepra en Noruega entre 1856 y 1920²⁰. Se reprodujo el período de tiempo de la detección de nuevos casos en Noruega. El viraje en la detección de nuevos casos fue en la dirección de individuos de mayor edad a través del tiempo y se presumió que los individuos infectados podrían presentar un período de incubación muy largo. El declive en el número de casos no podía explicarse totalmente mediante el planteamiento noruego de segregación de pacientes y había que considerar una disminución en la transmisión por la mejoría en el nivel económico-social. La estimación de la contribución de la política de aislamiento al declive en la detección de nuevos casos depende mucho de las presunciones sobre el grado de contagiosidad durante el período de incubación y la disminución de la probabilidad de contagio por transmisión rápida a los contactos más cercanos. La conclusión final deja incierta la contribución del aislamiento sobre la interrupción de la transmisión y que esta incertidumbre también se puede aplicar a los actuales sistemas de control de la lepra basados en MDT.

El modelo SIMLEP también se aplicó a un escenario analítico que investiga el impacto de la estrategia actual para la eliminación de la lepra sobre su incidencia y evaluando las consecuencias de no mantener esta estrategia²¹. Los escenarios reflejan las hipótesis sobre transmisión, contagio y vacunación BCG. La tendencia en el índice de detección de casos para los países en que la lepra ha permanecido endémica durante 1985-1998 fue ajustado y se proyectó la incidencia hasta el año 2020. El resultado reveló que debido al bajo índice de recidivas con la MDT, se podía predecir una disminución de la incidencia más allá del año 2000. Esta disminución anual era porcentualmente algo mayor que las hipótesis favorables sobre protección y cobertura con la vacunación BCG. En total, el declive predecible anual en la incidencia varió entre el 2% y el 12%. Se concluyó que la estrategia de eliminación reduce la transmisión, pero lentamente. La detección precoz es el factor clave para el éxito en este planteamiento. Se aconseja adoptar una estrategia a largo plazo para el control de la lepra.

La Figura 1 presenta el resultado de no mantener una detección precoz más allá del 2005 sobre la incidencia de la lepra y detección de nuevos casos. Se presenta el impacto sobre la incidencia e índice de detección de nuevos casos mediante un incremento en el retraso de la detección entre 2 a 4 años y entre 2006-2009 para un planteamiento (A) o (B) con o sin vacunación BCG, respectivamente²¹.

Los estudios con diversos modelos señalan que la evaluación de cómo y cuánto influye una estrategia de control sobre la transmisión, depende de dos cuestiones sin resolver: ¿es contagioso el período de incubación, y con qué velocidad se infectan los contactos cercanos? Mientras no se puedan contestar estas dos preguntas, será difícil estimar el impacto de las estrategias de control sobre la transmisión del *M. leprae* sobre la incidencia de la enfermedad.

PREDICCIÓN DE LAS FUTURAS TENDENCIAS DE LA LEPRAS

Se han efectuado predicciones basadas en tendencias actuales y anteriores de la detección de casos dentro del marco del modelo SIMLEP sobre el futuro

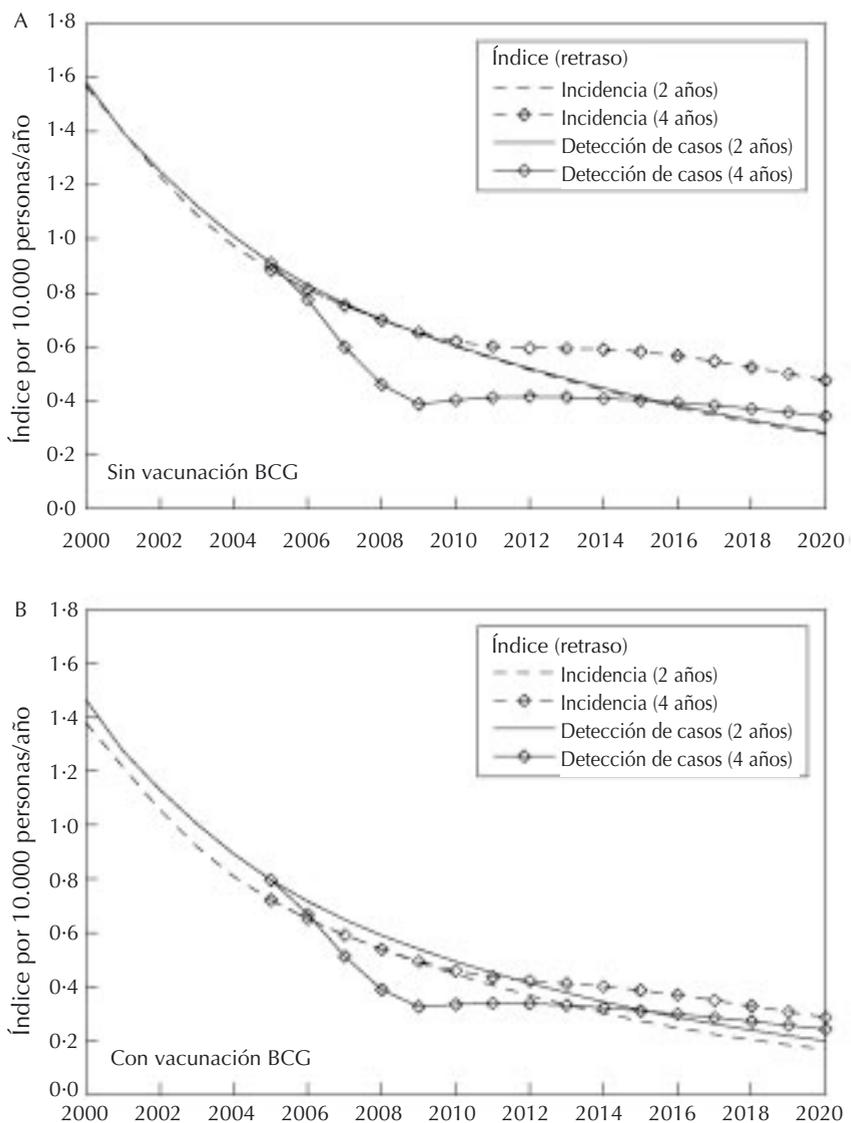


Figura 1. Impacto sobre la incidencia e índice de detección de casos al aumentar el intervalo de detección entre 2-4 años (2006 y 2009) para un escenario con (A) y sin (B) vacunación BCG en la población.

de la detección de casos en lepra y la prevalencia de las discapacidades de grado 2 OMS.

En el año 2000, se detectaron a nivel mundial 720.000 nuevos casos de lepra⁵. En un escenario con vacunación BCG, se tardarían aproximadamente 10 años en disminuir a la mitad esa incidencia. Ignorado el crecimiento de la población, la

extrapolación de este índice de reducción en la detección de casos implicaría que 360.000 casos se detectarían a nivel mundial en 2010 y 180.000 en 2020.

El número total de nuevos pacientes detectados hasta 2010 y 2020 es de 5 y 7'5 millones, respectivamente. La predicción más optimista, obtenida mediante disminuciones mayores en el retraso de detección que la tendencia base (11'8% disminución anual en la incidencia), el número total de casos detectados sería de 4 millones en el 2010 y 5 millones en el 2020²¹.

La prevalencia de los afectados con discapacidades grado 2 OMS disminuye más lentamente que la incidencia y detección de casos. Por tanto, un número considerable de personas convivirá y necesitará apoyo, formación en autocuidados y otras intervenciones para prevenir discapacidades en las próximas décadas. Se efectuó una predicción sobre la prevalencia futura de la discapacidad grado 2 OMS calculando la supervivencia de los individuos existentes y las nuevas discapacidades. Asumiendo una disminución anual en el índice de detección de nuevos casos del 12% y 6% de discapacidad grado 2 OMS entre los nuevos casos detectados, se estimó que la prevalencia de la discapacidad grado 2 OMS en 2010 y 2020 sería de 1-2 a 0'9 millones, respectivamente²².

DISCUSIÓN

Entre los años 1982 y 2002²³, se detectaron y trataron con MDT más de 13 millones de afectados por lepra. La estrategia de eliminación de la OMS ha conseguido movilizar gobiernos para intensificar las actividades de control de la lepra en sus países y un tratamiento farmacológico muy efectivo a base de antibióticos (MDT) se ha distribuido por todo el mundo. Existe un aumento en la percepción de la enfermedad y que ya se puede curar en los países endémicos, ayudando a las personas a encontrar tratamiento precozmente y que los nuevos casos presenten menos discapacidades. Sin embargo, todavía se detectan muchos casos nuevos cada año y las proyecciones futuras de la carga global que representa la lepra revelan que al menos 5 millones de nuevos casos se detectarían entre el 2000 –el año de la eliminación de la lepra– y el 2020. También en el 2020 habrá, aproximadamente, 1 millón de personas con discapacidad grado 2 OMS causada por la lepra.

Si tenemos en cuenta el declive significativo en la prevalencia y morbilidad relacionada con la enfermedad, se puede argumentar que el control de la lepra se ha conseguido en muchos países endémicos en términos de reducción de su carga hasta un nivel aceptable (p. ej. manejable) como resultado de esfuerzos determinados a este fin. Conseguir el control implica que se requieren medidas de intervención continuadas para mantener esta reducción. Hay indicadores que revelan que la incidencia de la lepra ha disminuido en muchos países, pero no queda muy claro hasta qué punto se puede atribuir al control y en particular a la MDT. Muchos países ya presentaban tendencias a la baja antes de la introducción sistemática de la MDT, y esta tendencia se puede explicar mediante factores de otro tipo, más generales, como un incremento de las condiciones socio-económi-

cas²⁰. Cuando se define la eliminación como una reducción a cero de la incidencia, es obvio que ¡la lepra todavía no está eliminada!^{24, 25}.

¿Qué se necesita para conseguir su eliminación en un futuro, si es posible? Primero, se requiere una intervención efectiva para interrumpir la transmisión del *M. leprae*. La vacunación con BCG no confiere protección total y en ausencia de vacunaciones más específicas frente al bacilo hay que desarrollar otras estrategias, como tratamiento preventivo (quimioprofilaxis) de personas infectadas sub-clínicamente y en riesgo de desarrollar lepra^{26, 27}. Todo esto requiere una mejor comprensión de la transmisión del *M. leprae*, para lo cual todavía adolecemos de técnicas diagnósticas prácticas adecuadas que detecten niveles de infección subclínica que puedan conllevar a la transmisión^{28, 29}. Además, la cuestión de la existencia y relevancia de posibles reservorios medioambientales o no-humanos tampoco está completamente determinado^{30, 31}. Aunque se están desarrollando tecnologías basadas en estudios sobre genomas, todavía no están preparadas para solucionar las incógnitas sobre la transmisión e infección con *M. leprae*. Esto quiere grandes esfuerzos sobre todo desde el punto de vista de las áreas de la epidemiología y microbiología^{32, 33}.

REFERENCIAS

1. Irgens LM. The discovery of the leprosy bacillus. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2002; 122: 708-709.
2. Anonymous. Global leprosy situation, 2006. *Wkly Epidemiol Rec*, 2006; 81: 309-316.
3. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ*, 1998; 76 Suppl 2: 22-25.
4. Martins MV, Lima MC, Duppre NC, Matos HJ, Spencer JS, Brennan PJ et al. The level of PPD-specific IFN γ -producing CD4⁺ T cells in the blood predicts the in vivo response to PPD. *Tuberculosis (Edinb)*, 2007; 87: 202-211.
5. Meima A, Richardus JH, Habbema JD. Trends in leprosy case detection worldwide since 1985. *Lepr Rev*, 2004; 75: 19-33.
6. Anonymous. Leprosy. Global situation. *Wkly Epidemiol Rec*, 2002; 77: 1-8.
7. Anonymous. Global leprosy situation, 2007. *Wkly Epidemiol Rec*, 2007; 82: 225-232.
8. Global leprosy situation, 2005. *Wkly Epidemiol Rec*, 2005; 80: 289-295.
9. Penna ML, Penna GO. Trend of case detection and leprosy elimination in Brazil. *Trop Med Int Health*, 2007; 12: 647-650.
10. Ogden J, Walt G, Lush L. The politics of 'branding' in policy transfer: the case of DOTS for tuberculosis control. *Soc Sci Med*, 2003; 57: 179-188.
11. Anonymous. Progress towards the elimination of leprosy as a public health problem. *Wkly Epidemiol Rec*, 1993; 68: 181-186.
12. Anonymous. Leprosy. *Wkly Epidemiol Rec*, 2001; 76: 173-179.
13. Meima A, Gupte MD, van Oortmarsen GJ, Habbema JD. Trends in leprosy case detection rates. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1997; 65: 305-319.
14. Fine PE, Warndorff DK. Leprosy by the year 2000 – what is being eliminated? *Lepr Rev*, 1997; 68: 201-202.

15. Smith WC. We need to know what is happening to the incidence of leprosy. *Lepr Rev*, 1997; 68: 195-200.
16. Anonymous. Report of the International Leprosy Association Technical Forum. 25-28 February 2002. Paris, France. *Lepr Rev*, 2002; 73 Suppl: S3-61.
17. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev*, 1982; 4: 161-188.
18. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2006; 6: 162-170.
19. Meima A, Gupte MD, van Oortmarsen GJ, Habbema JD. SIMLEP: a simulation model for leprosy transmission and control. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 1999; 67: 215-236.
20. Meima A, Irgens LM, van Oortmarsen GJ, Richardus JH, Habbema JD. Disappearance of leprosy from Norway: an exploration of critical factors using an epidemiological modelling approach. *Int J Epidemiol*, 2002; 31: 991-1000.
21. Meima A, Smith WC, van Oortmarsen GJ, Richardus JH, Habbema JD. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. *Bull World Health Organ*, 2004; 82: 373-380.
22. Meima A, Van Veen NH, Richardus JH. Future prevalence of WHO grade 2 impairment in relation to incidence trends in leprosy: an exploration. *Trop Med Int Health* (in press).
23. Anonymous, Leprosy Elimination Project: status report 2002-2003. World Health Organisation, Geneva 2004.
24. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*, 2005; 83: 230-235.
25. Fine PE. Leprosy: what is being "eliminated"? *Bull World Health Organ*, 2007; 85: 2.
26. Smith CM, Smith WC. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. MILEP2 Study Group. *Mucosal Immunology of Leprosy. J Infect*, 2000; 41: 137-142.
27. Moet FJ, Oskam L, Faber R, Pahan D, Richardus JH. A study on transmission and a trial of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lepr Rev*, 2004; 75: 376-388.
28. Araoz R, Honore N, Banu S, Demangel C, Cissoko Y, Arama C et al. Towards an immunodiagnostic test for leprosy. *Microbes Infect*, 2006; 8: 2270-2276.
29. Geluk A, Ottenhoff TH. HLA and leprosy in the pre and postgenomic eras. *Hum Immunol*, 2006; 67: 439-445.
30. Chakrabarty AN, Dastidar SG. Is soil an alternative source of leprosy infection? *Acta Leprol*, 2001; 12: 79-84.
31. Truman R. Leprosy in wild armadillos. *Lepr Rev*, 2005; 76: 198-208.
32. Scollard DM. Leprosy research declines, but most of the basic questions remain unanswered. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, 2005; 73: 25-27.
33. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*, 2006; 19: 338-381.

LA TALIDOMIDA EN EL CONTROL DEL ERITEMA NODOSUM LEPROSUM

Steven L. Walter*, Michael F. R. Waters* y Diana N. J. Lockwood*

RESUMEN

El eritema nodosum leprosum (ENL, reacción tipo 2) es una complicación de la lepra lepromatosa borderline que puede afectar a muchos sistemas orgánicos causando alteraciones irreversibles. Normalmente, las reacciones se presentan durante los 2 años después de iniciar el tratamiento y frecuentemente, evoluciona de forma crónica o recurrente, a veces durante años. Con la actual MDT de la OMS experimentan ENL un 30% de pacientes lepromatosos (LL).

Se revisa el control farmacológico del ENL en base a la información procedente de ensayos clínicos controlados y otros trabajos. El tratamiento del ENL es complicado por las elevadas dosis de esteroides que se necesitan durante largos períodos y que no siempre controlan la inflamación. La paradoja del ENL es que siendo un episodio que pone en riesgo la vida del paciente requiere un control con inmunosupresores que, a su vez, suponen otro riesgo grave para el afectado. El tratamiento con talidomida es una alternativa a los esteroides, proporciona un mejor control a largo plazo y evita los efectos secundarios de los tratamientos prolongados con esteroides.

Ensayos clínicos controlados han demostrado que la talidomida controla rápidamente el ENL y su efecto es superior a la aspirina y a la pentoxifilina. Pero la talidomida es teratogénica si se administra durante los primeros meses del embarazo y no está disponible en muchos países endémicos.

En este trabajo se revisa el papel de la talidomida en el tratamiento del ENL, sus complicaciones y posibles estrategias a emplear para reducir el riesgo. Estos incluyen la correcta selección de los pacientes, supervisión y disponibilidad de anticonceptivos.

Se necesitan más estudios para entender mejor esta complicación grave y debilitante de la lepra. Los puntos principales a investigar son:

- i. El desarrollo de instrumentos validados para evaluar la gravedad y/o actividad de la ENL.

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

Correspondencia a: Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London WC1E 7HT, UK (e-mail: drstewalker@hotmail.com).

Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2007; 78(3):197-215.

- ii. Una valoración detallada de los efectos neurotóxicos de la talidomida cuando se administra para el ENL.
- iii. Un ensayo clínico válido que compare talidomida con prednisolona.
- iv. El desarrollo de una alternativa segura y efectiva tanto para esteroides como talidomida.

SUMMARY

Erythema nodosum leprosum (ENL, Type 2 reactions) complicates lepromatous and borderline lepromatous leprosy and can affect many organ systems, often with irreversible damage. The reactions commonly occur in the 2 years after starting treatment and often run a recurrent or chronic course, sometimes for many years. Even with WHO multi-drug therapy about 30% of LL patients experience ENL.

We review drug management of ENL focussing on data from controlled trials and other studies. The treatment of ENL is difficult because high doses of steroids may be required for prolonged periods and do not always control the inflammation. The paradox of ENL is that it can be a life-threatening disorder and requires control with immunosuppression which may itself pose life-threatening risks for patients. Treatment with thalidomide provides an effective alternative to steroid therapy, gives better long-term control and avoids the adverse effects of prolonged steroid therapy.

Controlled clinical trials have demonstrated that thalidomide rapidly controls ENL and is superior to aspirin and pentoxifylline. However, thalidomide is teratogenic when taken in early pregnancy and is unavailable in many leprosy endemic countries. We discuss the role of thalidomide in treating ENL, the complications encountered and risk reduction strategies that can be used. These include good patient selection and counselling, close supervision and adequate access to appropriate contraception.

Further research is needed to improve the understanding and treatment of this severe and debilitating complication of leprosy. Topics for research include:

- i. The development of validated tools to measure the severity and/or activity of ENL.
- ii. A detailed assessment of the neurotoxic effects of thalidomide when used to treat ENL.
- iii. A well designed trial comparing thalidomide with prednisolone.
- iv. The development of a safe and effective alternative to both steroids and thalidomide.

BÚSQUEDA

Los artículos para esta revisión se identificaron mediante búsquedas continuas en PubMed con distintas combinaciones de los términos: "leprosy", "erythema nodosum leprosum", "type 2 reactions", "steroids", "corticosteroids", "lepra", "Hansen*".

También se hicieron búsquedas en LILACS utilizando los términos “eritema nodoso hanseniano” y “erythema nodosum leprosum”.

También se emplearon las referencias obtenidas de los artículos buscados. Se completaron las búsquedas a finales de julio de 2007.

ERITEMA NODOSUM LEPROSUM Y SUS COMPLICACIONES

El ENL es un estado reaccional inmunológico que frecuentemente complica la lepra lepromatosa (LL) y menos frecuentemente la lepromatosa borderline (BL). Se caracteriza por la presencia de nódulos cutáneos pero a menudo también se presentan complicaciones orgánicas y alteraciones sistémicas¹. Se denomina ENL independientemente del sitio o zona afectada. Jopling propuso el término reacción tipo 2 para distinguirla de la reacción tipo 1 (reversal)². La lesión cutánea se presenta en agrupaciones de nódulos o pápulas eritematosas, dolorosas e hipersensibles. Se desarrolla en pocas horas, permanece varios días y remite lentamente dejando frecuentemente la piel con pigmentación oscura¹. Las lesiones también pueden ser de tipo pustular o en forma vesicular^{3,4}. Durante los episodios más graves se originan lesiones más profundas que causan paniculitis. En la lepra BL, las pápulas ENL se pueden desarrollar en puntos de lesiones BL ya existentes. Las lesiones cutáneas se acompañan frecuentemente de fiebre y malestar; en los episodios graves puede haber hipotensión y taquicardia que puede confundirse con un shock séptico y las reacciones tipo 2 graves suponen una amenaza para la vida. El ENL también produce iridociclitis, neuritis, artritis, dactilitis, linfadenitis, orquitis y nefritis¹. Los nervios están hipersensibles y engrosados, pero la neuritis no es tan alarmante como la asociada a la reacción tipo 1. Sin embargo, puede haber pérdida de función neural de forma rápida¹.

Las Directrices Operativas de la Estrategia para Reducir la Carga de la Lepra publicadas por la OMS en 2006 describen el ENL como un síndrome de “problemas médicos complejos que requieren un cuidadoso control por médicos experimentados”⁵.

No se dispone de ensayos apropiados sobre las características clínicas de la ENL ni tampoco adecuada información sobre la frecuencia de algunas características particulares, duración o gravedad del ENL. En un estudio retrospectivo en India Pocaterra *et al.* descubrieron que el tiempo promedio de presentación del ENL era 3.7 meses, después de iniciar la multiterapia (MDT)⁶. Sin embargo, muchos pueden presentar ENL como primer síntoma. El ENL puede continuar durante años y tenemos pacientes en el Hospital para Enfermedades Tropicales de Londres que han continuado con ENL durante 7 años o más. El ENL también se puede presentar después de completar la MDT.

Se identificaron en un cohorte de 82 pacientes de la India tres patrones de ENL: episodios agudos únicos, episodios agudos recurrentes y ENL crónico⁶. Los episodios agudos únicos se definen como un episodio único que responde al tratamiento con esteroides y comprende sólo el 6% de los episodios, ENL agudo múltiple con episodios recurrentes y períodos sin tratamiento y crónico cuando los pacientes requieren tratamiento con esteroides más de 6 meses. Los tipos agu-

dos múltiples y crónicos corresponden al 32% y 62% de los casos respectivamente. Murata admitió que la condición “puede ser aguda, subaguda o crónica” en la descripción de 1912 cuando se propuso por primera vez el término ENL⁷.

El ENL es una condición debilitante y afecta negativamente la moral, incluso de los más optimistas.

Las lesiones cutáneas recurrentes pueden terminar en la formación de cicatrices y la inflamación del tejido subcutáneo también puede causar cicatrización que reduce la movilidad de las articulaciones¹. La iridociclitis crónica puede conllevar formación de sinequias, glaucoma y ceguera⁸. La neuritis asociada a ENL puede tener como resultado una afectación neural irreversible. La orquitis origina una atrofia testicular que si es bilateral puede resultar en hipogonadismo y esterilidad. Los varones con lepra presentan mayor riesgo de osteoporosis y esto se asocia con hipogonadismo⁹. La asociación de osteoporosis con ENL y terapia de corticoesteroides no ha sido evaluada. Si no se controla adecuadamente la reacción puede presentar amiloidosis.

No se dispone de ninguna escala validada para evaluar la gravedad de la ENL. Sin embargo, distintos investigadores han definido la forma leve como la presencia de menos de 10 lesiones cutáneas sin síntomas sistémicos. La enfermedad de tipo moderado se define del mismo modo como la presencia de múltiples lesiones cutáneas y la grave cuando las lesiones son pústulas o ulcerativas y/o hay compromiso orgánico¹⁰.

En el estudio llevado a cabo en la India, el paciente representativo con ENL era un varón de 34.7 años con ENL crónico durante un período de 2 años⁶. Estos pacientes son probablemente los que sostienen mediante su trabajo a sus familias, de manera que la ENL también tiene consecuencias económicas y sociales graves que todavía no han sido muy documentadas.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

De la información publicada y disponible se deduce que los pacientes LL y BL todavía presentan elevados índices de ENL, aunque estén en tratamiento MDT OMS. Los datos más aceptados son los que informan de los subgrupos BL y LL de la categoría MB, ya que estos pacientes son los que están en riesgo de desarrollar ENL. Hay una gran variedad geográfica de prevalencia de ENL con elevados índices en Asia y Brasil y, probablemente, niveles inferiores en África, aunque se dispone de poca información de este continente. Un estudio clínico de carácter retrospectivo en pacientes de la India de 1990-2000 detectó un índice de casi el 50% en los de tipo LL y del 9% en los casos BL⁶ y otro estudio hospitalario retrospectivo en Nepal con 649 casos de lepra BL-LL comprendidos entre 1989 y 1997 informaron de un índice ENL del 33% en casos LL y del 11% en casos BL¹¹. Un trabajo en Brasil sobre episodios reaccionales durante un período de 24 meses de MDT MB encontró que el 31% de los individuos experimentaron ENL¹². Otros dos estudios prospectivos de Tailandia hallaron índices del 37% y 12%^{13, 14}. Los índices de ENL son menores cuando provienen de estudios de campo de pacientes MB como en el estudio AM-

FES de Etiopía que detectó un 5.3%¹⁵. Los índices también son menores cuando se diagnostica precozmente al paciente y cuando solamente son evaluados durante un año de MDT. Tanto el estudio de Nepal como el de la India hallaron que el tipo LL y un IB mayor de 4 en el momento del diagnóstico son factores de riesgo para ENL. En este último trabajo, los pacientes LL eran entre 8.4 veces más probables a presentar ENL que los BL. Los individuos con lepra BL con un IB de 4 o mayor tienen 5.2 veces más probabilidad de padecer ENL que los BL con un IB menor de 4.

PATOFISIOLOGÍA

La patología más importante que causa ENL es la formación de antígenos-anticuerpos y su deposición en los tejidos. Como resultado de esto, se activa el complemento y aparece inflamación local con migración de neutrófilos polimorfos a las lesiones. La inmunofluorescencia directa ha demostrado la existencia de depósitos granulares de inmunoglobulina y complemento en la dermis de la mayoría de las lesiones por ENL, pero no en los de tipo LL no-complicados¹⁶. Otros grupos han demostrado la presencia de inmunocomplejos en las lesiones cutáneas ENL^{17, 18}.

También se puede presentar edema y necrosis fibrinoide de los vasos. Las lesiones ENL revelan un infiltrado perivascular intenso de neutrófilos por la dermis e hipodermis¹⁹.

Hay activación linfocítica T y macrofágica junto a expresión de mRNA para el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina (IL)-12 cutánea²⁰. En el suero de algunos afectados se han detectado elevadas cantidades de TNF^{21, 22}. En un estudio en Brasil, el TNF no estaba elevado en todos los pacientes y la mejoría clínica no se asociaba a los niveles TNF. Los niveles de TNF en individuos de Nepal afectados por ENL moderado eran bajos²³. En estudios *in vitro*, se reveló que las células sanguíneas mononucleares de los individuos con ENL segregan cantidades elevadas de TNF al ser estimulados con antígeno *M. leprae* o el mismo bacilo, comparado con individuos con otros tipos de lepra^{24, 25}. No se dispone de un test diagnóstico que confirme ENL.

CONTROL DEL ENL

Los individuos deben continuar con su tratamiento MDT MB y los que se presentan con ENL deben iniciar la MDT junto a tratamiento ENL específico. Para las formas menos severas se puede administrar analgésicos y antipiréticos.

El ENL se puede iniciar por infecciones de tipo recurrentes o estrés psicológico. Hay que pensar en un diagnóstico diferencial en individuos en los que el ENL es de tipo recidivante o no responde a tratamiento.

Corticosteroides

La administración de hormona adrenocorticotrófica para el control de los ENL ya fue utilizada en 1951 por Roche *et al.*²⁶ y los corticosteroides siguen

siendo el tratamiento de elección para el ENL, pero algunas veces durante mucho tiempo y a dosis elevadas⁶. El tratamiento de las reacciones más severas se trata con prednisolona 60 mg diarios y la terapia esteroide pulsada administrada en los episodios recurrentes ha sido utilizada en dos pequeños estudios^{27, 28}. El estudio de la India con Pocaterra *et al.* revela lo deficiente que es el control de los corticosteroides en pacientes con ENL crónico (Figura 1) con individuos necesitados de dosis elevadas de esteroides y dosis mensuales medias de prednisolona de 421 mg.

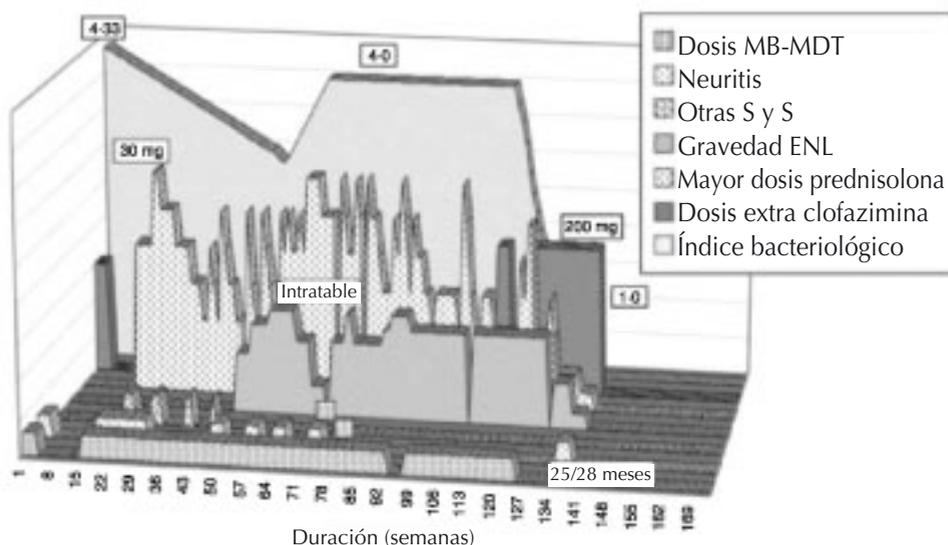


Figura 1. Indicadores clínicos en un caso crónico de ENL.

Reproducido de Pocaterra L, Jain S, Reddy R *et al.* Evolución clínica de eritema nodosum leprosum: un estudio de cohortes de 11 años de evolución en Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 May; 74(5):868-79. MB-MDT = Multiterapia para la enfermedad multibacilar, S&S = Síntomas y signos, BI = Índice bacteriológico.

Los individuos con años de ENL recurrente están en riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a la terapia corticosteroide prolongada y pueden requerir tratamientos alternativos. Sugumaran en un estudio con 249 pacientes de ENL describió los efectos adversos de la terapia con esteroides. El trabajo no incluía controles, pero se detectaron porcentajes más elevados de cataratas, diabetes y tuberculosis en el grupo ENL comparado con el grupo de pacientes que recibieron esteroides para las reacciones de tipo 1²⁹. También se informó de un caso fatal de *Strongyloides stercoralis* posterior al tratamiento esteroide para ENL³⁰.

No se dispone de información de estudios controlados referentes al tratamiento de neuritis o iridociclitis asociada a ENL.

El Boletín Técnico ILEP para el control de ENL recomienda tratar las ENL graves con corticosteroides a la dosis inicial de 30-60 mg. diarios y reducir cada semana 5-10 mg. Destaca que quizás haya que mantener una dosis de 5-10 mg durante varias semanas para prevenir recidivas por ENL¹⁰.

El Comité de Expertos de la OMS en lepra revisó en 1998 el control de las reacciones de tipo 1 (reversión) y ENL³¹ aconsejando que el "ENL grave se podía tratar con prednisolona, y también las de reversión" (12 semanas de tratamiento prednisolona). Esta recomendación no tiene en cuenta el carácter recurrente del ENL y no está apoyada en ningún tipo de datos. Estamos de acuerdo con la última manifestación de la Estrategia Global OMS en que los pacientes con ENL deben ser controlados por personal con experiencia. Sin embargo, el documento adolece de directrices específicas y afirma que "tratamientos cortos con esteroides son frecuentemente empleados, pero que hay otros medicamentos que también son útiles"⁵. Para los afectados por ENL clínicamente significativa un tratamiento corto con esteroides pocas veces proporciona un control adecuado del ENL.

Clofazimina

El tratamiento con clofazimina mejora el ENL ya que es un anti-inflamatorio moderado³². Sin embargo, la clofazimina no controla el ENL severo y necesita entre 4-6 semanas para ejercer su efecto. La dosis diaria de 50 mg en MDT MB probablemente protege a individuos en riesgo de ENL. Aunque no ha sido formalmente comprobado, un estudio multi-céntrico reveló que las pautas que contienen clofazimina a 100 mg 3 veces por semana durante 5 años se asocian a un menor índice de ENL³³. La protección de la clofazimina frente a la ENL se pierde al año, cuando ya no se administra MDT MB. Este efecto beneficioso será todavía menor si se introducen las pautas MDT uniformes.

La dosis de clofazimina se puede incrementar a 300 mg diarios en los afectados de ENL, pero puede empeorar la pigmentación e incrementar el riesgo de enteropatía por cristales de clofazimina^{34, 35}. El Comité de Expertos de la OMS recomienda mantener esta dosis (300 mg diarios) durante más de un año³¹.

Talidomida

La talidomida se sintetizó en 1954 y se comercializó en Europa, Australia y Canadá como sedante y antiemético. En Estados Unidos no fue aprobado su uso por la Administración de Medicamentos y Alimentación (FDA) debido a ciertas dudas sobre su seguridad y neurotoxicidad.

Los casos de anomalías en las extremidades y congénitos de otro tipo hizo que se ordenara su retirada de Europa en 1961. Alrededor de 10.000 niños presentaron anomalía por exposición intrauterina a la talidomida.

La talidomida es un análogo racémico del ácido glutámico formado por dos enantiómeros R- y S-talidomida (estereoisómeros, que son imágenes especulares uno del otro) que se intercambian en condiciones fisiológicas. Los enantiómeros

presentan distintas propiedades; una es un supresor más potente de la liberación TNF por mononúcleos estimulados de sangre periférica, mientras que el otro es más de tipo sedante³⁶. La talidomida se hidroliza a pH 7 en solución acuosa y esta degradación conlleva a la formación de más de 20 productos responsables de esta actividad. No se conocen exactamente los mecanismos de actuación de estos productos pero TNF, interferon- γ , interleucinas 10 y 12, cicloxigenasa 2 y posiblemente el factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B) de tipo inflamatorio están afectados³⁷. La talidomida también tiene efectos sobre la angiogénesis, función inmunológica e inflamación. Estudios *in vitro* han demostrado que el *M. leprae* induce la activación de NF- κ B en una línea celular de Schwann y como resultado la represión de la transcripción mediada por TNF es inhibida por talidomida³⁸.

En 1965 Sheskin publicó su efectividad en el control del ENL³⁹. La talidomida se empleó para tratar condiciones dermatológicas como lupus eritematoso, prurigo nodular, ulceración aftosa y síndrome de Beçhet cuando resultan refractarios a otros tratamientos⁴⁰. La talidomida es efectiva para el tratamiento de los mielomas⁴¹.

Talidomida y ENL

La efectividad de la talidomida en el ENL es sobre todo por su acción sobre el TNF, pero puede haber otros mecanismos que contribuyan al efecto anti-inflamatorio.

Se trataron ocho pacientes brasileños que presentaban ENL con síntomas sistémicos y niveles séricos elevados de TNF y al tratarlos con talidomida se redujeron los niveles de TNF. Las recaídas con ENL al cesar la administración de talidomida se asocian con la elevación sérica de TNF⁴².

El tratamiento con talidomida en el estudio sobre ENL moderado de Nepal, aunque se asociaba a mejoría clínica, dio como resultado inesperado un incremento de los niveles plasmáticos TNF e incremento de la expresión de IL-2 por células CD4+ y CD8+, al séptimo día²³. En este grupo, los niveles TNF eran menores que en el grupo de pacientes control y se cree que los niveles TNF están elevados en los individuos con ENL grave y manifestaciones sistémicas. El tratamiento con talidomida se asocia a una reducción plasmática del receptor IL-2 soluble, marcador de inflamación, pero no está muy claro el mecanismo de acción.

En dos pacientes tratados con talidomida para ENL, la remisión se asoció a una reducción en el número de linfocitos CD4+ circulantes⁴³.

Se ha detectado incremento de TNF asociado a la talidomida en otras enfermedades como las úlceras aftosas por HIV⁴⁴. Se asociaba la administración de talidomida con una buena respuesta clínica. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorio con controles para evaluación de la eficacia de la talidomida en la necrólisis epidérmica tóxica grave (una condición mediada por la TNF) se tuvo que suspender por un incremento de la mortalidad en el grupo con talidomida asociado a un incremento plasmático de TNF⁴⁵.

La tabla 1 presenta los ensayos prospectivos controlados de talidomida en ENL. Sólo se han completado dos estudios desde la introducción de la MDT^{46, 47}.

Un estudio aleatorio a doble ciego de 22 pacientes por Villahermosa *et al.*⁴⁷ comparó 100 mg diarios de talidomida con 300 mg diarios durante 1 semana. El grupo de menor dosis después recibió 50 mg diarios durante 2 semanas seguido de placebo durante 4 meses. El grupo que inicialmente recibió 300 mg de talidomida fue reducido paulatinamente a cero durante 6 semanas. No había diferencia significativa en la respuesta de los dos grupos al final de la primera semana de tratamiento con talidomida. El grupo con menor dosis, sin embargo, experimentó un aumento de lesiones cutáneas estadísticamente significativo durante un período de tratamiento de 7 semanas. Las evaluaciones globales de la gravedad de los síntomas mejoraron con talidomida. Los tres individuos que fracasaron con el tratamiento estaban en el grupo de mayor dosis.

Sales *et al.* inscribieron a 44 pacientes brasileños con ENL en un estudio aleatorio a doble ciego con controles y compararon pentoxifilina y talidomida⁴⁶. Se excluyeron los afectados de neuritis y el seguimiento fue sólo de 30 días. La talidomida era más efectiva que la pentoxifilina pero no se puede asegurar el mismo tipo de gravedad del ENL para ambos grupos.

El ensayo abierto de Iyer y Ramu⁴⁸ administró 300 mg diarios de talidomida en 36 controles durante 8 semanas y después los mantuvo en 50 mg diarios hasta 1 año, mientras evaluaba el efecto de 300 mg de clofazimina en ENL. El inicio de los efectos era más rápido con talidomida, pero no se mantiene el efecto como con la clofazimina posiblemente por la relativamente baja dosis de talidomida empleada en la fase de mantenimiento.

Iyer *et al.* publicaron un ensayo a doble ciego comparando 400 mg diarios de talidomida con aspirina en 92 pacientes tratados durante 7 días⁴⁹. La talidomida redujo más rápidamente la fiebre y el número de lesiones cutáneas. El efecto sobre los nervios y el compromiso ocular eran “menos pronunciados”, pero todavía eran superiores a la aspirina.

Otro estudio a doble ciego en 10 pacientes de Malasia en tratamiento con corticosteroides demostró que 300 mg diarios de talidomida eran superiores al placebo en reducir las cantidades requeridas de esteroides⁵⁰. También examinó el mismo centro el efecto de los 300 mg diarios de talidomida en individuos con ENL moderado-grave, p. ej. los que no necesitan corticosteroides de manera continua. La gravedad del ENL fue menor en los tratados con talidomida que en los que recibieron placebo⁵¹.

El estudio a doble ciego de Sheskin y Convit en 59 venezolanos, de los que una cuarta parte eran mujeres, demostró que 400 mg diarios de talidomida se asociaban con una mejoría estadísticamente significativa al comparar con placebo⁵². Un estudio previo a simple ciego por Sheskin⁵³ empleó 400 mg diarios de talidomida seguida de placebo. La talidomida resultó más efectiva que el placebo en los 13 pacientes estudiados.

En estos estudios se determinó el efecto de la talidomida sobre parámetros de laboratorio y clínicos de tipo no cutáneo en distinto grado. Tres ensayos revelan una mejoría de la neuritis, pero sin especificar cómo los métodos de evaluación^{47, 48, 52}.

Tabla 1. Estudios prospectivos utilizando talidomida en reacciones de tipo 2

Autor, año, país	Tipo de estudio	Criterios de admisión	N.º total admitidos (N.º de mujeres)	Intervención	Resultados	Efectos no dermatológicos atribuidos a talidomida durante el estudio	Conclusión
Sales ⁴⁶ 2007 Brasil	Aleatorio, controles y doble ciego	ENL sin neuritis	44 (6)	300 mg/día talidomida o 1.2 g/día pentoxifilina	Mejoría total o parcial	Sí	Talidomida superior a pentoxifilina
Villahermosa ⁴⁷ 2005 Filipinas	Aleatorio, controles y doble ciego	ENL confirmado. Biopsia ≥ 10 lesiones	22 (0)	100 mg/día talidomida o 300 mg/día 1 semana y disminuir gradualmente hasta 0	% cambio con la edad en el nº de lesiones	Sí	Sin diferencias en inicio mejoría. Ésta se sostiene en el grupo que recibe mayor dosis
Iyer ⁴⁸ 1976 India	Aleatorio controles	"Episodios reactivos" recurrentes de pacientes LL	72 (0)	300 mg clofazimina o 300 mg/8 semanas talidomida	Tiempo para controlar las reacciones	No	Mejoría más sostenida en el grupo tratado con clofazimina
Iyer ⁴⁹ 1971 India, Mali, Somalia, España	Doble ciego	ENL, neuritis o deterioro función neural	92 (no consta)	400 mg talidomida o 1.600 mg aspirina diaria	Mejoría de signos clínicos	Sí	Talidomida superior en el control de lesiones cutáneas, fiebre, nervios, ojos y testículos, nódulos linfáticos, hígado y bazo

Tabla 1. Estudios prospectivos utilizando talidomida en reacciones de tipo 2 (Continuación)

Autor, año, país	Tipo de estudio	Criterios de admisión	N.º total admitidos (N.º de mujeres)	Intervención	Resultados	Efectos no dermatológicos atribuidos a talidomida durante el estudio	Conclusión
Waters ³⁰ 1971 Malasia	Doble ciego, controles placebo	Dependiente de esteroides y ENL confirmado por biopsia	10 (0)	300 mg/día talidomida o placebo	Requiere esteroides	No	Necesidad de esteroides disminuye durante tratamiento con talidomida
Pearson ⁵¹ 1969 Malasia	Doble ciego, controles placebo	ENL	12 (1)	300 mg/día talidomida o placebo	Requiere terapias, clínica y laboratorio	Sí	Gravedad de ENL menor durante tratamiento talidomida
Sheskin ⁵² 1969 Venezuela	Doble ciego, controlado placebo	Lepra lepromatosa con manifestaciones de leprorreacción	52 (15)	400 mg/día talidomida o placebo	Mejoría	Sí	Diferencia con talidomida estadísticamente significativa al comparar con placebo
Sheskin ⁵³ 1965 Israel	Placebo	Leprorreacciones de pacientes LL	13 (3)	Distintas dosis de talidomida	Mejoría en 48 horas	No	Talidomida se asocia a mejoría clínica y placebo no

Ha habido muchos estudios abiertos sin controles que informaron sobre la efectividad de la talidomida en el control de la ENL. Los estudios de ambos tipos, con controles o no, frecuentemente informan sobre la rapidez en el inicio del efecto de la talidomida en controlar los síntomas.

El empleo de la talidomida en USA se aprobó en 1998 por la FDA para “el tratamiento agudo de las manifestaciones cutáneas desde moderadas a severas del eritema nodosum leprosum (ENL) y como mantenimiento para la prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas de las reacciones de ENL”⁵⁴. La talidomida se puede prescribir mediante la identificación del paciente en el Reino Unido, aunque la Agencia Europea del Medicamento denegó su licencia para ENL. El Comité Australiano para la Evaluación de Medicamentos aprobó el uso de la talidomida para el mieloma y “las manifestaciones cutáneas del eritema nodosum leprosum desde moderado a grave.” El medicamento se produce y está disponible en India y Brasil⁵⁵. En Brasil está prohibida su venta en las farmacias y se restringe la cantidad que se dispensa. El médico y el paciente deben firmar un documento de información y consentimiento⁵⁶.

El Comité de Expertos de la OMS advierte de que sólo debe ser administrada a varones o mujeres post-menopáusicas dependientes de corticosteroides³¹. El Boletín Técnico de ILEP reconoce la efectividad de la talidomida y afirma que “presenta menos efectos adversos que los corticoides”. Sin embargo, también afirma que “a las mujeres en edad fértil nunca hay que administrarles talidomida”.

La talidomida constituye una buena elección en hombres y mujeres post-menopáusicas con ENL de difícil control. A las mujeres en edad fértil no hay que negarles un tratamiento efectivo y que incluso puede salvar sus vidas siempre que ellas y su médico entiendan los riesgos asociados con su administración.

Los médicos deben evaluar detalladamente los riesgos y beneficios asociados a su administración. El paciente y su cónyuge deben ser informados sobre el medicamento y sus efectos adversos.

La somnolencia es un problema para muchas de las personas que toman talidomida. Tomar el medicamento por la tarde puede reducir el impacto de la somnolencia sobre las actividades diarias o incluso dividir la dosis puede ayudar a algunos individuos.

La neuropatía es uno de los efectos adversos que limita su uso. Hay que avisar a los pacientes y estos deben informar sobre síntomas nuevos o existentes que hayan empeorado desde su administración. Esto es difícil porque algunos individuos con ENL ya presentan deterioro neural, pero no se debe asumir que el deterioro de la función neural es por ENL.

Hay que dejarles tomar su tiempo para decidirse. Esto puede requerir más de una visita con su médico, para poder hacer hincapié en las preguntas y dudas más importantes. Es fundamental enfatizar al paciente que no debe compartir sus tabletas con nadie más.

El consentimiento informado que se obtiene cuando un paciente inicia el tratamiento debe constituir la base de un acuerdo.

Hay que excluir la posibilidad de embarazo en las mujeres fértiles. Se les debe aconsejar usar dos formas de contracepción. Hay que revisar mensualmente cada paciente y realizar pruebas de embarazo a las mujeres durante la consulta. Durante la primera fase del tratamiento quizás necesite mayor cantidad de visitas médicas.

La FDA al probar el uso de la talidomida, también introdujo el Sistema para la Educación y Seguridad en la Prescripción de la Talidomida (S.T.E.P.S.). Es un registro obligatorio que incluye a los pacientes autorizados, médicos prescriptores y farmacias. El médico debe contactar el programa S.T.E.P.S. y contestar a las preguntas referentes a la prescripción de la talidomida, incluyendo la dosis. También el paciente debe contactar el programa y contestar a una serie de preguntas sobre la seguridad del medicamento. Una vez cumplido este requisito por ambas partes se autoriza la prescripción. Finalmente, una farmacia oficial contacta con el programa para comprobar que la prescripción de talidomida ha sido autorizada y se puede dispensar. El procedimiento es similar en Europa y Australia.

El programa S.T.E.P.S. funciona bien en USA. A finales del 2004 se habían registrado en el programa 6.000 pacientes femeninas con riesgo de embarazo. Se les administró talidomida para mieloma, otros tipos de neoplasias, enfermedades reumatológicas y dermatológicas. Sólo un 0.2% la tomaban relacionado con el control de ENL. Se presentaron tres embarazos, dos de los cuáles se identificaron como resultado del programa antes de prescribir talidomida. El tercer caso, una mujer de 44 años con mieloma, presentó un test de embarazo negativo el octavo día de su ciclo menstrual, antes de empezar con talidomida y tuvo dos pruebas negativas durante el primer mes de tratamiento. El día 35 presentó un test positivo y cesó el tratamiento con talidomida. El resultado se confirmó el día siguiente y una semana después. Cuatro semanas después del primer positivo presentó un aborto espontáneo⁵⁷.

Los programas para prevención de embarazos requieren una adecuada infraestructura sanitaria, tiempo y financiación. Todo esto muchas veces no está disponible en países endémicos de lepra.

Sólo se debe prescribir talidomida para un mes para así asegurar que las evaluaciones y pruebas de embarazo regulares son negativas antes de dispensar más medicación.

En los ENL severos se aconseja iniciar el tratamiento con 400 mg diarios de talidomida para controlar los síntomas principales. Hay que bajar a 300 mg diarios lo antes posible, normalmente en una semana. Después se sigue disminuyendo la posología a razón de 100 mg mensuales. Durante este período el paciente debe ser evaluado para asegurar que el ENL no incrementa su afectación. Hay que tratar cualquier posible deterioro, aumentando la dosis diaria de talidomida algunas semanas. Hay que estabilizar al paciente en la menor dosis de talidomida posible que controle la enfermedad y continuar con esta dosis durante un período de 2-3 meses.

El paciente en tratamiento con esteroides puede presentar ENL que resulta más difícil de controlar. En experiencia de uno de los autores, controlar el ENL substituyendo los esteroides por talidomida es mucho más difícil que administrar

talidomida desde el inicio. También puede requerir varias semanas reducir los esteroides y obtener control con sólo talidomida. Esto corrobora que hay que cambiar a talidomida lo antes posible, aunque en muchas circunstancias se emplearon primero esteroides. Hay que reducir los esteroides gradualmente e intentar controlar sólo con talidomida a las 6 semanas. Otros motivos que aconsejan cambiar a talidomida son la amiloidosis precoz, especialmente la albuminuria moderada y persistente, a pesar del tratamiento con esteroides.

La OMS ha efectuado algunas afirmaciones contradictorias respecto al uso de la talidomida. Se reconoce su efectividad en el tratamiento del ENL por el Comité de Expertos de la OMS sobre Lepra³¹, pero otros documentos afirman que la OMS no apoya el uso de talidomida para ENL⁵⁸ o, de modo más enfático, que la talidomida no tiene ningún papel en el control de la lepra⁵⁹. El Dr. Pannikar, de Enfermedades Transmisibles (Grupo Lepra) OMS, publicó un artículo afirmando que las reacciones ENL son "...poco frecuentes... (la mayoría) de tipo moderado... y no requieren ningún tratamiento específico exceptuando algunos analgésicos/antipiréticos"⁶⁰. Este punto de vista no coincide con la evidencia publicada sobre la importancia del ENL, aunque muchas veces referida a reducidos grupos de pacientes y provocó una respuesta firme del personal sanitario implicado en la lepra⁶¹⁻⁶³, de todo el mundo que abogan por el uso de la talidomida para el control del ENL.

Hay poca información sobre el efecto de la talidomida en las manifestaciones neurales y oculares del ENL que son discapacitantes y se presentan frecuentemente¹. Hay estudios que sugieren que la talidomida es efectiva para tratar las neuritis⁶⁴ e iritis⁶⁵, que son generalmente controladas con corticosteroides.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TALIDOMIDA

Teratogenicidad

La talidomida origina una amplia gama de anomalías y casi cualquier órgano puede resultar afectado⁶⁶. La característica más frecuente es la reducción de extremidades superiores. Las orejas y ojos son el segundo grupo más afectado después de las extremidades.

El efecto teratogénico de la talidomida se presenta cuando se administra entre los días 20 y 36 después de la concepción. La talidomida se intercala entre las secuencias promotoras abundantes en guanina del factor-1 de crecimiento de la insulina (IGF-1) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)⁶⁷. IGF-1 y FGF se combinan para estimular la iniciación de las extremidades y la talidomida suprime las secuencias promotoras de abundante guanina en las células del mieloma⁶⁸.

Aunque se pudiera determinar el enantiómero en humanos y separar las R- y S-talidomidias producidas como en condiciones fisiológicas se vuelve a producir la mezcla racémica permanecería la posibilidad del deterioro teratogénico al feto³⁶.

Después de su administración, el principio activo aparece en el semen humano⁶⁹, pero no hay informes de teratogenicidad por semen de varones en trata-

miento con talidomida, pero se ha presentado este efecto en conejos tratados por esta vía⁷⁰.

Neuropatía

Un estudio prospectivo de 135 pacientes con condiciones dermatológicas tratados con talidomida presentaron neuropatía periférica en un 20% de los individuos durante el primer año de tratamiento⁷¹. La neuropatía se manifiesta como una parestesia dolorosa y entumecimiento. Los pies se alteran antes que las manos con una distribución tipo guante-colectivo. También hay presencia de debilidad. La neuropatía se correlaciona con la dosis diaria administrada y es permanente en un 50% de los casos. Puede progresar durante algún tiempo después de cesar la administración del medicamento⁷² y es bastante lenta la aparición de cualquier mejoría clínica.

Los estudios de la conducción nerviosa reflejan una neuropatía predominantemente sensorial, axonal, dependiente de la longitud. Cuando se examinan histológicamente los nervios presentan pérdida de las fibras mielínicas grandes y con poca inflamación⁷². Las características electrofisiológicas de la neuropatía por talidomida examinada en 13 individuos afectados por condiciones dermatológicas graves no-lepra pautadas con talidomida eran reducción en el potencial de amplitud sensorial y conservación relativa de las velocidades de conducción neural⁷³. No se dispone de datos relativos a la neuropatía por talidomida en individuos con ENL.

Tromboembolismo

La talidomida utilizada como monoterapia en el mieloma se asocia a tromboembolismo en un 3% de pacientes⁷⁴. La proporción aumenta al 14% cuando se combina con dexametasona. Se ha reportado un caso de trombosis de vena ilíaca profunda en una mujer con ENL tratada con una combinación de talidomida, prednisona, dexametasona y ciclofosfamida.

Dermatológicos

Un 3% de los pacientes con mieloma tratados con talidomida presentaron efectos cutáneos adversos⁷⁴. Se atribuyen a la talidomida reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, eritroderma y necrólisis epidérmica tóxica⁴⁰.

Otros efectos adversos

La somnolencia y el estreñimiento causados por la talidomida limitan su uso. El grado de somnolencia es grave para un 11% de los pacientes⁷⁴. Otros efectos adversos que pueden ser motivo de discontinuación del tratamiento son mareos, náuseas, edema periférico, neutropenia y amenorrea. Se han reportado casos de hipotiroidismo después de la administración de talidomida⁷⁶.

OTROS MEDICAMENTOS

Pentoxifilina

Este derivado de la metilxantina se utiliza para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas. Inhibe la producción de TNF tanto *in vivo* como *in vitro*⁷⁷. Un estudio aleatorio a doble ciego en Brasil de 1.2 g diarios de pentoxifilina en ENL demostró que no era tan efectiva como 300 mg de talidomida⁴⁶. Los resultados publicados de pequeños estudios clínicos revelan una respuesta limitada del ENL a la pentoxifilina en dosis diarias que van desde 1200-2400 mg.⁷⁸⁻⁸¹.

Aspirina e indometacina

Se ha evaluado la efectividad de la aspirina para controlar ENL en tres ensayos clínicos a doble ciego y la indometacina en uno, respectivamente. En un estudio ambos resultaron menos efectivos que la prednisolona⁸² y en otro la aspirina resultó menos efectiva que la talidomida⁴⁹. En un tercer estudio se comparó la aspirina con colchicina para el control del ENL y ambas resultaron igual de efectivas para la forma mediana⁸³.

Ciclosporina

Se pensó que el papel de la ciclosporina para tratar el ENL era prometedor después de ver sus resultados *in vitro*, pero de momento los datos se refieren a sólo tres pacientes^{84, 85}.

Metotrexato⁸⁶ y azatioprina²⁸

Ambos han resultado útiles para el control de ENL refractario cuando se administran junto a esteroides. Se avisa tanto a hombres como mujeres no iniciar relaciones para un embarazo mientras se está en tratamiento con metotrexato y hasta 6 meses después. La azatioprina parece segura durante el embarazo⁸⁷.

Zafirlukast

El zafirlukast es un antagonista leucotriénico que ha sido ensayado en un estudio abierto en fase II con una dosis inicial de 40 mg dos veces diarias. Resultó efectivo en seis pacientes con ENL, aunque los resultados no están definidos todavía⁸⁸.

Infliximab

La administración de este anticuerpo quimérico monoclonal, que suprime la actividad biológica de TNF combinándose con el específicamente, se reportó en un solo caso de ENL recurrente en Holanda⁸⁹.

Colchicina

El tratamiento con colchicina en dos ensayos clínicos presentó resultados benéficos^{90,91}. Un estudio controlado con cinco pacientes no consiguió demostrar ningún beneficio de la colchicina en comparación con los esteroides⁹². Un segundo ensayo comparando colchicina con aspirina presentó un beneficio mínimo en la forma moderada⁸³.

Cloroquina

Se utiliza la cloroquina para controlar el ENL, pero hay pocas evidencias sobre su posible efectividad⁸². La cloroquina consigue una mejoría más rápida de la neuritis que la indometacina y la aspirina en un ensayo a doble ciego⁴⁹.

Zinc

Se administraron 220 mg. por día de zinc oral en dos estudios sin controles en India que informaron de menores necesidades de esteroides, pero no se pueden establecer todavía conclusiones definitivas sobre un efecto clínico^{93,94}.

EL DESAFÍO DEL ENL

Las reacciones ENL normalmente son recurrentes o crónicas y no es posible predecir su patrón clínico consiguiente⁶. Esto supone un problema a la hora de decidir qué tratamiento instaurar en las fases precoces de la enfermedad. Una persona que quizás requiera numerosas o prolongadas pautas de dosis elevadas de esteroides a lo mejor pudiera ser tratada de forma muy distinta desde el inicio de los síntomas si su prognosis fuera de alguna manera predecible. También se ha publicado que los pacientes tratados inicialmente con esteroides presentan una menor respuesta al cambiar a talidomida, aunque esto no ha sido formalmente comprobado.

El algoritmo de la Figura 2 es un planteamiento para el control de ENL moderado a severo que se inicia con prednisolona o talidomida. No resulta lógico administrar de manera rutinaria talidomida y corticosteroides orales juntos para controlar ENL. La evidencia actualmente disponible no apoya esta idea y los pacientes se exponen a los posibles efectos adversos de ambos medicamentos.

Las directrices ILEP enfatizan emplear talidomida para el ENL grave si el tratamiento con corticosteroides y clofazimina no son efectivos. La duración del tratamiento para controlar adecuadamente el ENL no se puede determinar independientemente del tratamiento utilizado. La ansiedad provocada por la inmunosupresión o exposición a medicamentos tóxicos es exacerbada por la frustración o recidivas a medida que disminuye la posología.

Los individuos en tratamiento con corticosteroides a largo plazo deben ser tratados mediante otras terapias que permitan disminuir la pauta de la terapia o qué terapias que obvian la necesidad de esteroides. Los efectos adversos de los

esteroides pueden necesitar una reducción de la pauta o cesar su administración. Menos frecuente es la contraindicación absoluta a los corticosteroides o que puede desarrollar una taquifilaxia a los esteroides.

Al decidir qué medicamentos alternativos se puede utilizar hay que guiarse por la disponibilidad, preferencias del paciente y riesgos específicos asociados con tratamientos individuales. Los individuos que requieren un medicamento de segunda línea probablemente tendrían que recibir tratamiento durante muchos meses para prevenir recidivas.

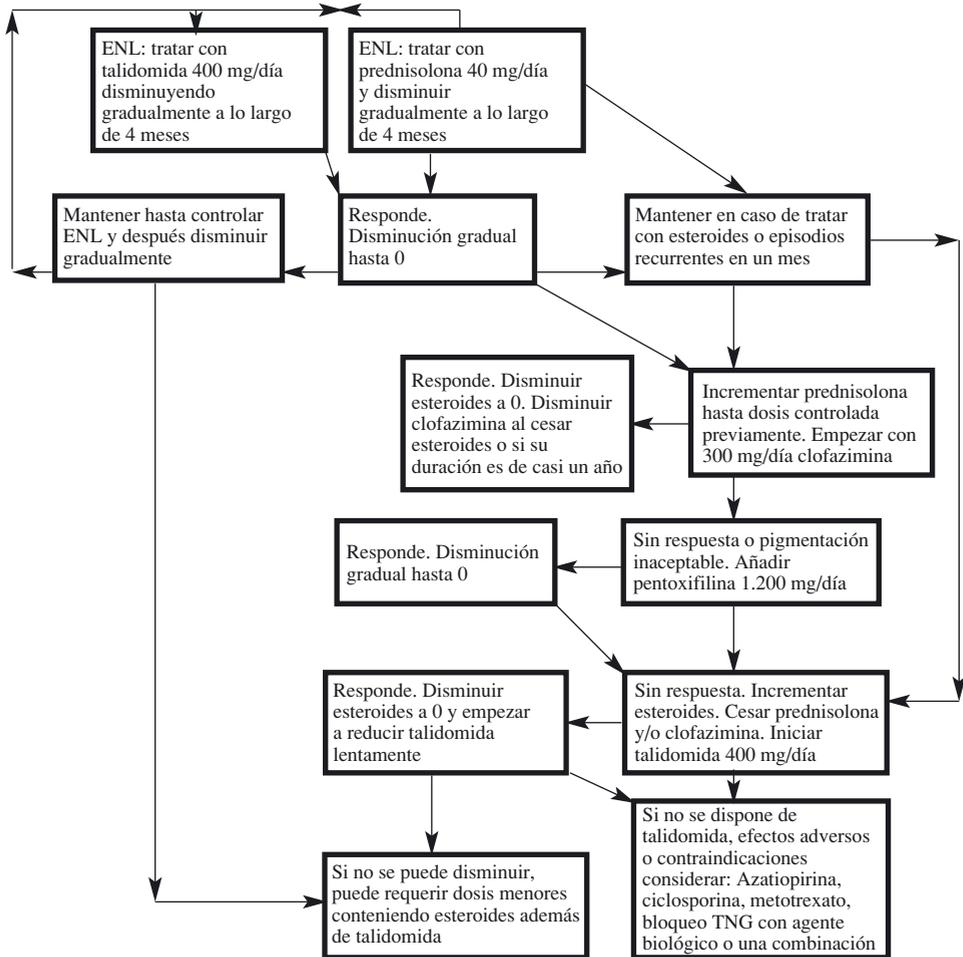


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de ENL moderado y severo.

DIRECTRICES FUTURAS

Existe la necesidad de más investigaciones para dilucidar mejor el control de los ENL y reconociendo la dificultad de realizar ensayos en una condición que varía espontáneamente. Los temas que requiere una atención más urgente:

1. El desarrollo de una escala validada para evaluar las reacciones ENL.
2. Una comparación directa entre la talidomida y los corticosteroides para el control del ENL. Dada la naturaleza recurrente de los ENL, los estudios deben considerar el intervalo hasta la aparición de la siguiente ENL como una medida de la respuesta junto a los parámetros clínicos. También se requiere una comparación de la talidomida frente a una combinación de talidomida y prednisolona empleando el dolor neural, hipersensibilidad y deterioro de la función neural como parámetros para evaluar los resultados.
3. Hay que evaluar la neurotoxicidad de la talidomida en los pacientes de lepra y su importancia clínica en una situación en que el ENL no controlado puede causar neuropatía permanente⁹⁵. No está muy claro porqué los leprólogos no han detectado neuropatías clínicamente relevantes asociadas a la talidomida.
4. La implementación de los esquemas de control y evaluación de los pacientes ya existentes y que son vitales para prevenir la embriopatía por talidomida. Los 34 casos de embriopatía por talidomida detectados entre 1965 y 1996 en América del Sur revelan la necesidad de mejorar los controles⁹⁶.

Los programas y organizaciones nacionales comprometidas en el control de la lepra deben desarrollar un consenso sobre el papel de la talidomida en el control del ENL y la manera más segura de utilizar este medicamento en los escenarios de países endémicos. Los estudios sobre calidad de vida en pacientes con ENL contribuirían a determinar el impacto social y económico de esta condición y la importancia socio-económica de un control eficaz.

CONFLICTO DE INTERESES

DNJL era un consejero remunerado de Pharmion durante su petición a la Agencia Europea del Medicamento para disponer de la licencia para la administración de talidomida para tratar el eritema nodosum leprosum.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. Walter recibe subvenciones de LEPRO, la American Leprosy Mission, la administración del Hospital para Enfermedades Tropicales de Londres y la Asociación Geoffrey Dowling de la Asociación Británica de Dermatólogos.

Ninguno de los autores participó en la confección escrita de este trabajo que fue editado por el Prof. Anthony Bryceson.

Se reproduce la Figura 1 con el permiso de The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.

REFERENCIAS

1. Pfalzgraff RE and Ramu G. Clinical leprosy. In: Hastings RC, (ed) *Leprosy*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994, pp. 237-290.
2. Jopling WH. Reactions in leprosy. *Lepr Rev*, 1970; 41: 62-63.
3. Waters MF, Ridley DS. Necrotizing reactions in lepromatous leprosy; a clinical and histologic study. *Int J Lepr.*, 1963; 31: 418-436.
4. Rijal A, Agrawal S, Agarwalla A, Lakhey M. Bullous erythema nodosum leprosum: a case report from Nepal. *Lepr Rev*, 2004; 75: 177-180.
5. <http://www.who.int/lep/resources/SEAGLP20062.pdf>. (Accessed 8th August 2007).
6. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S *et al*. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg*, 2006; 74: 868-879.
7. Jopling WH. Ueber Erythema Nodosum Leprosum (On Erythema Nodosum Leprosum) M. Murata. *Lepr Rev*, 1958; 29: 116-118.
8. Joffrion VC. Ocular leprosy. In: Hastings RC, (ed.). *Leprosy*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994, pp. 353-364.
9. Ishikawa S, Ishikawa A, Yoh K, Tanaka H, Fujiwara M. Osteoporosis in male and female leprosy patients. *Calcif Tissue Int.*, 1999; 64: 144-147.
10. <http://www.ilep.org.uk/content/documentholder.htm?tb09eng.pdf>. (Accessed 8th August 2007).
11. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1999; 67: 270-278.
12. Nery JA, Vieira LM, de Matos HJ, Gallo ME, Sarno EN. Reactional states in multibacillary Hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1998; 40: 363-370.
13. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. II. Reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1998; 66: 159-169.
14. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1994; 62: 559-567.
15. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev.*, 2000; 71: 318-324.
16. Wemambu SN, Turk JL, Waters MF, Rees RJ. Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the arthus phenomenon. *Lancet*, 1969; 2: 933-935.
17. Scollard DM, Bhoopat L, Kestens L, Vanham G, Douglas JT, Moad J. Immune complexes and antibody levels in blisters over human leprosy skin lesions with or without erythema nodosum leprosum. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992; 63: 230-236.

18. Nogueira ME, Fleury RN, Arruda M. Eritema nodoso hansênico: análise comparativa do quadro histopatológico pelas técnicas de rotina e imunofluorescência. *Hansenol Int.*, 1995; 20: 11-18.
19. Job CK. Pathology of leprosy. In: Hastings RC (ed). *Leprosy*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994, pp. 193-234.
20. Moraes MO, Sarno EN, Almeida AS, Saraiva BC, Nery JA, Martins RC *et al.* Cytokine mRNA expression in leprosy: a possible role for interferon-gamma and interleukin-12 in reactions (RR and ENL). *Scand J Immunol.*, 1999; 50: 541-549.
21. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol.*, 1991; 84: 103-108.
22. Bhattacharya SN, Chattopadhyaya D, Saha K. Tumor necrosis factor: status in reactions in leprosy before and after treatment. *Int J Dermatol.*, 1993; 32: 436-439.
23. Haslett PA, Roche P, Butlin CR, Macdonald M, Shrestha N, Manandhar R *et al.* Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. *J Infect Dis.*, 2005; 192: 2045-2053.
24. Barnes PF, Chatterjee D, Brennan PJ, Rea TH, Modlin RL. Tumor necrosis factor production in patients with leprosy. *Infect Immun.*, 1992; 60: 1441-1446.
25. Santos DO, Suffys PN, Bonifacio K, Marques MA, Sarno EN. In vitro tumor necrosis factor production by mononuclear cells from lepromatous leprosy patients and from patients with erythema nodosum leprosum. *Clin Immunol Immunopathol.*, 1993; 67: 199-203.
26. Roche M, Convit J, Medina JA, Blumenfeld E. The effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in lepromatous lepra reaction. *Int J Lepr.*, 1951; 19: 137-145.
27. Girdhar A, Chakma JK, Girdhar BK. Pulsed corticosteroid therapy in patients with chronic recurrent ENL: a pilot study. *Ind J Lepr.*, 2002; 74: 233-236.
28. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Sharma A. Pulse dexamethasone, oral steroids and azathioprine in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.*, 2003; 74: 171-174.
29. Sugumaran DS. Leprosy reactions-complications of steroid therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1998; 66: 10-15.
30. Leang B, Lynen L, Tootill R, Griffiths S, Monchy D. Death caused by strongyloides hyperinfection in a leprosy patient on treatment for a type II leprosy reaction. *Lepr Rev.*, 2004; 75: 398-403.
31. Expert WHO. Committee on Leprosy. *World Health Organ Tech Rep Ser.*, 1998; 874: 1-43.
32. Helmy HS, Pearson JM, Waters MF. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine—a controlled trial. *Lepr Rev.*, 1971; 42: 167-177.
33. Cellona RV, Fajardo TT, Jr, Kim DI, Hah YM, Ramasoota T, Sampattavanich S *et al.* Joint chemotherapy trials in lepromatous leprosy conducted in Thailand, the Philippines, and Korea. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1990; 58: 1-11.

34. Jopling WH. Complications of treatment with clofazimine (Lamprene: B663). *Lepr Rev.*, 1976; 47: 1-3.
35. Mason GH, Ellis-Pegler RB, Arthur JF. Clofazimine and eosinophilic enteritis. *Lepr Rev.*, 1977; 48: 175-180.
36. Wnendt S, Zwingenberger K. Thalidomide's chirality. *Nature*, 1997; 385: 303-304.
37. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*, 2004; 363: 1802-1811.
38. Pereira RM, Calegari-Silva TC, Hernandez MO, Saliba AM, Redner P, Pessolani MC *et al.* *Mycobacterium leprae* induces NF-kappaB-dependent transcription repression in human Schwann cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2005; 335: 20-26.
39. Sheskin J. Thalidomide in the Treatment of Lepra Reactions. *Clin Pharmacol Ther.*, 1965; 6: 303-306.
40. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol.*, 2005; 153: 254-273.
41. Morgan GJ, Krishnan B, Jenner M, Davies FE. Advances in oral therapy for multiple myeloma. *Lancet Oncol.*, 2006; 7: 316-325.
42. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A, Nery JA, Miguel CP, Viana SM *et al.* The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis.*, 1993; 168: 408-414.
43. Shannon EJ, Ejigu M, Haile-Mariam HS, Berhan TY, Tasse G. Thalidomide's effectiveness in erythema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4⁺ cells in the peripheral blood. *Lepr Rev.*, 1992; 63: 5-11.
44. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB *et al.* Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.*, 1997; 336: 1487-1493.
45. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L *et al.* Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*, 1998; 352: 1586-1589.
46. Sales AM, Matos HJ, Nery JA, Duppre NC, Sampaio EP, Sarno EN. Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res.*, 2007; 40: 243-248.
47. Villahermosa LG, Fajardo TT, Jr, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Cellona RV *et al.* A randomized, doubleblind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg.*, 2005; 72: 518-526.
48. Iyer CG, Ramu G. An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Lepr India.*, 1976; 48(Suppl 4): 690-694.
49. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM *et al.* WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thali-

- domide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull World Health Organ*, 1971; 45: 719-732.
50. Waters MF. An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev.*, 1971; 42: 26-42.
 51. Pearson JM, Vedagiri M. Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide—a double-blind controlled trial. *Lepr Rev.*, 1969; 40: 111-116.
 52. Sheskin J, Convit J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1969; 37: 135-146.
 53. Sheskin J. Further observation with thalidomide in lepra reactions. *Lepr Rev.*, 1965; 36: 183-187.
 54. www.fda.gov/cder/foi/applletter/1998/20785ltr.pdf. (Accessed 8th August 2007).
 55. Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec.*, 2007; 82: 225-232.
 56. Paumgartten FJ, Chahoud I. Thalidomide embryopathy cases in Brazil after 1965. *Reprod Toxicol.*, 2006; 22: 1-2.
 57. Uhl K, Cox E, Rogan R, Zeldis JB, Hixon D, Furlong LA et al. Thalidomide use in the US: experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme. *Drug Saf.*, 2006; 29: 321-329.
 58. www.who.int/lep/research/Reactions.pdf. Management of reactions in leprosy. (Accessed 8th August 2007).
 59. <http://www.ops-oms.org/English/AD/DPC/CD/thalidomide.htm>. (Accessed 8th August 2007).
 60. Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *Lepr Rev.*, 2003; 74: 286-288.
 61. Pereira GF. On thalidomide and WHO policies. *Lepr Rev.*, 2003; 74: 288-290.
 62. Naafs B. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns—reply. *Lepr Rev.*, 2003; 74: 294-295.
 63. Lockwood D, Bryceson A. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns—reply. *Lepr Rev.*, 2003; 74: 290-294.
 64. Theophilus S. Treatment with thalidomide in steroid dependency and neuritis. *Lepr India.*, 1980; 52: 423-428.
 65. Sheskin J, Zauberman H. Iridocyclitis in lepra reaction treated with thalidomide. *Lepr Rev.*, 1970; 41: 233-235.
 66. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet.*, 1992; 29: 716-723.
 67. Stephens TD, Bunde CJ, Fillmore BJ. Mechanism of action in thalidomide teratogenesis. *Biochem Pharmacol.*, 2000; 59: 1489-1499.
 68. Drucker L, Uziel O, Tohami T, Shapiro H, Radnay J, Yarkoni S et al. Thalidomide down-regulates transcript levels of GC-rich promoter genes in multiple myeloma. *Mol Pharmacol.*, 2003; 64: 415-420.
 69. Teo SK, Harden JL, Burke AB, Noormohamed FH, Youle M, Johnson MA et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos.*, 2001; 29: 1355-1357.

70. Lutwak-Mann C, Schmid K, Keberle H. Thalidomide in rabbit semen. *Nature*, 1967; 214: 1018-1020.
71. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z *et al.* Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol.*, 2002; 119: 1020-1026.
72. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogel-sang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology*, 2002; 59: 1872-1875.
73. Lagueny A, Rommel A, Vignolly B, Taieb A, Vendeaud-Busquet M, Doutre MS *et al.* Thalidomide neuropathy: an electrophysiologic study. *Muscle Nerve.*, 1986; 9: 837-844.
74. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Li-lienfeld-Toal M *et al.* A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.*, 2006; 132: 584-593.
75. Sharma NL, Sharma V, Shanker V, Mahajan VK, Sarin S. Deep vein thrombo-sis: a rare complication of thalidomide therapy in recurrent erythema nodo-sum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 2004; 72: 483-485.
76. Badros AZ, Siegel E, Bodenner D, Zangari M, Zeldis J, Barlogie B *et al.* Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with tha-lidomide. *Am J Med.*, 2002; 112: 412-413.
77. Sampaio EP, Moraes MO, Nery JA, Santos AR, Matos HC, Sarno EN. Pento-xifylline decreases *in vivo* and *in vitro* tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum (ENL). *Clin Exp Immunol.*, 1998; 111: 300-308.
78. Dawlah ZM, Cabrera A, Ahern K, Levis WR. A phase 2 open trial of pento-xifylline for the treatment of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 2002; 70: 38-43.
79. Chatterjee M, Jaiswal AK. Does pentoxifylline find a place in the armementa-rium of leprologists in type II reaction?. *Ind J Lepr.*, 2002; 74: 329-334.
80. Talhari S, Orsi AT, Talhari AC, Souza FH, Ferreira LC. Pentoxifylline may be useful in the treatment of type 2 leprosy reaction. *Lepr Rev.*, 1995; 66: 261-263.
81. De Carsalade GY, Achirafi A, Flageul B. Pentoxifylline in the treatment of erythema nodosum leprosum. *J Dermatol.*, 2003; 30: 64-68.
82. Karat AB, Thomas G, Rao PS. Indomethacin in the management of erythema nodosum leprosum—a double-blind controlled trial. *Lepr Rev.*, 1969; 40: 153-158.
83. Kar HK, Roy RG. Comparison of colchicine and aspirin in the treatment of type 2 lepra reaction. *Lepr Rev.*, 1988; 59: 201-203.
84. Miller RA, Shen JY, Rea TH, Harnisch JP. Treatment of chronic erythema no-dosum leprosum with cyclosporine A produces clinical and immunohistolo-gic remission. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1987; 55: 441-449.
85. Uyemura K, Dixon JF, Wong L, Rea TH, Modlin RL. Effect of cyclosporine A in erythema nodosum leprosum. *J Immunol.*, 1986; 137: 3620-3623.

86. Kar BR, Babu R. Methotrexate in resistant ENL. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 2004; 72: 480-482.
87. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2007; 25: 73-81.
88. Vides EA, Cabrera A, Ahern KP, Levis WR. Effect of zafirlukast on leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.*, 1999; 67: 71-75.
89. Faber WR, Jensema AJ, Goldschmidt WF. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab. *N Engl J Med.*, 2006; 355: 739.
90. Sarojini PA, Mshana RN. Use of colchicine in the management of erythema nodosum leprosum (ENL). *Lepr Rev.*, 1983; 54: 151-153.
91. Sharma VK, Kumar B, Kaur I, Singh M, Kaur S. Colchicine in the treatment of type 2 lepra reaction. *Ind J Lepr.*, 1986; 58: 43-47.
92. Stanley JN, Kiran KU, Pearson JM. The use of colchicine in the management of type 2 lepra reaction (erythema nodosum leprosum). *Lepr Rev.*, 1984; 55: 317-318.
93. Mathur NK, Bumb RA, Mangal HN. Oral zinc in recurrent Erythema Nodosum Leprosum reaction. *Lepr India.*, 1983; 55: 547-552.
94. Mahajan PM, Jadhav VH, Patki AH, Jogaikar DG, Mehta JM. Oral zinc therapy in recurrent erythema nodosum leprosum: a clinical study. *Ind J Lepr.*, 1994; 66: 51-57.
95. Lemaster JW, John O, Roche PW. "Jhum-jhum"—a common paraesthesia in leprosy. *Lepr Rev.*, 2001; 72: 100-101.
96. Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti DP, Correa-Neto J et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology.*, 1996; 54: 273-277.

FE DE ERRATAS

Pedimos disculpas a los autores por sendos errores de impresión:

Vol. XXVI, Núm. 3 septiembre-diciembre 2007

p. 213:

Marcos de Thadeu Tenuta Junior*, Maria Carolina Antunes de Oliveira**, Clelia Regiane Oliveira***

* Clínica Médica. Hospital General Universitario. Cuiabá-MT.

** Clínica Médica. Hospital General Universitario. Cuiabá-MT.

*** Farmacéutica. Universidad Federal de Mato Grosso. Cuiabá-MT.

y p. 229:

Johan P. Velema*

* Evaluation & Monitoring Network, The Leprosy Mission International.

17º CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGÍA (ILA) HYDERABAD (INDIA) 2008

Una edición más del Congreso Internacional de Leprología se celebró en Hyderabad (India) el pasado mes de febrero, coincidiendo con la celebración del día mundial contra esta enfermedad. El evento reunió a más de 1.800 delegados de todo el mundo, predominando los llegados de diferentes regiones de la India.

Numerosas conferencias centraron sobre el desarrollo de nuevas pautas terapéuticas, analizando la actividad bactericida de diferentes sustancias y su coste.

Las fluoquinolonas (pefloxacino, ofloxacino, moxifloxacino) tienen una buena actividad bactericida semejante en ratas y en el hombre, siendo la más eficaz el moxifloxacino y también la más costosa. Se insistió sobre la utilidad de las tetraciclinas, especialmente la minociclina, con un precio moderado y una actividad bactericida aceptable.

Se apuntaron otras pautas terapéuticas como la denominada RIF, de administración mensual para pacientes multibacilares. Consiste en la administración de Rifapentina 900 mgs (o rifampicina 600 mgs) –Moxifloxacino 400 mgs– Claritromicina 1.000 mgs (o minociclina 200 mgs) una sola vez al mes, bajo supervisión y durante 12 meses.

Otra pauta interesante es la apuntada para pacientes rifampicina-resistentes. En la fase intensiva se administra Moxifloxacino 400 mgs-Clofacimina 50 mgs-Clarithromicina 500 mgs-Minociclina 100 mgs diariamente y durante 6 meses. En la fase de continuación se administra Moxifloxacino 400 mgs-Clarithromicina 1.000 mgs-Minociclina 200 mgs todo ello una sola vez al mes, supervisado y durante 18 meses más.

Todavía es prematuro aconsejar este régimen terapéutico en programas rutinarios. Su eficacia y seguridad deben ser confirmadas por más estudios que se están llevando a cabo en pacientes multibacilares.

Los diferentes ensayos clínicos que se realizan deben ser evaluados, en primer lugar, por los efectos secundarios posibles y por la evidencia de efectividad en un pequeño número de pacientes MB. Si un régimen de este tipo es bien tolerado y se tienen evidencias de efectividad, el segundo paso consiste en la puesta en marcha de estudios clínicos controlados que confirmen que el nuevo régimen es efectivo, con efectividad esterilizante y más activo que la pauta MBT en pacientes con formas multibacilares.

Otros autores presentaron el denominado estudio COLEP en el que se demuestra que la quimioprofilaxis con Rifampicina reduce la incidencia de la enfermedad. Su efecto es mayor en los grupos de riesgo prioritario (contactos seleccionados de enfermos tanto genética como físicamente).

En cuanto a las leproreacciones, la talidomida puede utilizarse a la dosis de 100 mgs. diarios durante un año y también está la posibilidad de tratarlas con metotrexato.

Se constata que la leproreacciones de tipo 1 son más comunes en 1^{er} y 2.^o trimestre del embarazo. Las leproreacciones tipo 2 son más frecuentes en el 3^{er} trimestre y en el post parto. Se atribuye a una posible causa hormonal.

Las acciones a llevar a cabo en la comunidad, deben contemplar tres tipos de intervenciones diana sobre los contactos de pacientes:

- Quimioprofilaxis.
- Vacunación BCG.
- Diagnóstico precoz de infecciones subclínicas.

De todos ellos el diagnóstico precoz (diagnóstico de la infección pre-clínica) y su tratamiento es la única intervención importante teniendo un impacto importante en la transmisión del *M. leprae* en la población.

Otro tema de interés fue el dedicado al dolor clasificado en relación con los mecanismos fisiopatológicos (nociceptivo, neuropático). Se dio importancia a una buena historia clínica y examen físico para establecer el tratamiento correcto del mismo ya sea farmacológico, psicológico, programas de rehabilitación, cirugía. Es importante conocer bien los diferentes tipos de dolor. Existe un dolor Sine Materia que puede ser funcional, psicogénico (por enfermedad psicogénica), histérico (el paciente habla con su cuerpo), hipocondríaco, depresivo o el tipo de dolor referido. También existen diferencias de sexo a la hora de manifestar un tipo de dolor. Al hablar de su tratamiento hay que hablar de “placebo” y “nocebo”. El placebo esta regulado por endorfinas.

Sin embargo la mayoría de sesiones plenarias trataron sobre aspectos genómicos de la micobacteria. El profesor S. T Cole de Global Health Institute (Suiza) estudia secuencias genómicas. Se destaca la gran cantidad de pseudogenes que aunque son comunes en bacterias de tipo intracelular en % variables, el *M. leprae* presenta una gran cantidad de los mismos llegando a tener unos 1.500 genes activos frente a 1.133 pseudogenes. También se debate la posible variabilidad del genoma del *M. leprae*. Estudios filogenéticos demuestran que la enfermedad probablemente se originó en África del Este. Europeos y norte africanos fueron quizás los responsables de su diseminación por el oeste de África y por América.

Se conoce ya perfectamente dónde se localiza el factor genético que confiere susceptibilidad para padecer la enfermedad PARK2/PACRG en la región del cromosoma 6q25. Se ha identificado un segundo factor de riesgo situado en la región 6p21.

Otros estudios apuntan a la región 6p21 y IL-10 como los reguladores inmunológicos principales. Datos epidemiológicos sugieren que la proporción TNF-LTA/IL-10 puede ser crucial para avanzar en el conocimiento de los mecanismos de infección por la micobacteria.

VI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD INTERNACIONAL. SEGOVIA 5, 6 y 7 de marzo 2008

Alrededor de 350 profesionales españoles de la medicina tropical y de la salud del viajero se reunieron en Segovia para celebrar el VI Congreso de la SEMTSI, sociedad que en esta ocasión celebró también sus 10 años de fundación. La SEMTSI nace con la vocación de aunar los esfuerzos que diferentes profesionales españoles venían realizando relacionados tanto con la clínica, la investigación como con proyectos aplicados. Algunas áreas actuales de interés de esta sociedad son la atención primaria, salud materno-infantil, nutrición, medicina del viajero, enfermedades olvidadas, entomología médica, pruebas diagnósticas, avances terapéuticos, vacunas... Actualmente la sociedad cuenta con más de 400 socios activos, celebra sus congresos bianualmente y colabora activamente en la formación de profesionales en el área de la medicina tropical, tanto en España como en el extranjero.

El equipo sanitario de la Asociación Fontilles lleva participando en las actividades de la SEMTSI desde el año 2001. En esta ocasión, Fontilles aportó su experiencia de trabajo en Úlcera de Buruli, tanto en Ghana como en Costa de Marfil. Una vez más, Fontilles fue la única asociación que habló tanto de lepra como de Úlcera de Buruli. Las tres enfermedades más abordadas, por el gran impacto de las mismas en los países más desfavorecidos, fueron el VIH/SIDA, la malaria y la Tuberculosis, aunque también se trataron temas más generales como la falta de profesionales sanitarios en estos países, la importancia del compromiso político hasta alcanzar el 0.7% de su PIB para Ayuda Oficial al Desarrollo con el fin de luchar contra la pobreza en el mundo, y la necesidad del apoyo por parte de autoridades sanitarias de la OMS para que se lleven a cabo más investigaciones en lo relacionado a estas enfermedades hoy llamadas olvidadas.

Cabe destacar, a parte de lo estrictamente científico, la celebración del *Simposio Internacional sobre Enfermedades Tropicales Olvidadas*, llevado a cabo por políticos, representantes de la Organización Mundial de la Salud y de la Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas, en inglés *Drugs for Neglected Diseases initiative, DNDi*. Durante el mismo, se remarcó la importancia y necesidad de un compromiso político para el apoyo a proyectos sanitarios en aquellos países más necesitados, amparándonos en el derecho a la salud para todos como derecho fundamental de todo ser humano, sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social. Así mismo, el representante del Grupo de Enfermedades Olvidadas de la Organización Mundial de la Salud explicó el compromiso de diferentes líderes políticos, ministerios de salud de los países afectados, organismos y bancos de desarrollo, fundaciones, científicos y algunas de las más importantes empresas farmacéuticas, reafirmado durante el mes de abril del año pasado en la lucha contra

las denominadas enfermedades tropicales olvidadas. Se estima que hay en todo el mundo unos mil millones de personas –una sexta parte de la población mundial– afectada por una o más de esas enfermedades. En último lugar, el director ejecutivo de *Drugs for Neglected Diseases Initiative*, DNDi, insistió en la necesidad de seguir investigando en nuevas terapéuticas para abordar estas patologías.

El próximo Congreso de la SEMTSI tendrá lugar dentro de dos años, en Salamanca.

EQUIPO SANITARIO ASOCIACIÓN FONTILLES

FORO TÉCNICO DE ILEP Marzo 2008, Londres

El día 26 de marzo se celebró en Londres el Foro Técnico de ILEP. La jornada se inició con la presentación del actual moderador del recién nombrado nueva Comisión Técnica ILEP (ITC), el Prof. Cairns Smith, a todos los participantes, miembros de las distintas organizaciones que componen ILEP del resumen final del anterior ITC (2004-2007), donde se detallan los logros, temas y metas pendientes que tendrán que afrontar durante los próximos cuatro años los nuevos miembros.

Cada uno de los nuevos miembros expuso brevemente su programa de trabajo en las áreas que le fueron asignadas que fueron las siguientes:

- Revisión momento actual – Prof. Cairns Smith.
- Investigación – Diana Lockwood.
- Temas Socio-económicos y CBR – Dr. Sunil Deepak.
- Sostenibilidad – Dr. Etienne Declercq.
- Formación – Dr. Paul Saunderson y Dr. Agustin Guédénon.
- Estigma – Dr. Wim van Brakel.
- Prevención de Discapacidades – Dr. Hugo Cross.

Mención aparte por su significación merece la presentación del representante de la OMS, Sr. Htoon quien destacó la necesidad de una buena colaboración y coordinación entre OMS-ILEP ya que la lucha futura contra la lepra presenta los mismos retos para ambas organizaciones. La OMS se hace eco de la necesidad de estandarizar las nuevas técnicas que han surgido durante los últimos años sobre todo en el campo de la Biología Molecular en cuanto a la detección subclínica de la enfermedad y detección precoz del daño neural y su utilidad en el campo en términos de especificidad y sensibilidad. Quizás, la mayor preocupación en cuanto a técnicas de laboratorio sea la de poder evaluar posibles resistencias frente a la rifampicina, que ya se detecta en casos aislados según algunas publicaciones científicas, pero adolece de un gran estudio caso-control y multicéntrico. La OMS propone establecer una red de laboratorios de referencia para tratar este problema cuyas bases se establecerían en un taller a celebrar durante el mes de agosto en un lugar todavía no designado. Al mismo tiempo asistirían los directores de los servicios de salud (HSM) implicados en el control de la lepra para concretar las bases de la sostenibilidad de los cuidados y asistencia sanitaria adecuada a los afectados por lepra integrados en los servicios generales de salud pública donde se requerirá una formación continuada del personal sanitario para reconocer y tratar correctamente a los afectados por esta enfermedad.

Otra preocupación de ambas organizaciones es la búsqueda de nuevos medicamentos, tanto de primera como de segunda línea, y la conveniencia de implicar a la industria farmacéutica en este tema.

Durante la mesa redonda donde los asistentes expusieron sus principales temas de interés y preocupaciones al ITC destacan las observaciones de varios

miembros sobre la dificultad de cumplir los indicadores de calidad exigidos por ILEP para evaluar correctamente los proyectos y la posibilidad de que estos se simplifiquen. Este tema según el Prof. Smith será de máxima prioridad para el ITC.

Con todas estas sugerencias y observaciones el ITC elaborará un informe final de la reunión y su programa de prioridades y actuación para su mandato de los próximos cuatro años.

ILEP TECHNICAL FORUM (ITC)
www.ilep.org.uk

REUNIÓN ANUAL OMS SOBRE ÚLCERA DE BURULI 31 marzo - 2 abril 2008

Durante los días 31 de marzo al 2 de abril de 2008, ha tenido lugar en Ginebra (Suiza) la décima reunión anual OMS sobre Úlcera de Buruli.

En la reunión han participado científicos que trabajan en dicha enfermedad, representantes de los programas de lucha contra la misma de los países más afectados, ONGs locales y representantes de ILEP. Como en años anteriores en este décimo aniversario participó personal sanitario de Fontilles.

Los representantes de los programas expusieron las casuísticas y actividades realizadas en sus respectivos países durante el año 2007. A continuación se recogen los datos epidemiológicos correspondientes a este año.

CASOS NUEVOS 2007

TOGO	131
GABÓN	43
REP. DEMOCRÁTICA CONGO	416
CAMERÚN	315
GUINEA	65
UGANDA	13
CONGO BRAZAVILLE	99
BENIN	1203
COSTA DE MARFIL	2191
GHANA	676

Cabe destacar los importantes avances obtenidos en el control de la enfermedad sobre el terreno asociando el tratamiento médico (Rifampicina + Estreptomina) junto al tratamiento quirúrgico. Actualmente se están experimentando con nuevas pautas terapéuticas (Rifampicina + Estreptomina 4 semanas y a continuación Rifampicina + Claritromicina 4 semanas).

Fueron expuestos también los diferentes tratamientos locales utilizados actualmente sobre las úlceras y las importantes y necesarias labores de rehabilitación y prevención de discapacidades que se aplican en los diferentes países para evitar las secuelas provocadas por la enfermedad. En muchos de los países anteriormente enumerados se ha conseguido también ya la existencia de laboratorios de referencia para la confirmación diagnóstica por técnicas de PCR y estudios histopatológicos.

En cuanto a la investigación en esta enfermedad se refiere, se puede afirmar que los principales campos o áreas son las mismas año tras año, aunque siempre con progresos y avances que se van perfilando por los principales grupos e instituciones dedicadas a la investigación. Para resumirla mejor la dividiremos en los siguientes apartados:

ESTUDIOS BÁSICOS METABÓLICOS E INMUNOLOGÍA

Se puede afirmar que los genes que expresan las toxinas que segrega el *M. ulcerans*, es decir las micolactonas, son muy inestables dando lugar a distintas formas de micolactonas con las consiguientes variaciones en la virulencia y patogenicidad del bacilo. Algunos cambios han significado incluso la inactivación o pérdida de estos genes. Resultan fundamentales los cambios que se originan en las cadenas laterales de estos compuestos. Hay distintas cepas de *M. ulcerans* alrededor del mundo con distintas micolactonas: A,B,C,D,E y F. Se ha sintetizado en el laboratorio una forma no natural de micolactona denominada G para poder estudiar la relación entre estructura y citotoxicidad. Aparentemente, las formas A/B son las más potentes con respecto a su capacidad de inmunosupresión y citotoxicidad.

Continúan los estudios para determinar a que nivel molecular actúan estas micolactonas e intentar eliminar su efecto inmunosupresor. Se cree además que estos estudios inmunológicos serán claves en el desarrollo de test diagnósticos rápidos para la confirmación clínica de la enfermedad. Actualmente, se llevan a cabo ensayos de tipo serológico y de captura de antígenos inmunodominantes (moléculas de micolactonas completas o alguno de sus antígenos) que podrían también servir para monitorizar la evolución del tratamiento antibiótico e incluso predecir futuras recidivas. A las dos semanas de tratamiento antibiótico estándar (rifampicina y estreptomycin) se produce en la mayoría de los casos una fuerte respuesta inmunológica con aumento de los niveles de IFN.

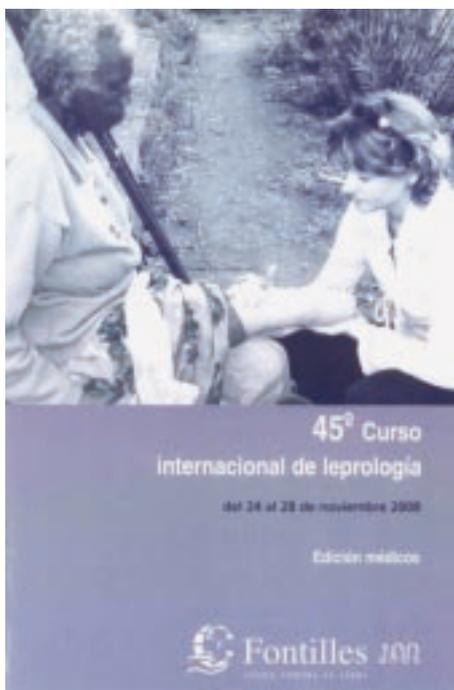
Los estudios sobre la protección que confiere la vacunación con BCG de momento no son concluyentes pero si parece ser que puede proteger algunas cepas de ratón de forma significativa aunque a otras no.

TRANSMISIÓN

Estos estudios se fundamentan sobre la búsqueda de posibles reservorios y/o vectores del agente patógeno. Parece que hay dos modelos distintos, mientras que en Australia parece comprobada la implicación de los posum, pequeños y muy abundantes marsupiales que habitan los bosques y alrededores de las casas, ya que excretan el bacilo en sus heces que luego son recogidas por mosquitos. El bacilo se ha identificado en los mosquitos mediante su captura y sacrificio en lotes de 20-30 insectos y análisis por metodología PCR *M. ulcerans* específico. No se destacan otras vías.

En los países de África la situación parece más compleja y los estudios llevados a cabo han sido más localizados y de menor magnitud. Aunque los resultados preliminares de un gran estudio en Ghana llevado a cabo por la Universidad de Michigan (EE.UU.) apuntan a que las zonas más endémicas contienen más vegetación aunque el organismo no se puede asociar a ninguna planta o arbusto en concreto. Destaca el estudio que demuestra la existencia de bacilos en las amebas, muy abundantes en los reservorios de agua de los países afectados, y algunos grupos de investigadores dudan que los insectos acuáticos mordedores accidentales de los humanos (Naucoridae, Blastomatidae, Nepidae), aunque si queda demostrado que son origen de algunos casos de la enfermedad, sean los vectores primarios de *M. ulcerans* en la naturaleza.

CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2008

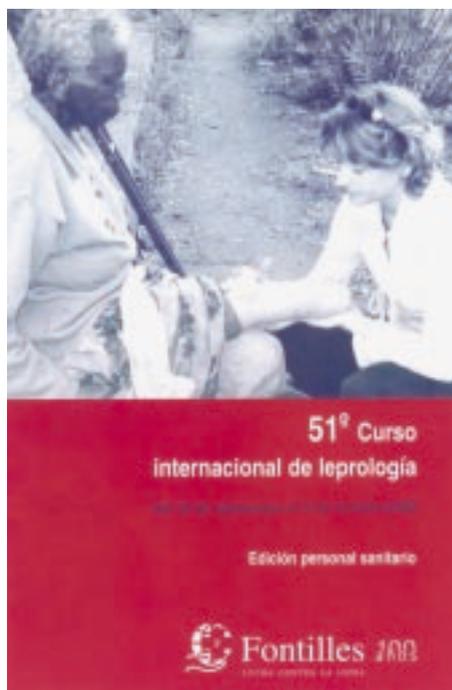


45º CURSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA Edición Médicos

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**.

**SYMPOSIUM INTERNACIONAL SOBRE ACTUALIZACIÓN
EN LEPROLOGÍA**

Con motivo del Centenario de la fundación del Sanatorio San Francisco de Borja, en enero de 2009 la Asociación Fontilles celebrará en Valencia un Symposium Internacional Sobre Actualización en Leprología.

Para más información pueden contactar con las siguientes direcciones:

fontilles@fontilles.org

biblioteca@fontilles.org

REDES DE ACCIÓN COMUNITARIAS: UNA ALTERNATIVA PARA LA LUCHA CONTRA LA LEPRO EN NICARAGUA

En Nicaragua, la Lepra junto a la Leishmaniasis y el Mal de Chagas se encuentra dentro del grupo de enfermedades consideradas como desatendidas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) debido a que hasta la fecha no cuenta con un programa nacional para su abordaje y control a cargo de las autoridades sanitarias.

Los dos focos principales de la enfermedad están localizados en la región del pacífico, en comunidades rurales pertenecientes a los departamentos de San Francisco Libre y Chinandega, marcadas por los altos niveles de pobreza y vulnerabilidad en que se encuentran sus habitantes y en las que también la cobertura de atención médica es insuficiente.

Como respuesta a este contexto, desde el año 2000 el organismo no gubernamental nicaragüense de nombre Asociación para el Desarrollo de los Pueblos (ADP), con el apoyo de la Asociación Fontilles de España, viene impulsando un plan integral de lucha contra la enfermedad para alcanzar su eliminación en las comunidades afectadas.

El plan tiene como acciones prioritarias la búsqueda activa de enfermos para su incorporación oportuna al tratamiento con la Poliquimioterapia según las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la educación sobre la enfermedad con el propósito facilitar su identificación así como erradicar los estigmas que le acompaña entre los pobladores.

El impacto tan complejo que tiene la Lepra sobre los enfermos como en los individuos sanos de una comunidad, es la razón del porqué a lo largo de siete años de labor, los actores claves en las acciones desarrolladas han sido las propias familias gracias a la base social organizativa estructurada por ellas mismas vista a través del trabajo sostenido en red que realizan cientos de maestros locales, promotores de salud voluntarios y comisiones de vigilancia epidemiológicas adiestradas por la institución en la identificación temprana, control, prevención y multiplicación de conocimientos sobre la enfermedad.

No cabe la menor duda del éxito obtenido por el plan integral desplegado al conseguir un importante decreciente número de enfermos registrados en el periodo antes mencionado, sobre todo con formas Paucibacilares y en su gran mayoría niños entre 6 y 15 años, pasando de 55 casos captados en el año 2000 a 10 casos los captados en el año 2007.

Dr. NELSON CABALLERO JIMÉNEZ
Coordinador Médico Programa Lepra
ADP

EMPLEO DEL PCR EN EL DIAGNÓSTICO DE LEPROSIS EN NICARAGUA Y HONDURAS

Un trabajo de corte investigativo desarrollado en el año 2002 por médicos de la Asociación Fontilles de España y la Asociación para el Desarrollo de los Pueblos (ADP) en los focos de Lepra más importantes de Nicaragua localizados en los departamentos de San Francisco Libre y Chinandega permitió detectar un importante número de casos presuntivos de Lepra Paucibacilar, en su mayoría niños con edades entre los 6 y 15 años, quienes presentaban una o dos lesiones de tipo nodular o papular, sin embargo en varios de ellos desde el punto de vista clínico y con el empleo de las técnicas habituales de laboratorio fue difícil confirmar el diagnóstico.

Posteriormente, considerando las probabilidades de detectar casos de la enfermedad en comunidades del departamento hondureño de Choluteca, fronterizas con comunidades afectadas del municipio Somotillo perteneciente al departamento nicaragüense de Chinandega y donde existe una interesante casuística de enfermos, situación semejante fue encontrada en los pesquisajes realizados por médicos de la Asociación para el Desarrollo de los Pueblos (ADP) en el año 2005.

Ante este curioso fenómeno, con el apoyo del equipo médico de investigación de la Asociación Fontilles, se decidió acudir al empleo de técnicas de diagnóstico más avanzado en el campo de la Biología Molecular, en este caso la prueba de Reacción en Cadena a la Polimerasa (PCR) por su alta sensibilidad y especificidad, con la cual no solo se ha podido confirmar casos de Lepra, sino también la presencia de una forma atípica no ulcerada de la Leishmaniasis cutánea, cuyas lesiones son muy parecidas a las presentes en la Lepra Paucibacilar Infantil.

En el mes de abril del 2007 el equipo médico de investigación de la Asociación de Fontilles se desplazó a Honduras para tomar muestras en tres municipios del departamento de Choluteca e impartir un curso de Leprología a 41 recursos de salud, entre ellos médicos y personal de enfermería. Después se trasladó a Nicaragua con el propósito de brindar en la Universidad Centroamericana de Managua otro curso, pero en esta ocasión sobre el empleo del PCR para el diagnóstico de la Lepra y Leishmaniasis Atípica Cutánea a un grupo de 24 técnicos de laboratorio.

Ahora, la Asociación Fontilles de España, se ha propuesto apoyar en el 2008 la extensión del estudio en ambas regiones gracias a un convenio de colaboración auspiciado en conjunto con la Universidad Miguel Hernández de Alicante, España y el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Central de Managua, Nicaragua. Precisamente, este último será el centro de referencia de las muestras tomadas por los médicos de la Asociación para el Desarrollo de los Pueblos (ADP) y Secretaría de Salud de Choluteca en los pesquisajes.

Dr. NELSON CABALLERO JIMÉNEZ
Coordinador Médico Programa de Lepra
ADP



Personal facultativo aprendiendo la técnica de PCR.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LEPRO. LESIÓN NERVIOSA EN LA ENFERMEDAD DE HANSEN

Fátima Moll Cervera*

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo, la enfermedad de Hansen fue considerada una enfermedad infecto-contagiosa puramente dermatológica, cuya afectación neural era siempre secundaria a la afectación cutánea. Fue a partir de los años 50 cuando se le empieza a dar importancia a la afectación neurológica de esta enfermedad y a las consecuencias de la misma. Hay que tener en cuenta que, aunque en nuestra sociedad la principal causa de neuropatías sigue siendo la diabetes, en todo el mundo es la lepra la que mayor número de lesiones neurológicas provoca. La importancia de la afectación neurológica radica en que:

- Puede ser el primer síntoma de enfermedad.
- Marcan siempre el pronóstico funcional del enfermo.
- Pueden constituir, en algunos casos, la clínica predominante.

Por todo ello, con un buen conocimiento de la afectación neurológica en lepra, conseguiremos obtener un diagnóstico precoz de la enfermedad, tan importante para el tratamiento y la erradicación de la misma, y prevenir la aparición de aquellas deformidades provocadas por esta afectación neural que tanto incapacitan al paciente afecto de Lepra.

PATOGENIA DE LA LESIÓN NERVIOSA

El tejido nervioso es uno de los más susceptibles a lesionarse durante la evolución de la lepra.

Existen varias teorías para explicar la entrada del *M. leprae* en el nervio, y diferentes factores que van a influir en las manifestaciones clínicas de esta afectación nerviosa.

* *Coordinadora sanitaria de Proyectos y fisioterapeuta. Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles.*

Algunas teorías defienden que, el bacilo, que se encuentra en la piel, en forma de lesiones maculares, en un primer estadio de la enfermedad, compromete las terminaciones sensitivas terminales y los receptores sensitivos, dando lugar a anestesia en esa zona. Desde aquí, los bacilos pasan a lesionar el tronco nervioso mixto, provocando así la afectación motora y vegetativa; o bien que estos bacilos que están en la piel pueden ser fagocitados por las células de Schwann, las cuales están protegidas inmunológicamente y permiten la multiplicación de los bacilos en su interior. Desde ahí, y por simple mecanismo de contigüidad, ascenderá a lo largo del tronco nervioso. Los bacilos también pueden ser fagocitados por macrófagos en la dermis y desde ahí invadir el endoneuro y las células de Schwann.

Otras teorías explican que los bacilos pueden invadir el tronco nervioso a través de los vasos sanguíneos del endoneuro durante una bacteriemia. Las bacteriemias se dan en todas las formas clínicas de lepra; un microtrauma en el nervio puede comprometer la barrera vasos sanguíneos-nervio.

La presencia de bacilos en el nervio periférico y las diferentes respuestas inmunológicas del huésped hacia esta invasión bacilar, junto con las específicas condiciones locales en ciertas áreas anatómicas por donde transcurren aquellos nervios periféricos más comúnmente dañados en esta enfermedad, conlleva a una variedad de diferentes mecanismos lesionales, como la inflamación, la isquemia, compresión mecánica...

FACTORES DETERMINANTES DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LEPRA

Sea cual sea el mecanismo por el cual el *M. leprae* invade el sistema nervioso periférico, las manifestaciones clínicas provocadas por esta invasión van a depender, de alguna forma, de algunos factores, entre los que destacan:

GRADO DE RESPUESTA O RESISTENCIA INMUNOLÓGICA DEL PACIENTE

Según la forma clínica de enfermedad del paciente, lo cual depende directamente de la respuesta de éste al bacilo, nos encontraremos con diferentes grados de afectación nerviosa. Así pues, se observa que:

- En lepra tuberculoide, nos encontramos graves lesiones nerviosas producidas por mecanismos de destrucción en un número pequeño de nervios periféricos.
- En lepra dimorfa, el número de nervios dañados es mayor y existe la posibilidad de graves neuritis que nos llevarían a importantes deformidades.
- En lepra lepromatosa, será mayor el número de nervios comprometidos, pero menor la posibilidad de parálisis motora, pues el mecanismo de lesión es por compresión.

DISTANCIA ENTRE EL NERVIO Y LA SUPERFICIE DEL CUERPO

Cuanto mayor es la distancia, menor la posibilidad de lesión neural. De hecho, los nervios más comúnmente dañados suelen ser nervios bastante superficiales, y ello puede ser debido a tres causas:

- Estos nervios son más susceptibles a sufrir traumatismos.
- Facilidad de pase para los bacilos desde el tejido cutáneo hasta el nervioso.
- Baja temperatura de estos nervios, habiéndose comprobado que el bacilo tiene predilección por lugares fríos (lóbulo de las orejas, nervios superficiales...).
- Compresión de los nervios hipertróficos en canales osteoligamentosos.

DÉFICIT CIRCULATORIO

Puesto que se han encontrado casos de hipertrofia y lesión nerviosa con escasas manifestaciones clínicas y al contrario, dónde graves alteraciones sensitivas y motoras no corresponden con el estado del nervio, se piensa que el grado de irrigación del nervio puede influir en estas neuritis, de manera que si se mejora éste, puede llegar a mejorar la neuritis.

LA LESIÓN NERVIOSA EN LEPROSIS

Las principales características de la afectación neurológica en lepra son:

- En la enfermedad de Hansen solamente se verá afectado el Sistema Nervioso Periférico. No se afecta el Sistema Nervioso Central.
- Se pueden observar alteraciones neurológicas en todas las formas clínicas de enfermedad, excepto en Leprosis Indeterminada.
- Es más, podemos encontrar casos de lepra con lesiones únicamente nerviosas: son las *formas neuríticas puras*.
- La Neuropatía suele ser lenta, insidiosa y de larga evolución. No obstante, durante las leproreacciones puede haber lesión neurológica aguda.

Los signos de lesión nerviosa en la enfermedad de Hansen incluyen el engrosamiento del nervio periférico y las alteraciones sensitivas, motoras y tróficas.

El engrosamiento del tronco nervioso periférico es una característica patognomónica de esta enfermedad. El nervio afectado presenta un aumento de su volumen y de su consistencia, pudiendo palparse fácilmente en canales óseos cercanos a la superficie corporal. Algunas complicaciones a este engrosamiento del nervio son el *absceso neural* y la *calcificación*.

En cuanto a las alteraciones sensitivas, motoras y tróficas, que siempre siguen este orden en el curso evolutivo, destacaremos la importancia de una buena evolución y diagnóstico precoz de las mismas para la pauta de tratamiento y la prevención de discapacidades consecuentes de la lesión nerviosa en lepra.

NERVIOS MÁS COMÚNMENTE AFECTADOS

Aunque cualquier rama nerviosa periférica se puede ver afectado por el *M. leprae*, hay diferentes troncos nervios que con mucha frecuencia se ven dañados en pacientes de lepra. Estos son, en miembros superiores: el nervio Cubital, el Mediano y, menos frecuentemente, el Radial. En miembros inferiores: el nervio Ciático Poplíteo Externo y el Tibial Posterior. Y en la cara, el nervio Facial y el Trigémino.

En el gráfico siguiente podemos observar las zonas donde con mayor facilidad se puede explorar el engrosamiento de estos troncos nerviosos periféricos, por ser zonas superficiales de paso de los nervios por canales óseos.

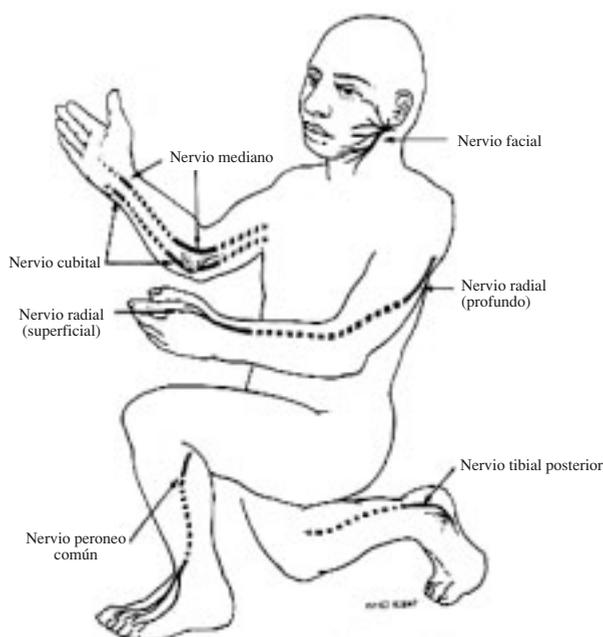


Figura 1: Troncos nerviosos que se afectan con más frecuencia en la lepra

En cuanto a la palpación de troncos nerviosos cutáneos, recientemente se recomienda la búsqueda de engrosamiento al menos en el nervio auricular, en el nervio cubital, en el Radial superficial y en el Ciático Poplíteo Externo.

FASES DE AFECTACIÓN NERVIOSA

La afectación de un tronco nervioso periférico en lepra tendrá lugar en diferentes fases según el estado evolutivo de la enfermedad. En un primer **Estadio de Afectación** podremos palpar el engrosamiento del nervio periférico, sobre todo en aquellas zonas de paso representadas en el gráfico. Este nervio podrá aparecer como doloroso o simplemente sensible a la palpación, pero la función nerviosa (sensitiva y motora) todavía estará conservada. Si no se diagnostica la lesión nerviosa en este estadio y no se le administra el tratamiento, farmacológico o físico, necesario, la afectación del nervio progresará hasta un **Estadio de Alteración**, en el cual a pesar de que ya existirá una pérdida de la sensibilidad, una anhidrosis y una afectación de los músculos, bien sea sólo debilidad muscular o ya una parálisis completa pero reciente, la recuperación de estas funciones nerviosas perdidas es todavía posible. Llegados al **Estadio de Destrucción**, la parálisis completa del nervio es superior a un año de evolución, el nervio está totalmente destruido, su afectación es irreversible y su recuperación no viable.

ALTERACIONES SENSITIVAS

En Lepra podemos encontrar distintos tipos de *compromiso sensitivo*, según las causas del mismo: hablaremos de *Compromiso Insular*, cuando nos refiramos a aquel que acompaña a las lesiones cutáneas o el que queda allí donde había lesión cutánea. El *Compromiso Ramuscular*, tiene lugar por afectación de las terminaciones nerviosas finales y de los receptores sensitivos presentes en la piel. En último lugar, el *Compromiso Troncular*, seguirá en territorio de distribución del tronco nervioso periférico en cuestión.

El compromiso sensitivo ramuscular es el que se observa con más frecuencia. Sigue un orden sistemático a la hora de su avance: de la extremidad distal a la proximal (avance acrotérico), tanto en MMII como en MMSS.

En todos los casos de compromiso sensitivo, se afecta primero la sensibilidad superficial (térmica, dolorosa y táctil, siguiendo este orden) y en segundo lugar la sensibilidad profunda, de avance mucho más lento que el compromiso sensitivo superficial.

Podemos encontrarnos con dos tipos de trastornos sensitivos: los **subjetivos**, como las hiperestésias, la sensación de hormigueo, el acorchamiento, los calambres, los dolores intensos (cuando hay compromiso de los troncos nerviosos) o a pequeños traumatismos (en lesiones cutáneas). Posteriormente a esta fase, aparecen la hipoestesia y la anestesia, como consecuencia de lesiones de receptores sensitivos y fibras nerviosas aferentes (sensación de piel "muerta o dormida"). Los trastornos **objetivos**, como la alteración de la sensibilidad térmica (incapacidad para discriminar entre frío y calor), dolorosa, táctil (incapacidad para percibir estímulos dolorosos y táctiles) y profunda, aparecen tras un período, más o menos largo, de presentarse los primeros.

EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

La exploración de la sensibilidad es fundamental por su importancia diagnóstica, siendo muchas veces, en ausencia de otros síntomas, premisa suficiente para diagnosticar la lepra. En la enfermedad de la lepra, y en un trabajo de campo, es suficiente una exploración sensitiva detallada de la sensibilidad superficial:

- **Sensibilidad térmica:** utilizamos dos tubos de ensayo, uno con agua caliente a 45°C y el otro con agua a 15°C de temperatura. Estimulamos la zona aleatoriamente con uno o el otro, y preguntamos al paciente si estamos estimulando con el tubo caliente o el frío. Se puede utilizar también un sensor térmico con pilas.
- **Sensibilidad dolorosa:** estimulamos la zona a evaluar con la extremidad afilada y la roma de una aguja de inyectar, y preguntamos al paciente si estamos pinchándole o tocándole.
- **Sensibilidad táctil:** para la exploración de la sensibilidad táctil podemos utilizar dos métodos, según los recursos que tengamos:
 - *Test del algodón:* estimular diferentes puntos de la zona a evaluar con una torunda de algodón, y pedirle al paciente que señale con la otra mano, dónde estamos tocándole.
 - *Monofilamentos de Semmes Weinstein:* set de 20 monofilamentos de nailon de diferentes diámetros que nos permiten monitorizar de manera más exacta la evaluación de esta sensibilidad.

Estimularemos perpendicularmente diferentes puntos de la zona a evaluar empezando con el monofilamento más fino, y preguntaremos al paciente si percibe el estímulo. En el caso de que no lo perciba, iremos estimulando con diferentes monofilamentos, aumentando el grosor del diámetro sucesivamente.

ALTERACIONES MOTORAS

Las alteraciones motoras son siempre posteriores a las alteraciones de la sensibilidad superficial, y, por lo tanto, menos frecuentes que aquellas. Al igual que las alteraciones sensitivas, se darán en las partes distales, sobre todo manos, pies y cara. Excepto en algunas ocasiones, como son los episodios de leproreacciones, su curso es lento y progresivo.

El primer síntoma de trastorno motor es la torpeza de movimientos, seguida de debilidad muscular, parálisis y aparición de deformidades. Los trastornos motores dependerán siempre del tronco nervioso afectado. Así pues, según el nervio lesionado, nos encontraremos con:

LESIÓN DEL N. CUBITAL

Atrofia de la musculatura hipotenar, dificultad en los movimientos del 4.º y 5.º dedo, atrofia en el primer espacio interóseo, *garra cubital* y dificultad en la aproximación del pulgar.

LESIÓN DEL N. MEDIANO

Dificultad en los movimientos de los demás dedos, *garra mediana* (que por ser posterior a la cubital suele asociarse a ésta, dando lugar a la *garra cubito-mediana*), dificultad para la flexión, oposición y abducción del pulgar y atrofia de la musculatura tenar, dando lugar a la *mano simiesca*.

LESIÓN DEL N. RADIAL

Es más rara que las dos anteriores y posterior a ellas. El paciente presentará dificultad o incapacidad (según el grado de lesión) para realizar la extensión de muñeca, la extensión de dedos y la supinación del antebrazo, dando lugar a la *mano caída o péndula*.

LESIÓN DEL N. CIÁTICO POPLÍTEO EXTERNO

Dificultad en el movimiento de flexión dorsal del pie y de extensión de los dedos, lo cual dará lugar a un *pie caído* o *pie tombant*. Si también hay dificultad en el movimiento de la pronación y abducción del pie, y, puesto que la musculatura inversora del pie sigue funcionando, aparecerá el *pie equino-varo*.

LESIÓN DEL N. TIBIAL POSTERIOR

Se afecta la musculatura intrínseca del pie, lo cual nos dará la deformidad de los *dedos en garra*, al igual que sucedía en las manos.

LESIÓN DEL N. FACIAL

Habrà dificultad o incapacidad para realizar los movimientos de la mímica, cerrar los ojos (*lagofthalmos*), dificultad en los movimientos de la boca...

EXPLORACIÓN DE LA MOTILIDAD O DE LA FUERZA MOTORA

Para explorar la fuerza motora en enfermos de lepra, nos basamos en realizar un balance muscular de los músculos más representativos de cada uno de los Sistemas Neuromusculares más comúnmente afectados. Se pueden utilizar diversas

escalas de evaluación, desde las más sencillas, con tres niveles de diferenciación, a otras más complejas:

Se le pide al paciente que realice ciertos movimientos, explicándoselos detenidamente o demostrándoselos. Si el paciente es capaz de realizarlos, consideraremos el músculo como *normal*. Si el paciente se cansa, o no realiza el movimiento en toda la amplitud del mismo, si no que inicia la contracción, pero no llega a la amplitud máxima, diremos que el músculo está *débil*. Si el músculo no se contrae al pedirle el movimiento, diremos que está *paralizado*.

Otras clasificaciones más complejas que la anterior, consisten en comprobar si el músculo es capaz de realizar el movimiento contra resistencia manual que será aplicada por el examinador.

Como se ha dicho anteriormente, en enfermos de lepra nos valdrá la evaluación de algunos de los músculos inervados por cada nervio para establecer el estado funcional de éstos. Así pues, en los miembros superiores exploraremos:

- El nervio **cubital**, en concreto su inervación del *Abductor del 5.º dedo*, pidiéndole al paciente que separe el 5.º dedo aplicándole resistencia a la altura de la segunda falange; el *1.º Interóseo dorsal*, le pediremos que separe el 2.º dedo y los *Interóseos y Lumbricales del 3.º y 4.º dedo*, pidiéndole al paciente que levante los dedos, flexionando las MCF y extendiendo las demás falanges (mano en visera).
- El nervio **mediano**, representado por el músculo *Abductor corto del pulgar*: le pedimos al enfermo que levante el pulgar perpendicularmente, manteniéndolo elevado mientras le aplicamos una resistencia en la falange proximal del pulgar, en sentido hacia enfrente y hacia abajo.
- El nervio **radial**, aunque menos comúnmente afectado también deberá ser explorado y su estado se registrará junto al de los demás. Para su evaluación utilizaremos la *Musculatura extensora del puño*, pidiéndole al enfermo que suba el puño hacia arriba, aplicándole resistencia en el dorso de la mano.

En los miembros inferiores los nervios a valorar serán:

- El nervio **peroneo común** (o ciático poplíteo externo) en su ramo profundo y superficial, mediante el balance muscular de los músculos *Tibial anterior* (le pedimos al paciente la dorsiflexión de tobillo. Aplicaremos resistencia en sentido contrario al movimiento si éste es realizado en su amplitud completa), *Extensor propio del dedo gordo* y *Extensor largo de los dedos*, pidiéndole al paciente que “suba” o extienda el dedo gordo del pie y los demás dedos y *los músculos Peroneo largo y corto* (inervados por la rama superficial del peroneo común), se le pide al paciente que dirija el pie hacia la eversión y nosotros le aplicamos resistencia a nivel del 5.º metatarsiano hacia la inversión.

- El nervio **tibial posterior**, que inerva la musculatura intrínseca del pie. Debido a la dificultad para explorar dicha musculatura, muchas veces se recurre a una buena evaluación de la sensibilidad de la región inervada por el tibial posterior para descartar la afectación de dicho nervio.

En la cara, valoraremos motrizmente el nervio **facial**, mediante la fuerza muscular de los *músculos orbiculares*: le pediremos al paciente que cierre los ojos suavemente y con el dedo meñique intentaremos elevar el párpado superior, sintiendo la resistencia; al soltar observaremos el tiempo que tarda en volver a la posición inicial. Le pediremos también que cierre sus ojos con fuerza y observaremos las arrugas que se forman alrededor de los ojos, comparando un lado con el otro. Observamos también si existe apertura en alguno de los dos ojos, midiéndola en tal caso con una regla milimetrada.

Los resultados obtenidos en esta exploración, al igual que los obtenidos en la palpación de troncos nerviosos periféricos, en la evaluación de la sensibilidad superficial y en la observación de las alteraciones tróficas que seguidamente se presenta, se recogen en la Historia del paciente, en la Ficha de Evaluación Neurológica.

ALTERACIONES TRÓFICAS

Las alteraciones tróficas aparecen posteriormente a las alteraciones sensitivas y motoras y como consecuencia directa de éstas, junto con otras alteraciones vasculares y del sistema nervioso simpático. Como las alteraciones sensitivas y motoras, también aparecen en las extremidades distales de MMSS y MMII. Los trastornos tróficos más frecuentes son:

- En la piel: anhidrosis, hiperqueratosis, fisuras, panadizos, piel ictiósica, piel hiperpigmentada...
- En el folículo pilosebáceo: alopecias en cejas, pestañas, antebrazos y piernas.
- Alteraciones en las uñas: adelgazamiento, estriaciones, fragilidad, engrosamiento...
- En los huesos y articulaciones: acroosteolisis, osteoartritis, periostitis, osteomielitis, infecciones secundarias, desorganización de articulaciones (articulación de Charcot, ainhum o pseudoainhum)...
- En tendones y músculos: retracciones tendinosas y amiotrofias.
- Trastornos vasomotores: acrocianosis, edemas, elefantiasis...
- Úlceras: las heridas que no cicatrizan, acaban por cronificarse, denominándose entonces úlceras. Las úlceras plantares, también llamadas mal perforante plantar, son las más frecuentes.
- Úlceras plantares: aparecen en la planta del pie por la pérdida de sensibilidad protectora al lesionarse el nervio tibial posterior. El paciente que rea-

liza largas caminatas con pasos largos frecuentemente, transmite a su pie pequeños traumatismos repetitivos sobre la misma zona, principalmente la del antepie, en la base del 1.º metatarsiano, en el borde externo del pie o en el talón, de los cuales no puede protegerse porque no siente el dolor que su pie con sensibilidad intacta sentiría. Esta sensibilidad alterada, junto con la anhidrosis, la parálisis de los músculos intrínsecos del pie, modificando también las presiones normales al andar, y la pérdida del cojinetado adiposo protector que normalmente aparece debajo de la cabeza de los metatarsianos, aumentarán el riesgo de presenciar úlceras plantares en pacientes con lepra.

La úlcera plantar, que inicialmente consistirá en una zona de enrojecimiento cutáneo y calor local, irá aumentando en profundidad y gravedad pudiendo comprometer tejidos más profundos como pueden ser el tendón o incluso el hueso, dando lugar a una osteomielitis con una posterior necrosis y pérdida de segmentos óseos.

Clínica y Diagnóstico

Fogagnolo L, Macedo de Souza E, Cintra ML, Neves Ferreira Velho PE. Reacciones vasculares necróticas en lepra. [*Vasculonecrotic reactions in leprosy*]. Braz J Infect Dis [en línea] 2007; 11(3):378-382. [Citado el 15 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v11n3/a16v11n3.pdf>>.

Resumen:

Los pacientes multibacilares o de tipo borderline pueden presentar dos tipos de reacciones vasculares necróticas: fenómeno de Lucio y el asociado a eritema nodosum leprosum. Aunque se pueden distinguir por características clínicas e histológicas; se suelen utilizar ambos como sinónimos. Se deben clasificar las leproreacciones por causas farmacológicas, ya que el fenómeno de Lucio no responde a la talidomida. Los autores descubrimos dos casos de fenómenos vasculonecroticos en la lepra lepromatosa que comparten las características clínicas e histopatológicas de ambos subtipos. Los hallazgos pueden revelar la naturaleza espectral de las reacciones en la lepra y enfatizan la importancia de la correlación clínico-patológica, para una mejor clasificación. Nuestros hallazgos pueden contribuir a la comprensión de la patogénesis de las leproreacciones, ampliar conocimientos sobre el tratamiento estándar y proporcionar los antecedentes científicos para diseñar las estrategias terapéuticas para tratar estas complicaciones.

Jardim MR, Illarramendi X, Nascimento OJM, Nery JAC, Sales AM, Sampaio EP, Sarno E. Lepra neural pura. [*Pure neural leprosy*]. Arq Neuropsiquiatr [en línea] 2007; 65(4-A):969-973. [Citado el 17 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v65n4a/a09v654a.pdf>>.

Resumen:

La poliquimioterapia (PQT) con rifampicina, dapsona y clofazimina trata la infección en la lepra, pero no es suficiente para detener las alteraciones neurológicas que originan trastornos y discapacidades. Este estudio seriado de casos evalúa los beneficios del uso combinado de esteroides y PQT en la prevención de la alteración neural en pacientes con lepra neural pura (PNL). Además de la PQT, a 24 pacientes (88% arones, edades 20-79 años, media=41) se les administró una dosis matinal diaria de 60 mg de prednisolona (PDN) reducida gradualmente 10 mg durante cada uno de los 5 meses siguientes. La PNL se diagnosticó clínica-

mente y fue confirmada por histopatología neural o PCR. Se observó baja prevalencia de reacciones (8.3%) después del alta farmacológica. Sin embargo, la mayoría de los parámetros clínicos revelaron una mejoría significativa y una reducción del bloqueo en la conducción neural en el 42% de los pacientes. La administración de PDN a dosis completa mejoró la condición clínica y electrofisiológica de los pacientes PNL, contribuyendo a la futura prevención de las alteraciones neurológicas.

Marques SA, Lastória JC, Putinatti MS de MA, Camargo RMP de, Marques MEA. Paracoccidiomicosis: lesiones cutáneas infiltradas tipo sarcoidosis diagnosticadas como lepra tuberculoide. [*Paracoccidiomycosis: infiltrated, sarcoid-like cutaneous lesions misinterpreted as tuberculoid leprosy*]. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 2008; 50(1): 47-50.

Resumen:

Los autores informan sobre un caso de paracoccidiomicosis mal diagnosticado como lepra tuberculoide, después de un examen tanto clínico como histológico. La lesión cutánea tipo sarcoidosis como presentación inicial es extraña en pacientes jóvenes con paracoccidiomicosis y que puede simular otras enfermedades infecciosas o inflamatorias. Mediante la histología, el granuloma tuberculoide resulta similar. Un tratamiento con dapsona, un derivado de las sulfamidas, podría haber retrasado el curso clínico natural de la enfermedad hacia el clásico tipo juvenil de paracoccidiomicosis, detectado después de 24 meses de haber tratado al paciente de lepra.

Pardal Fernández JM, Rodríguez Vázquez M, Fernández Aragón G, Iñiguez de Onzoño L, García Muñozguren S. Lepra y neuropatía grave en dos nativos españoles. Rev Neurol 2007; 45(12):734-8.

Resumen:

Introducción. La lepra es una infección humana muy extendida, endémica de regiones con malas condiciones sanitarias, en especial hacinamiento, malnutrición y deficientes condiciones sanitarias. La enfermedad se caracteriza por dermatopatía, bastante típica; pero, sobre todo, neuropatía, que se convierte con mucha frecuencia en protagonista. La alteración del nervio viene definida en la mayor parte de casos por déficit sensitivos de predominio distal y multineuritis en los lugares de atrapamiento neural.

Casos clínicos. Dos pacientes, españoles nativos, presentaron cuadros muy superponibles: parestesias y distesias continuas en guante y calcetín de meses o incluso años de evolución, incluso impotencia funcional, en uno de los casos provocando un trastorno de la marcha muy importante. En los dos se determinó la

condición inmunológica como lepra borderline lepromatosa. El estudio neurofisiológico determinó la presencia de polineuropatía axonal sensitivomotora grave y difusa de predominio distal, y varios atrapamientos nerviosos. El tratamiento mejoró muy significativamente la enfermedad dermatológica y, de manera parcial, aunque satisfactoria, la neurológica.

Conclusión. Describimos dos españoles con lepra borderline lepromatosa sin antecedentes, en los que predominó sintomáticamente la neuropatía. Destacamos la rápida progresión de las neuropatías, probablemente por un cambio en la 'polaridad', la gravedad de los déficits neurológicos en contraste con la patología dermatológica, en una situación inmunológica poco habitual. El número creciente de afectados nativos del primer mundo, incluso sin antecedentes relevantes, indica que no sólo debemos pensar en lepra en pacientes inmigrantes procedentes de lugares endémicos, aunque las relaciones epidemiológicas no están totalmente determinadas.

Soto I, Vaquero NL, Yonadi V. Compromiso genital en un paciente con lepra lepromatosa. *Rev Argent Dermatol* 2007; 88(1): 22-25.

Resumen:

El compromiso de los órganos genitales masculinos en la lepra, se observa con mayor frecuencia en el transcurso de los cuadros reaccionales. Sin embargo, fuera de estos episodios agudos, la piel y mucosa de los genitales externos pueden estar comprometidas por lesiones específicas. Se comunica el caso de un paciente hanseniano que recidivó, lepromatoso con lesiones infiltradas y nodulares en prepucio y lóbulo auricular, como únicas manifestaciones de la enfermedad.

Epidemiología y Prevención

Silva AR da, Lima Portela EG, Batista de Matos W, Bastos Silva CC, Graça do Rosario Gonçalves E da. Lepra en el municipio de Buriticupu, Estado de Maranhão: búsqueda activa entre la población estudiantil. [*Leprosy in the municipality of Buriticupu, State of Maranhão: active search among the student population*]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(6): 657-60.

Resumen:

El estudio se marcó el objetivo de determinar el coeficiente de detección de la lepra entre la población estudiantil del municipio de Buriticupu, Estado de Maranhão. Se empleó un sistema activo de búsqueda de casos, abarcando una población de 14.653 estudiantes en 53 colegios del municipio. El examen clí-

nico detectó 20 casos posibles de lepra que representa un coeficiente de detección de 13,6/10.000 estudiantes. En todos los casos, se efectuó una baciloscopia cutánea y resultó positiva en 2 casos. La forma clínica predominante era la indeterminada con 12 casos (60%), seguida por la forma tuberculoide con 5 (25%) y la forma dimorfa con 2 (10%). Se tomaron biopsias de 11 pacientes y el examen histopatológico reveló hallazgos comunes de hiperqueratosis, infiltrado mononuclear y ectasia de vasos y músculos erectores pilosos aislados. El estudio también consiguió identificar otras formas infecciosas de enfermedades cutáneas: pitiriasis versicolor en 793, sarna en 361 y dermatofitosis en 119. También se detectaron diversas condiciones no-específicas como cicatrices, nevus y excoriaciones en 1,020 estudiantes.

Estudios Experimentales

Agrawal VP, Shetty VP. Comparación del ensayo radioespirométrico Buddemeyer con el ensayo ATP y test de la almohadilla plantar en la detección de *Mycobacterium leprae* viable de muestras clínicas. [*Comparison of radiorespirometric Buddemeyer assay with ATP assay and mouse foot pad test in detecting viable Mycobacterium leprae from clinical samples*]. Indian J Med Microbiol [en línea] 2007; 25(4):358-363. [Citado el 2 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.ijmm.org/text.asp?2007/25/4/358/37339>>.

Resumen:

Objetivo: Este estudio compara los resultados de la técnica radioespirométrica Buddemeyer con la determinación de adenosina trifosfato (ATP) y almohadilla plantar (MFP) para validar la sensibilidad de la técnica Buddemeyer en la detección de *M. leprae* viable en muestras clínicas. **Métodos:** Se evaluó la viabilidad con los tres métodos en 60 muestras de biopsias cutáneas, incluyendo 20 lepromatosos sin tratar (BL-LL), 13 BL-LL tratados, 12 borderline tuberculoides a borderline (BT-BB) sin tratar y 15 BT-BB tratados. **Resultados:** De los 20 BL-LL no tratados, se detectó positividad revelando la presencia de *M. leprae* viable en 85, 60 y 85% con Buddemeyer, ATP y MFP respectivamente. Entre los 13 casos BL-LL tratados, los resultados fueron el 61, 54 y 0%; entre los 12 BT-BB sin tratar, los resultados fueron 58, 16 y 16% y entre los 15 BT-BB tratados, 46, 20 y 0% respectivamente. **Conclusión:** La sensibilidad en la detección (resultados positivos) con las tres técnicas era muy comparable en los dos grupos no tratados. Por otro lado, en los dos grupos tratados, una gran proporción de los casos resultaron positivos en los test *in vitro*, pero ninguna con el MFP. De entre los test *in vitro*, el ensayo Buddemeyer resultó el mejor en términos de sensibilidad y especificidad.

Duthie MS, Reece ST, Lahiri R, Goto W, Raman VS, Kaplan J, Ireton GC, Bertholet S, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Reed SG. Respuestas celulares antígeno-específicas y humorales inducidas por infección intradérmica de *Mycobacterium leprae* en la oreja de ratón. [*Antigen-specific cellular and humoral responses are induced by intradermal Mycobacterium leprae infection of the mouse ear*]. *Infection and Immunity* [en línea] 2007; 75(11):5290-7. [Citado el 4 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://iai.asm.org/cgi/content/abstract/75/11/5290>>.

Resumen:

La lepra está causada por la infección con *Mycobacterium leprae*. Las respuestas inmunológicas de los pacientes de lepra pueden ser diversas, desde una fuerte respuesta celular con un déficit o cantidad normal de anticuerpos *M. leprae*-específicos a una fuerte respuesta celular. La lepra tarda años en manifestarse y esto ha perjudicado el estudio de la enfermedad y el desarrollo de la respuesta inmune en humanos infectados. Para definir más adecuadamente el desarrollo de la respuesta inmunológica durante la lepra hemos desarrollado un modelo de infección *M. leprae* en la oreja. La inoculación intradérmica del *M. leprae* en la oreja consiguió no solo la infección, sino la formación de una respuesta inflamatoria crónica. La respuesta inflamatoria es localizada, formada por una infiltración célula-T en la oreja y congestión celular en los nódulos linfáticos. La formación de inflamación local crónica se previene administrando rifampicina. Destaca en contraste con la infección subcutánea con *M. leprae* en la almohadilla plantar la detección de respuestas sistémicas de gamma interferon *M. leprae*-específico y anticuerpos. Estos resultados avalan la utilidad de la infección intradérmica en la oreja, tanto para la inducción como la mejor comprensión de la respuesta inmune durante la infección por *M. leprae* y la identificación o evaluación de nuevos tratamientos.

General e Historia

Jacob JT, Franco-Paredes C. La estigmatización de la lepra en la India y su impacto sobre los planteamientos futuros de su eliminación y control. [*The stigmatization of leprosy in India and its impact on future approaches to elimination and control*]. *PLoS Negl Trop Dis* [en línea] 2008; 2(1): e113. [Citado el 29 de febrero de 2008]. Disponible en internet: <<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000113>>.

Resumen:

Tradicionalmente, la India se acepta como el lugar de origen de la lepra. Se cree que la enfermedad a partir de ahí, se diseminó vía comercio y guerras a la

China, Egipto y el Oriente Medio y más tarde a Europa y las Américas. Desde tiempos remotos hasta los actuales, la sociedad india trata la lepra de forma muy particular respecto a costumbres y leyes, una forma de actuar por motivos científicos y actitudes culturales. Los desafíos futuros de la lepra en cuanto a su control incluyen múltiples esquemas de medicamentos, estigma y lagunas en cuanto a la educación sanitaria sobre la misma. Al observar la historia de la lepra en India, proponemos que el éxito continuado en su eliminación y control requiere un planteamiento integral que abarque estos temas.

Mori L, Libero G de. Presentación de antígenos lipídicos a las células T. [*Presentation of lipid antigens to T cells*]. Immunol Lett [en línea] 2008; 117(1): 1-8. [Citado el 18 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.science-direct.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T75-4RKMB4G-1&_user=10&_coverDate=04%2F15%2F2008&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=f2289c84e3c8299e429b3ef740b935f3>.

Resumen:

Las células T específicas para antígenos lipídicos participan en la regulación de la respuesta inmune durante las infecciones, inmunovigilancia tumoral, alergia y enfermedades autoinmunes. Las células T reconocen los antígenos lipídicos como complejos formados con moléculas portadoras de antígeno CD1, parecidos complejos de reconocimiento péptido-MHC. Las propiedades biofísicas de los lípidos exigen mecanismos muy particulares para su liberación, internalización en células portadoras de antígenos, tránsito a membranas, procesamiento y carga de moléculas CD1. Cada uno de estos pasos está controlado a nivel molecular y celular y determina la inmunogenicidad lipídica. Los antígenos lipídicos pueden derivar de microbios y de metabolismo celular, permitiendo al sistema inmunológico revisar un largo repertorio de moléculas inmunogénicas. El reconocimiento de los lípidos antigénicos facilita la detección de los agentes infecciosos y la iniciación de las respuestas comprometidas en la inmunoregulación y autoinmunidad. Esta revisión se centra en la presentación de los mecanismos y reconocimiento específico de los antígenos lipídicos bacterianos y revisa los puntos más notables.

Inmunopatología

Belgaumkar VA, Gokhale NR, Majan PM, Bharadwaj R, Pandit DP, Deshpande S. Perfiles de citocinas circulantes en lepra. [*Circulating cytokine profiles in leprosy patients*]. Lepr Rev 2007; 78(3):223-230.

Resumen:

Antecedentes: La lepra es una enfermedad infecciosa crónica originada por *Mycobacterium leprae*, un patógeno intracelular obligado. La enfermedad se caracteriza por un amplio espectro de formas clínicas que dependen de la respuesta inmunológica del huésped. El polo tuberculoide presenta una adecuada inmunidad mediada por células al *M. leprae* con pocas lesiones y bacilos, mientras que el polo lepromatoso tiene una deficiente inmunidad junto a una implicación sistémica y mayor carga bacilar.

Métodos: Se analizaron los niveles séricos de interferon gamma e interleucina 6 en 100 pacientes de lepra no-tratados comparados con 30 controles emparejados en edad y sexo y correlacionados con las distintos tipos del espectro y episodios reaccionales. El objetivo del estudio es delimitar el papel de las citocinas y sus implicaciones clínicas en el espectro de la lepra y durante los episodios reaccionales.

Resultados: Observamos que los niveles de citocinas medias son significativamente más elevadas en el grupo de pacientes comparado con los controles. En el grupo de pacientes sin reacción, los pacientes neuríticos puros presentaron los mayores niveles de INF γ que eran directamente proporcionales a la diseminación del compromiso neural. Los pacientes lepromatosos presentaron el mayor nivel de IL6. El índice bacteriológico reveló una correlación negativa y positiva con INF γ e IL6, respectivamente. Los pacientes con reacción tipo 1 y tipo 2 presentaron niveles mayores de INF γ e IL6 respectivamente, comparados con los no-reaccionales.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la lepra neurítica pura y pacientes borderline tuberculoides al presentar reacciones de tipo 1 tienen mayor riesgo de padecer alteraciones neurales y tisulares. Por tanto, las citocinas tienen el potencial de desempeñar un papel significativo en la clasificación, pronosis y tratamiento de la lepra.

Bochud PY, Hawn TR, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, Abraham I, Argaw AT, Janer M, Zhao LP, Kaplan G, Aderem A. Polimorfismos en el receptor tipo-Toll 2 (TLR2) se asocian con reacciones de reversión en lepra. [*Toll-like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy*]. J Infect Dis [en línea] 2008; 197(2):253-261. [Citado el 21 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/524688>>.

Resumen:

Antecedentes: La lepra se caracteriza por un espectro de manifestaciones clínicas que dependen del tipo de respuesta inmune frente al patógeno. Los pacientes pueden padecer cambios inmunológicos conocidos como “estados reaccionales” (reacciones de reversión y eritema nodosum leprosum) con deterioro clínico evidente. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia del receptor tipo-Toll 2 y sus polimorfismos sobre la susceptibilidad y las manifestaciones clínicas de la lepra.

Métodos: Se analizaron tres polimorfismos en TLR2 (597C →T, 1350T →C, y un marcador microsatélite) en 431 pacientes etíopes con lepra y 187 sujetos control. Se evaluó mediante modelos de regresión logística multivariante las relaciones polimorfismos-asociados al riesgo de desarrollo de lepra lepromatosa (vs. tuberculoide) y leprorreacciones.

Resultados: El microsatélite y el polimorfismo 597C →T influenciaron la susceptibilidad hacia las reacciones de reversión. Aunque el alelo 597T presenta un efecto protector (odds ratio (OR), 0.34 (95% intervalo de confianza (CI), 0.17-0.68). La homocigosidad para el alelo de longitud 280-bp (Fórmula en el texto) incrementó el riesgo de reacción de reversión (OR, 5.83 (95% CI, 1.98-17.15). Estas consideraciones son consistentes entre los 3 grupos étnicos distintos.

Conclusiones: Estos datos sugieren un papel significativo para la TLR-2 en la presentación de reacción de reversión en lepra y proporciona nuevos puntos de vista en la inmunogenética de la enfermedad.

Cunha SS, Alexander N, Barreto ML, Pereira ES, Dourado I, Maroja MF, Ichihara Y, Brito S, Pereira S, Rodrigues LC. La revacunación con BCG no protege frente a la lepra en el Amazonas brasileño: Un ensayo aleatorio en grupos. [*BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: A cluster randomised trial*]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2008; 2(2): e167. [Citado el 3 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0000167>>.

Resumen:

Antecedentes: Aunque se ha comprobado que la BCG protege frente a la lepra en muchas publicaciones, la utilidad de vacunaciones repetidas o para reforzar la inmunidad, no está justificado. Cuando en Brasil se inició el planteamiento de una segunda dosis de BCG para escolares se llevó a cabo un ensayo para evaluar su impacto sobre la tuberculosis y en paralelo algún componente de la lepra.

Métodos y hallazgos: Se trata de un ensayo comunitario aleatorio y en grupo, de 6 años y 8 meses de seguimiento. El punto de estudio: Manaus, Amazonas, un área endémica de lepra. Participantes: 99,770 escolares con BCG neonatal (edad 7-14 años) de los cuales 42,662 formaron parte del grupo de intervención (revacunación). Intervención: BCG mediante inyección intradérmica. Resultados buscados: Lepra (todas las formas clínicas). Resultados: La incidencia de lepra en el grupo de intervención durante el seguimiento en escolares con BCG neonatal, controlado por potenciales variables de confusión y ajustado 0,99 para agrupamientos (95% intervalo confianza: 0.68 a 1.45).

Conclusiones/Justificación: La administración de la segunda dosis no evidenciaba protección en los escolares frente a la lepra durante el seguimiento. Estos resultados señalan la necesidad de reconsiderar la posible efectividad del actual planteamiento de vacunación BCG en contactos de lepra en Amazonas, Brasil.

Miranda A, Amadeu TP, Schueler G, Alvarenga FBF, Duppré N, Ferreira H, Nery JAC, Sarno EN. Incremento de células Langerhans después de estimular con micobacterias. [*Increased Langerhans cell accumulation after mycobacterial stimuli*]. *Histopathology* [en línea] 2007; 51(5):649-656. [Citado el 2 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.2007.02848.x>>.

Resumen:

Objetivo: Evaluar el papel de las células de Langerhans (LCs) en la activación local de las lesiones de lepra. Las LCs actúan como inductoras de la tolerancia y el estímulo inmunológico, son células dendríticas recientemente implicadas en la homeostasis cutánea. El papel de las LCs en la detección frente a las infecciones micobacterianas todavía no está muy definido.

Métodos y resultados: La cantidad y distribución de las células cutáneas CD1a+ y HLA-DR y moléculas de adhesión intracelular (ICAM)-1 se analizaron en lesiones cutáneas de lepra y en pruebas de hipersensibilidad (DTH) retardada. Los resultados revelan un elevado número de LCs en las pruebas de tuberculina y lepromina, en lesiones tuberculoideas y en la epidermis y dermis durante las reacciones de tipo I y II. En lesiones multibacilares, sin embargo, la cantidad de LCs es consistentemente bajo en comparación con otros grupos. El incremento en el número de LCs se correlaciona con un marcador HLA-DR y expresión ICAM-1, sugiriendo una fuerte relación entre estos eventos inmunológicos.

Conclusiones: Las células CD1a+ están implicadas en los eventos inmunológicos que tienen lugar después del estímulo micobacteriano y puede ser motivo de la activación local de todos los tipos de episodios reaccionales en la lepra.

Nandan D, Venkatesan K, Katoch K, Dayal RS. Niveles séricos de beta-glucoronidasa en niños con lepra. [*Serum beta-glucoronidase levels in children with leprosy*]. *Lepr Rev* 2007; 78(3):243-7.

Resumen:

Se llevó a cabo un estudio para averiguar la utilidad de determinar los niveles circulantes de beta-glucoronidasa, una enzima lisozima en niños menores de 15 años afectados de lepra. Los niveles enzimáticos séricos eran significativamente mayores en pacientes BB/BL comparados con los niños controles sanos, así como con los niños con otras enfermedades cutáneas. El tratamiento con la pauta de poliquimioterapia (MDT) propuesta por la OMS para la lepra multi/paucibacilar consiguió una disminución significativa de los niveles enzimáticos séricos en los casos BB y BL. Los resultados orientan sobre el posible uso de la beta-glucoronidasa como parámetro para la actividad y extensión de la patogénesis en la lepra.

Saptoka BR, Ranjit C, Neupane KD, Macdonald M. Desarrollo y evaluación de un nuevo sistema de amplificación múltiple-primer PCR para mutaciones resistentes que confieren resistencia a la rifampicina en el codón 425 del gen *rpoB* del *Mycobacterium leprae*. [*Development and evaluation of a novel multiple-primer PCR amplification refractory mutation system for the rapid detection of mutations conferring rifampicin resistance in codon 425 of the rpoB gene of Mycobacterium leprae*]. J Med Microbiol [en línea] 2008; 57(Pt 2): 179-184. [Citado el 21 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201983?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>.

Resumen:

La *Mycobacterium leprae* rifampicina-resistente y la resistencia en general a los principios activos actualmente disponibles constituye una amenaza seria para la eliminación de la lepra. Se necesita ya de un método sencillo que pueda detectar resistencia a la rifampicina en muestras clínicas. Este estudio desarrolló un sistema de amplificación PCR múltiple-primer, un método simple, fiable y económico para los muestras clínicas que permitan la detección rápida de mutaciones en los nucleótidos del codón para la Ser425 del gen *rpoB* del *Mycobacterium leprae*, mutación que para Leu, Met o Phe, se asocia con resistencia a la rifampicina. El planteamiento consiste en un PCR primer múltiple en que hay ambos tipos de primers (normales y mutantes). Los tipo mutantes son complementarios a la correspondiente secuencia del tipo de gen natural, excepto para un emparejamiento incorrecto en el cuarto nucleótido del extremo 3'OH terminal. Un solo emparejamiento incorrecto tiene poca influencia sobre los amplificados PCR, pero si hay dos como resultado de la mutación en la posición diana, el primer mutante-específico no funcionará en PCR en condiciones adecuadas, con el consiguiente resultado de no amplificación del alelo mutante. Esta técnica se evaluó correctamente empleando un panel de plasmidos y cepas de referencia de *M. leprae* con el gen natural o mutación *rpoB*. Se aplicó la técnica a los extractos *M. leprae* DNA de las biopsias cutáneas tomadas de los pacientes. En todas las biopsias, el alelo natural se detectó por Ser425. Los resultados PCR se correlacionaron con la susceptibilidad a la rifampicina, así como con las técnicas de inoculación en almohadilla plantar.

Vargas-Ocampo F. Lepra difusa de Lucio y Latapí: un estudio histológico. [*Diffuse leprosy of Lucio and Latapí: a histologic study*]. Lepr Rev 2007; 78(3):248-260.

Resumen:

Antecedentes: Ladislao de la Pascua fue el primero en describir la lepra manchada o lazarina en 1844. Lucio y Alvarado la estudiaron y lo publicaron con los mismos nombres en 1852. Latapí la redescubrió en 1938 y la denominó la lepra manchada de Lucio en 1948. Frenken en 1963 la llamó lepra difusa de Lucio y

Latapí. Latapí y Chévez-Zamora explicaron que la condición fundamental de esta variedad de la lepra era una infiltración cutánea difusa y generalizada y la llamó lepra difusa pura y primitiva, sobre la que se desarrollan lesiones necrotizantes, llamándolas *Fenómeno de Lucio* o *eritema necrotizante*. Una gran cantidad de trabajos histopatológicos han tratado el fenómeno de Lucio y algunos incluso los cambios histológicos que transcurrieron durante la lepra lepromatosa difusa. El objetivo de este estudio es informar sobre los hallazgos histológicos observados en el estudio de 170 biopsias cutáneas de la lepra difusa de Lucio y Latapí y 30 del fenómeno de Lucio.

Métodos: Este trabajo es un estudio retrospectivo que incluye el examen de 200 biopsias cutáneas de 199 pacientes con lepra difusa durante distintas fases de su enfermedad. Estos casos se diagnosticaron en México desde 1970 a 2004.

Resultados: El examen histológico reveló un patrón vascular que afectó todos los vasos cutáneos, destacado por cinco características: a) colonización de células endoteliales por bacilos ácido-alcohol resistentes, b) proliferación endotelial y engrosamiento significativo de marcado de los vasos en el punto de obliteración, c) angiogénesis, d) ectasia vascular y e) trombosis.

Las lesiones necrotizantes observadas en la lepra lepromatosa difusa tienen dos patrones histopatológicos, uno de ellos, una vasculopatía oclusiva no-inflamatoria y el otro vasculopatía oclusiva, vasculitis leucocitoclástica, infiltrado neutrofílico grande y paniculitis lobular. El primero aparece como resultado del curso de la vasculopatía oclusiva producida por la colonización de las células endoteliales por *Mycobacterium leprae*. El segundo como resultado de una vasculopatía oclusiva previa más una leprorreacción considerada como variante de ENL.

Conclusión: La lesión de la célula endotelial parece ser un evento prioritario en la patogénesis de la lepra difusa de Lucio y Latapí. Cuando el *M. leprae* ha penetrado en la célula endotelial, el bacilo altera los vasos sanguíneos, que conlleva los cambios específicos observados en la lepra lepromatosa.

Weir RE, Fine PEM, Floyd S, Stenson S, Stanley C, Branson K, Britton WJ, Huygen K, Singh M, Black GF, Dockrell HM. Comparación de las respuestas IFN- γ a los antígenos micobacterianos como marcadores de respuestas a la vacunación BCG. [*Comparison of IFN- γ responses to mycobacterial antigens as markers of response to BCG vaccination*]. *Tuberculosis* 2008; 88(1):31-8.

Resumen:

El incremento de la producción de interferon-gamma (IFN- γ) frente al derivado de proteína purificada (Mtb PPD), evaluado mediante cultivo en sangre entera diluida, es un indicador de una respuesta inmune protectora frente a la vacunación BCG. Se ha intentado mejorar la respuesta a este antígeno al medir la respuesta IFN- γ frente a antígenos de *M. tuberculosis* (como cultivos de tipo corto y mas prolongados de ESAT-6, 38kDa), *Mycobacterium bovis* (MPB70), *M. bovis* BCG (antígeno 85) y *Mycobacterium leprae* (35 kDa), en adolescentes del Reino

Unido antes y un año después de la vacunación BCG (o no vacunación como controles). Había un incremento significativo en la respuesta a los filtrados de los cultivos post-vacunación, pero no era significativamente mejor que la de Mtb PPD. Muchos adolescentes respondieron frente a los antígenos purificados, en particular al Antígeno 85, antes de la vacunación y la vacunación BCG sólo podía incrementar esta respuesta pre-existente hasta un límite determinado; la exposición previa a las micobacterias medioambientales puede por tanto, inducir respuestas cruzadas a los antígenos que complican la interpretación de los ensayos *in vitro* de la respuesta de la vacuna. En contraste, ESAT-6 fue reconocida por sólo un adolescente antes de la vacunación y como era de esperar, las respuestas no se incrementaron por la BCG. Concluimos, por tanto, que la Mtb PPD es la preparación antigénica de elección para evaluar el potencial inmunogénico de la vacunación BCG.

Rehabilitación

Minh Tu P, Luang Vo L, Kim Khoa N, Hong Thai V, Chabaud B. Factores de recidiva de úlceras plantares de origen leproso: Análisis de una serie de 68 úlceras plantares recidivantes en la provincia de Can Tho en Vietnam. [*Facteurs de récidence des ulcères plantaires d'origine lépreuse: analyse d'une série de 68 ulcères plantaires récidivants dans la province de Can Tho au Vietnam*]. Bull. de l'ALLF 2008 ; 22, janvier : 22-4.

Resumen:

Una vez curada ya la infección por *Mycobacterium leprae*, la enfermedad puede (en los casos en que la PQT ha sido prescrita demasiado tardíamente) presentar secuelas neurológicas irreversibles, secundarias a neuritis con destrucción de ciertos nervios periféricos.

La destrucción del nervio tibial posterior a nivel del maléolo interno en el tobillo conlleva una pérdida de sensibilidad en la planta del pie. Esta falta de sensibilidad en la planta del pie es un déficit muy frecuente en los enfermos discapacitados por lepra. Esta afectación va a desencadenar úlceras plantares si los pies no están protegidos, siendo muy difícil conseguir la cicatrización de las mismas en zonas rurales y tropicales donde es muy común andar sin calzado. Si la persona con discapacidad no está informada y si no se lleva a cabo ninguna prevención, estas úlceras plantares van a reincidir y se entrará en un círculo de discapacidades adicionales que desembocaran en la deformación del pie y la amputación de la pierna debido a infecciones óseas profundas y crónicas.

Un mejor conocimiento de los factores de recidiva será importante a la hora de aconsejar a los enfermos sobre una prevención eficaz de las discapacidades.

Con el fin de definir mejor estos factores de riesgo, se efectuó un estudio retrospectivo de 68 enfermos con úlceras plantares recidivantes durante un período de 3 años en las 9 provincias del delta de Mekong, llevado a cabo por un equipo médico del centro de dermatología de Can Tho.

Tratamientos

Athreya SPK. Azatiopirina en el control de las reacciones tipo 2 en lepra: informe de un caso. [*Azathioprine in controlling Type 2 reactions in leprosy: a case report*]. *Lepr Rev* 2007; 78(3):290-2.

Resumen:

Las reacciones de tipo 2 (eritema nodosum leprosum-ENL) se presentan frecuentemente en pacientes con lepra lepromatosa. El tratamiento elegido son los esteroides, pero conllevan varias complicaciones a largo plazo.

En reacciones de tipo 2 no controladas se han utilizado varios medicamentos de segunda línea como clofazimina o pentoxifilina sin mucho éxito. La talidomida, aunque efectiva no se recomienda en algunos programas para pacientes femeninas pre-menopáusicas, por su efecto teratogénico. La búsqueda de una alternativa efectiva condujo hasta la azatiopirina en combinación con corticosteroides para controlar reacciones tipo 2.

Bosch ME, Sánchez AJ, Rojas FS, Ojeda CB. Recientes avances en la determinación analítica de la talidomida y sus metabolitos. [*Recent advances in analytical determination of thalidomide and its metabolites*]. *J Pharm Biomed Anal* [en línea] 2008; 46(1):9-17. [Citado el 4 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023317?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>.

Resumen:

La talidomida es un racémico y promete como inmunomodulador y antiinflamatorio. La FDA aprobó su uso en julio de 1998 para el tratamiento del eritema nodosum leprosum asociado a la lepra. Recientemente, la talidomida está obteniendo resultados preliminares prometedores en gran cantidad de cánceres y enfermedades inflamatorias como el mieloma múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), HIV y cáncer asociado a caquexia. Estos efectos pueden ser principalmente atribuidos a la la S-talidomida, pero los enantiómeros se interconvierten *in vivo*. La talidomida se administra oralmente, aunque la ad-

ministración parenteral sería deseable en algunas situaciones clínicas. La talidomida se determina en las distintas formulaciones y sobre todo en fluidos biológicos mediante una variedad de métodos como la cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta y cromatografía, unida a espectrometría tándem de masas. Esta revisión incluye las metodologías analíticas más relevantes empleadas para su determinación.

Deps PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, De Cássia Birshner R. Efectos adversos de la poliquimioterapia para la lepra: resultados de un estudio en Brasil. [*Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study*]. *Lepr Rev* 2007; 78(3):216-222.

Resumen:

Introducción: El tratamiento OMS PQT para la lepra se introdujo oficialmente en Brasil en 1991 y comprende tres medicamentos: dapsona, rifampicina y clofazimina. Hay pocos estudios sobre la frecuencia de efectos secundarios atribuibles a la MDT en Brasil.

Métodos: Un estudio retrospectivo y llevado a cabo en un LCP de Vitória, Estado de Espírito Santo, Brasil preparó un protocolo específico y detallado sobre los efectos adversos y se completó a partir de los historiales de los pacientes.

Resultados: Se analizaron ciento noventa y cuatro buscando efectos adversos atribuibles a la PQT. Se atribuyeron efectos secundarios a al menos un compuesto de la PQT en 88 (45%) pacientes y 85 presentaron efectos secundarios por dapsona, 24 a rifampicina y 18 a clofazimina. Se identificaron 185 episodios. Fue suspendida la administración del medicamento sospechoso en 47 de 88 episodios (24% pacientes); en 46 la dapsona, en 5 la rifampicina y a ninguno se le dejó de administrar clofazimina.

Conclusión: Los efectos adversos a la MDT son más frecuentes que los descritos previamente con el resultado de la interrupción del tratamiento en muchos pacientes.

Otras enfermedades

De Paula EV, Goncales Neiva SL, Xueref S, Addas-Carvalho M, Gilli SCO, Angerami RN, Goncales Jr FL. Prevalencia de la enfermedad de Chagas transmitida por transfusión entre pacientes multitransfundidos de Brasil. [*Prevalence of transfusion-transmitted Chagas disease among multitransfused patients in Brazil*]. *BMC Infectious Diseases* [en línea] 2008; 8: 5. [Citado el 29 de febrero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/5/abstract>>.

Resumen:

Antecedentes: La transfusión sanguínea constituye una importante vía para la transmisión de la enfermedad de Chagas (CD). La elevada prevalencia de la CD en América Latina y su largo cuadro clínico asintomático supone una amenaza para evaluar la prevalencia de CD entre los pacientes multitransfundidos.

Métodos: Para evaluar el impacto de la CD sobre la seguridad en el suministro de la sangre se diseñó un estudio para determinar la prevalencia de CD en 351 pacientes multitransfundidos, en los que se excluyeron pacientes que recibieron transfusión antes (n=230) y después (n=121) de 1997, cuando se implementaron completamente las medidas para controlar la CD transmitida por transfusión en Brasil.

Resultados: El grupo de estudio consistió en 351 pacientes expuestos a un gran número de derivados sanguíneos durante su vida (número medio de unidades transfundidas=51, rango 10-2086). Se detectó una mayor prevalencia de CD transmitida por transfusión (1.30%) entre los pacientes multitransfundidos que recibieron su primera transfusión antes de 1997, comparado con ningún caso de CD transmitida por transfusión entre los pacientes multitransfundidos después de ese año. La magnitud de la exposición a los derivados hematológicos resultó similar entre ambos grupos (número medio de unidades transfundidas por año de exposición=25.00 ± 26.46 y 23.99 ± 30.58 respectivamente; P=0.75, test Mann-Whitney).

Conclusión: Las distintas iniciativas encaminadas a controlar los vectores y la transmisión parenteral de la CD puede disminuir significativamente la transmisión de CD por transfusión en Brasil. Nuestros datos sugieren que la mejor medida es cribar donantes para interrumpir la transmisión de la CD por transfusiones sanguíneas.

Gourbière S, Dumonteil E, Rabinovich JE, Minkoue R, Menu F. Limitaciones demográficas y de dispersión por vectores de la enfermedad de Chagas en la Península del Yucatán, México. [*Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domicilated Chagas disease vectors in the Yucatán Peninsula, Mexico*]. Am. J. Trop. Med. Hyg., [en línea] 2008; 78(1): 133-9. [Citado el 29 de febrero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.ajtmh.org/cgi/content/abstract/78/1/133>>.

Resumen:

La enfermedad de Chagas es una de las enfermedades más importantes de Latinoamérica. Se han utilizado insecticidas para controlar los vectores que habitan las viviendas. Sin embargo, alguna especie de triatomina no habita estrictamente en las viviendas y el riesgo de transmisión por los inmigrantes también supone un gran desafío. El diseño de nuevas estrategias de control requiere aclarar la importancia de la demografía y la inmigración en la frecuencia de vectores en las viviendas. Mediante un modelo de población dinámico, se confirmó que la

dispersión puede explicar satisfactoriamente la abundancia doméstica de la *Triatoma dimidiata* en Yucatán, México. De forma sorprendente requiere una baja fecundidad muy baja (no más de una o dos hembras por insecto reproductor por trimestre). Existe la posibilidad de un amplio rango para la supervivencia, aunque el mejor ajuste se obtiene con una supervivencia mínima (£ 0.01/trimestre). Nuestro modelo predice que las poblaciones domésticas no son sostenibles y que hasta el 90% de los hallados son inmigrantes. Se revisa el potencial de las diferentes estrategias para controlar la transmisión de la enfermedad de Chagas por vectores no habituales de las viviendas.

Lynn MA, McMaster WR. *Leishmania*: una evolución conservada – distintas enfermedades. [*Leishmania: conserved evolution – diverse diseases*]. Trends Parasitol [en línea] 2008; 24(3): 103-5. [Citado el 18 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W7G-4RS3TK3-1&_user=10&_coverDate=03%2F31%2F2008&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=993bfe486fe53899620b10dc4ddd52d3>.

Resumen:

La secuenciación del genoma de la *Leishmania major* y la publicación más reciente de *L. infantum* y *L. braziliensis* pusieron de evidencia que aunque evolutivamente estaban separados por 15-50 millones de años de evolución, estos genomas están muy conservados y presentan menos del 1% de genes especie-específicos. A pesar de eso, estas tres especies de *Leishmania* originan enfermedades distintas y diversas en humanos. Aquí revisamos estos hallazgos junto a un microarray reciente y estudios proteómicos que destacan su importancia en la comprensión de los fenotipos de la enfermedad *Leishmania*.

Mensah-Quainoo E, Yeboah-Manu D, Asebi C, Patafuor F, Ofori-Adjei D, Junghans T, Pluschke G.

Diagnóstico de la infección por *Mycobacterium ulcerans* (úlcera de Buruli) en un centro de tratamiento de Ghana: análisis retrospectivo de los resultados de laboratorio de casos diagnosticados clínicamente. [*Diagnosis of Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer) at a treatment centre in Ghana: a retrospective analysis of laboratory results of clinically diagnosed cases*]. Trop Med Int Health [en línea] 2008; 13(2): 191-8. [Citado el 29 de febrero de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304265?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>.

Resumen:

El diagnóstico clínico de la infección por *Mycobacterium ulcerans* actualmente se considera criterio suficiente para iniciar el tratamiento. La falta de labo-

ratorios en las áreas muy endémicas de África limita frecuentemente las posibilidades para la confirmación del diagnóstico clínico. Se han analizado los historiales de 99 pacientes de úlcera de Buruli (BU) diagnosticados clínicamente y tratados quirúrgicamente en el Centro de Salud de Amasaman en Ghana, a los cuales se les realizaron pruebas diagnósticas de laboratorio post-tratamiento. La comparación del diagnóstico clínico con los resultados de los tests obtenidos por un laboratorio nacional con muestras de tejidos presentó una elevada especificidad del diagnóstico clínico. De entre las lesiones con tres pruebas de laboratorio (microscopía para bacilos ácido-alcohol resistentes, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa IS2404) un 94% de los pacientes resultaron al menos una vez positivos y un 83% dos veces. Por tanto, el diagnóstico clínico actual de la BU por personal sanitario bien formado es posible, aunque la calidad del diagnóstico clínico debe ser evaluado por comprobaciones en los laboratorios nacionales de referencia. Sin embargo, al ser retrospectivo este estudio no permite análisis de sensibilidad y valor predictivo negativo.

Palatnik-de-Sousa CB. Vacunas para la *leishmaniasis* durante los próximos 25 años. [*Vaccines for leishmaniasis in the fore coming 25 years*]. Vaccine [en línea] 2008; 26(14): 1709-24. [Citado el 18 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <[http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD4-4RPTXJM-1&_user=10&_coverDate=03%2F25%2F2008&_rdoc=2&_fmt=summary&_orig=browse&_srch=doc-info\(%23toc%235188%232008%23999739985%23683006%23FLA%23display%23Volume\)&_cdi=5188&_sort=d&_docanchor=&_ct=12&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=7fdeadf6e70c305cb15bc004d98bd5d4](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD4-4RPTXJM-1&_user=10&_coverDate=03%2F25%2F2008&_rdoc=2&_fmt=summary&_orig=browse&_srch=doc-info(%23toc%235188%232008%23999739985%23683006%23FLA%23display%23Volume)&_cdi=5188&_sort=d&_docanchor=&_ct=12&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=7fdeadf6e70c305cb15bc004d98bd5d4)>.

Resumen:

En Oriente Medio y Rusia (1941-1980) ya se empleaba en la vacunación humana frente a la leishmaniasis formas de *Leishmania* vivas. Las vacunaciones de primera generación que utilizan parásitos inactivos inducen a baja eficacia (54%) y se comprobó con humanos y perros en la fase III en Asia y Sudamérica, desde 1940. Debido a la pérdida de PAMPs, el uso de adyuvantes incrementó la eficacia de la vacuna a base de antígenos purificados en una 82%, en estos ensayos con perros en fase III. Las vacunas de segunda generación recombinantes y tercera generación DNA presentaron valores promedio de reducción de carga de parásitos del 68% y 59% en modelos animales de laboratorio, respectivamente, pero sus resultados en los ensayos clínicos de campo no han sido todavía evaluados. Este trabajo revisa posibles candidatos que presentan eficacia frente a la leishmaniasis y que ya están en distintas fases de estudio. Durante estos últimos años se ha generado mucho interés por los estudios llevados a cabo en animales de experimentación. Estos candidatos quizás consigan un lugar destacado en los próximos años. De entre ellos, están las vacunas DNA con múltiples genes que son estables y no requieren transporte en frío. Al mismo tiempo, las vacunas de segunda generación con antígenos

naturales y adyuvantes efectivos, serán probablemente licenciados y administrados en los programas de control de Salud Pública en los próximos 25 años. Hasta el momento presente sólo se han licenciado 3 vacunas: una vacuna activa para humanos en Uzbekistán, una vacuna inactivada para la inmunoterapia en Brasil y una vacuna de segunda generación para profilaxis en el perro en Brasil.

Peres LC, Saggiaro FP, Dias LB Jr, Alves VA, Brasil RA, Luiz VE, Neder L, Rosman FC, Fleury RN, Ura S, Orsi AT, Talhari C, Ferreira LC, Ramos SG, Rey LC, Martinez-Espinosa FE, Sim F, Filho OE, Duarte MI, Lambertucci JR, Chimelli LM, Rosa PS, Belone Ade F. Enfermedades infecciosas en patología pediátrica: experiencias de un país en vías de desarrollo. [*Infectious diseases in paediatric pathology: experience from a developing country*]. Pathology [en línea] 2008; 40(2):161-175. [Citado el 21 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203038?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum>.

Resumen:

Las enfermedades infecciosas y parasitarias siempre han constituido un desafío para el hombre. Aunque muchas de ellas son típicas de distintas partes del mundo y pueden tratarse simplemente mejorando las condiciones socioeconómicas y sanitarias, todavía son muy prevalentes e incluso se detectan fuera de sus áreas geográficas originales. La migración humana por distintos motivos, turismo, transfusiones sanguíneas y transplantes de órganos ha creado unas preocupaciones para los profesionales sanitarios de todo el mundo. Si no ya por motivos diagnósticos, estas enfermedades tropicales e infecciosas deben ser conocidas por su epidemiología, patogénesis, interacción huésped/parásito, respuestas inflamatorias y reparadoras ya que sus respuestas son interesantes y nos pueden ayudar a comprender mejor la biología humana. La curiosidad es inherente al estudio de la patología, así que deberíamos buscar otros factores que no sean tumores o enfermedades degenerativas. Esta revisión se centra en enfermedades infecciosas y parasitarias halladas en países en desarrollo causadas por virus (dengue, fiebre amarilla), bacterias (fiebre tifoidea, lepra), parásitos (enfermedad de Chagas, Leishmaniasis cutánea y visceral, amebiasis, Capillaria hepática, schistosomiasis, cisticercosis) y causadas por hongos (paracocidiomicosis, criptococosis, histoplasmosis) que pueden ser útiles para los patólogos cuando se enfrentan a casos extraños procedentes de países en desarrollo.

Pouillot E, Matias G, Mbondji Wondjie C, Portaels F, Vakin N, Ngos F, Njikap A, Marsollier L, Fontanet A, Eyangoh S. Factores de riesgo en la úlcera de Buruli: un estudio de controles en Camerún. [*Risk factors for Buruli Ulcer: A case control study in Cameroon*]. PLoS Negl Trop Dis [en línea] 2007; 1(3):e101. [Citado el 2 de enero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18160977>>.

Resumen:

Antecedentes: La úlcera de Buruli es una enfermedad infecciosa cutánea, causada por el *Mycobacterium ulcerans*. Esta enfermedad está asociada a las zonas donde hay agua estancada. Sin embargo, el mecanismo exacto de su transmisión y el desarrollo de la enfermedad a través de actividades humanas es desconocido.

Metodología: Un estudio de casos y controles para identificar factores de riesgo para la úlcera de Buruli comparó casos (pacientes) con controles comunitarios emparejados por un lado y controles familiares emparejados por otro. Los factores de riesgo identificados por la comunidad (incluyendo 163 pares) fueron: bajo nivel de estudios, bañarse en zonas pantanosas, no cubrirse las extremidades inferiores mientras se trabaja en el campo, vivir cerca de una plantación de cocos o bosques, emplear vendajes oclusivos cuando hay heridas y utilizando espirales de humo contra mosquitos. Factores protectores fueron: usar redes para la cama, lavar la ropa y emplear hojas con tratamiento tradicional o masajes con alcohol cuando nos hiramos. El estudio familiar (incluyendo 118 pares) corroboró el significado escolar, utilización de redes y tratamiento con hojas.

Conclusiones/Significado: Cubrirse las extremidades durante las actividades agrícolas se confirmó como un factor protector frente a la úlcera de Buruli, pero hay factores nuevos recién identificados incluyendo tratar las heridas y el uso de redes que pueden ayudar a entender el mecanismo todavía desconocido de transmisión del *M. ulcerans* o el desarrollo de la enfermedad.

Rodríguez-Barraquer I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, Ferro C, Miranda MC, Saravia NG. Agente etiológico de una epidemia de Leishmaniasis cutánea en Tolima, Colombia. [*Etiologic agent of an epidemic of cutaneous Leishmaniasis in Tolima, Colombia*]. Am. J. Trop. Med. Hyg. [en línea] 2008; 78(2):276-282. [Citado el 29 de febrero de 2008]. Disponible en Internet: <<http://www.ajtmh.org/cgi/content/abstract/78/2/276>>.

Resumen:

La Leishmaniasis cutánea americana (ACL) ha sido caracterizada como una enfermedad zoonótica. Sin embargo, hay informes de transmisión peridoméstica y doméstica en al menos nueve países de América del Sur y Central. Este estudio se llevó a cabo para identificar el agente etiológico de una epidemia peridoméstica de ACL en el Departamento de Tolima, Colombia. Se obtuvieron 56 muestras de Leishmaniasis durante el diagnóstico de 56 pacientes con ACL que acudieron al programa local de control de la Leishmaniasis en tres municipios de Tolima. Se identificaron las especies con anticuerpos monoclonales y electroforesis de isoenzimas. Un total de 53 (94.6%) de 56 cepas se identificaron como *Leishmania* (Vianna) *guyanensis*. Las tres cepas (5.4%) se identificaron como *L. (V.) panamensis*. *Leishmania (V.) guyanensis* es el agente etiológico más probable de la mayor epidemia de Leishmaniasis cutánea de Colombia. Esta especie no ha sido detec-

tada anteriormente fuera del Amazonas y las regiones sureste de Colombia y no se ha descrito en un entorno peridoméstico o unida con una epidemia.

Sathler-Avelar R, Vitelli-Avelar DM, Lima Massara R, Lana M de, Pinto Dias JC, Teixeira-Carvalho A, Elói-Santos SM, Martins-Filho OA. Tratamiento etiológico durante la fase precoz del Chagas crónico indeterminado evoca un estatus activado de la inmunidad innata y adaptativa asociada con un modelo modulado por citocinas tipo 1. [*Etiological treatment during early chronic indeterminate Chagas disease incites an activated status on innate and adaptive immunity associated with a type 1- modulated cytokine pattern*]. *Microbes Infect* 2008; 10(2): 103-13. [Citado el 18 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VPN-4PYHNWP-1&_user=10&_coverDate=02%2F29%2F2008&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_urlserid=10&md5=40a6c504d78ea263124c75577a554aae>.

Resumen:

La respuesta pro-inflamatoria se asocia normalmente con la patogénesis de la enfermedad de Chagas y también es importante para la posible efectividad del tratamiento. Varios estudios han sugerido que este estado activado puede persistir durante años después de la intervención terapéutica. Sin embargo, otros estudios a corto plazo indican que el tratamiento con Benznidazole (tratamiento Bz) conlleva una activación inmunológica disminuida. Para aclarar este tema llevamos a cabo un estudio longitudinal para evaluar el estado inmunológico después del tratamiento Bz durante la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas. Los resultados indican que el tratamiento Bz conlleva a un estado de mayor activación de los monolitos circulantes, pero que se asocia negativamente con el número de IL-12⁺CD14⁺. Además, el tratamiento Bz activa una mayor frecuencia de células NK CD3⁻CD16⁺CD56⁻ circulantes, además de la asociación con un estado activado con el patrón modelado por el tipo citocinas 1. El tratamiento Bz indujo una activación substancial de las células T y B asociadas a un perfil citocínico total de IL-10. En resumen, estos hallazgos proporcionan nueva información referente a la activación inmunológica después del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Parece ser que, además del número incrementado de leucocitos activados en sangre periférica. El tratamiento Bz también puede comprometer un cambio cualitativo en su capacidad funcional que los lleva desde un estado activado hacia un perfil modulado por citocinas. Estos cambios pueden contribuir a los beneficios del tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Schönian G, Mauricio I, Gramiccia M, Cañavate C, Boelaert M, Dujardin JC. Leishmaniasis en el mediterráneo en la era de la epidemiología. [*Leishmaniasis in the Mediterranean in the era of molecular epidemiology*] *Trends Parasitol* [en línea] 2008;

24(3): 135-142. [Citado el 18 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W7G-4RTCPJ-1&_user=10&_coverDate=03%2F31%2F2008&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=ab354e1d1876108b19a13397177b4e78>.

Resumen:

Cada vez más se emplean técnicas moleculares para estudios epidemiológicos descriptivos en distintos focos del Mediterráneo para estudios sobre leishmaniasis visceral y cutánea. Se han desarrollado varios marcadores moleculares con distintos niveles de resolución para afrontar temas epidemiológicos relacionados con la re-emergencia y diseminación de la leishmaniasis, así como de los factores de riesgo: cambios medioambientales, inmunosupresión y fallos en el tratamiento. Las técnicas analíticas y de tipificación mejoran satisfactoriamente. Hay una necesidad apremiante de mejorar la cooperación entre los científicos de laboratorios y los epidemiólogos y una mejor vigilancia epidemiológica regional de estas enfermedades infecciosas que afecta a todos los países mediterráneos.

Sinagra A, Luna C, Abraham D, Iannella MC, Riarte A, Krolewiecki AJ. Actividad de la azitromicina frente a la *Leishmania (Viannia) braziliensis* y *Leishmania (Leishmania) amazonensis* en el modelo del hámster dorado. [*The activity of azithromycin against Leishmania (Viannia) braziliensis and Leishmania (Leishmania) amazonensis in the golden hamster model*]. Rev Soc Bras Med Trop 2007; 40(6): 627-30.

Resumen:

Desarrollar nuevas alternativas terapéuticas frente a la leishmaniasis sigue siendo prioritario. La actividad de la azitromicina frente a la *Leishmania (Leishmania) major* ya ha sido demostrada. Las distintas respuestas entre las especies de *Leishmania* hacen necesario un cribaje por especies. La actividad de la azitromicina frente a la *Leishmania (Viannia) braziliensis* y *Leishmania (Leishmania) amazonensis* fue evaluada en hámster dorados mediante la infección en las almohadillas plantares de promastigotes metacíclicos y comparado con controles no tratados con antimonio de meglumina. Se analizaron el grosor de las almohadillas, los cultivos de las lesiones y los puntos de diseminación. El tratamiento de los hámster dorados con azitromicina oral a 450 mg/kg no presentaba actividad frente al *Leishmania amazonensis*. Para las infecciones por *Leishmania braziliensis* la azitromicina demostró actividad significativa frente a contactos no tratados, pero inferior al antimonio de meglumina para control del tamaño de las lesiones. Ningún medicamento consiguió eliminar totalmente los parásitos de las lesiones. La conclusión es que la azitromicina presenta actividad frente a la *Leishmania braziliensis*, pero no contra la *amazonensis*, al menos con este modelo.

Van Leth F, Van der Werf MJ, Borgdorff MW. Prevalencia de la infección tuberculosa e incidencia de tuberculosis: reevaluación de la regla de Styblo. [*Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis; a re-assessment of the Styblo rule*]. Bull World Health Org 2008; 86(1):20-6.

Resumen:

Objetivo: Evaluar la validez de la relación matemática fija entre el riesgo anual de infección tuberculosa (RAIT), la prevalencia de la tuberculosis (TB) bacilífera y la incidencia de la TB bacilífera establecida por la regla de Styblo, utilizada por los programas de lucha contra la TB para calcular la incidencia de la enfermedad en la población y la tasa de detección de casos.

Métodos: Mediante una búsqueda bibliográfica se identificaron los estudios poblacionales con tuberculina y sobre la prevalencia de la TB bacilífera llevadas a cabo desde 1975. Con los datos de esas encuestas se calculó la razón entre el número de infecciones tuberculosas (basado en estimaciones del RAIT) y el número de casos de TB bacilífera, y se comparó con la razón de 8 a 12 infecciones tuberculosas por caso prevalente de TB bacilífera obtenida con la aplicación de la regla de Styblo.

Resultados: Tres países tenían datos poblacionales nacionales sobre el RAIT y la prevalencia de TB bacilífera obtenidos en más de un momento. En China la proporción osciló entre 3,4 y 5,8, en Filipinas entre 2,6 y 4,4 y en la República de Corea entre 3,2 y 4,7. Todas estas proporciones fueron considerablemente menores que la obtenida con la regla de Styblo.

Conclusión: Según datos recientes de algunos países, normalmente hay menos de 8 a 12 infecciones tuberculosas por caso prevalente de TB bacilífera, pero no está claro si esta razón varía de forma significativa de un país a otro. Esta disminución de la proporción en comparación con la obtenida con la regla de Styblo probablemente esté relacionada con el tratamiento rápido de la TB por los programas nacionales de lucha contra la TB. La variación del número de infecciones tuberculosas por caso prevalente de TB bacilífera en las encuestas poblacionales hace que la relación matemática fija generalmente aceptada entre el RAIT y la incidencia de TB bacilífera haya dejado de ser válida.

Von Stebut E. Respuestas inmunológicas a las infecciones cutáneas: conocimientos proporcionados por el parásito protozoo *Leishmania*. [*Immune responses to skin infections: lessons learned from the protozoan parasite Leishmania*]. G Ital Dermatol Venereol 2007; 142(6): 691-7.

Resumen:

La Leishmaniasis es una de las enfermedades infecciosas más extendidas en el mundo. La naturaleza de la inmunidad celular T (por ej. T facilitador (Th)1 versus Th2) es responsable del resultado de la infección con el parásito *Leishmania* mayor. Esto también es verdad para distintas infecciones no inflamatorias, enfer-

medades Th1- o Th2- (p. ej. psoriasis vulgaris, dermatitis atópica, asma alérgica) y por tanto, elementos que regulen el desarrollo de la inmunidad Th son de gran importancia. Las células dendríticas (DC, p. ej. células Langerhans, DC dérmicas) que residen en la piel son las células responsables para primar las células T en las infecciones diseminadas. En una comparación sistemática, hallamos que la DC de ratones con respuestas inmunológicas Th2 reveló un perfil citocínico alterado, comparado a los DC de ratones con inmunidad Th1. De entre estos, la interleucina (IL)-1a/b y el homodimero inhibitorio IL-12p40 son expresados de manera diferenciada. Cada uno de estos factores contribuye a que no se consiga inmunidad Th1 en los ratones. La modulación terapéutica de esta fase de la respuesta inmunológica altera el curso de la enfermedad. Cuánto más capaces seamos de comprender los factores que contribuyen a las alteraciones patológicas individuales del sistema inmune de un paciente, mejor preparados estaremos para identificar posibles dianas para las modernas, terapias inmunológicas del futuro.

Wu B, Huang C, Kato-Maeda M, Hopewell PC, Daley CL, Krensky AM, Clayberger C. IL-24 modula la expresión de IFN- γ en pacientes con tuberculosis. [*IL-24 modulates IFN-g expression in patients with tuberculosis*]. Immunol Lett [en línea] 2008; 117(1): 57-62. [Citado el 18 de marzo de 2008]. Disponible en Internet: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T75-4RFCB4C-2&_user=10&_coverDate=04%2F15%2F2008&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=3bad35028a60bfdb6ed4490d42352466>.

Resumen:

El IL-24 es un nuevo miembro de la familia IL-10. Previamente ya quedó demostrado que las PBMC de los pacientes TB exhibían niveles muy bajos de IL-24 e IFN- γ comparado con individuos con infección tuberculosa latente (LTBI). Para investigar el papel de IL-24 en la expresión IFN- γ en pacientes TB, se estimularon PBMC de individuos con LTBI o TB con el antígeno *Mtb*-específico, agente secretor precoz -6 (ESAT-6) y medimos la expresión de citocinas con PCR cuantitativo a tiempo real (qPCR). El IL-24 exógeno incrementó la expresión IL-24 en PBMC obtenido de pacientes TB, mientras que la neutralización de IL-24 reduce la expresión IFN- γ en PBMC de individuos con LTBI. El IL-24 exógeno incrementa la expresión IFN- γ al incrementar la expresión de las familias de citocinas IL-12, incluyendo IL-12a, IL-12b, IL-23a e IL-27, y al reducir la expresión FOXP3 en PBMC de pacientes con TB. Esta es la primera demostración de que IL-24 desempeña un papel importante en la expresión de IFN-g después de la infección con *Mtb*.

Deseamos y agradecemos el envío regular de Revistas dedicadas a Medicina
Con gusto aceptamos el canje con las que lo deseen. Los envíos han de dirigirse a:
revista de LEPROLOGÍA. – Biblioteca Médica. Sanatorio San Francisco de Borja.
03791, Fontilles (Alicante) España

Recibimos ya las siguientes publicaciones que recomendamos a nuestros lectores

ESPAÑA

- 1.—Actualidad dermatológica — Barcelona
- 2.—Anales de la Real Academia Nacional de Medicina — Madrid
- 3.—Anales del Instituto Barraquer — Barcelona
- 4.—Anàlisi Epidemiològica Setmanal — Valencia
- 5.—Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza — Zaragoza
- 6.—Atención Farmacéutica. *Revista Europea de Farmacia Clínica*..... — Barcelona
- 7.—Boletín Epidemiológico Semanal — Madrid
- 8.—Boletín Informativo de la Fundación “Juan March” — Madrid
- 9.—Ciencia Forense — Zaragoza
- 10.—Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica — Barcelona
- 11.—Evidence-Based Medicine — Madrid
- 12.—Farmacéutico, El — Barcelona
- 13.—Gaceta Médica de Bilbao..... — Bilbao
- 14.—Geriatría..... — Madrid
- 15.—Inmunología..... — Barcelona
- 16.—Investigación Clínica..... — Granada
- 17.—Labor Hospitalaria..... — Barcelona
- 18.—Medicina Clínica..... — Barcelona
- 19.—Medicina de Rehabilitación — Madrid
- 20.—Microbiología Clínica — Madrid
- 21.—Noticias Médicas — Madrid
- 22.—Nutrición Clínica — Madrid
- 23.—Obstetricia Ginecológica — Barcelona
- 24.—Oncología..... — Barcelona
- 25.—Panorama Actual del Medicamento — Madrid
- 26.—Psiquis — Madrid
- 27.—Revista de la Universidad de Navarra..... — Pamplona
- 28.—Revista Española de Medicina, Educación Física y Deporte..... — Madrid
- 29.—Revista Española de Neurología — Madrid
- 30.—Revista Española de Salud Pública — Madrid
- 31.—Siete Días Médicos..... — Madrid
- 32.—Tiempos Médicos..... — Madrid
- 33.—Todo Hospital — Barcelona

EXTRANJERO

- 1.—American Leprosy Missions..... — New York (USA)
- 2.—Amici dei Lebbrosi..... — Bologna (Italia)
- 3.—Archivos Argentinos de Dermatología..... — Buenos Aires (Argentina)
- 4.—Biomédica — Bogotá (Colombia)
- 5.—Bulletin de l'Academie Nationale de Médecine..... — París (Francia)
- 6.—Bulletin de l'ALLF..... — Bordeaux (Francia)
- 7.—Bulletin of the World Health Organization..... — Geneve (Suiza)
- 8.—Chinese Journal of Dermatology — Nanking, Jiangsu (China)
- 9.—Dermatología e Venereologia — Torino (Italia)
- 10.—Dermatología Revista Mexicana..... — México (México)
- 11.—Hansenologia Internationalis..... — Sao Paulo (Brasil)
- 12.—Indian Journal of Leprosy — New Delhi (India)
- 13.—Japanese Journal of Leprosy — Tokio (Japón)
- 14.—Lepra Mecmuasi — Cebici-Ankara (Turquía)
- 15.—Leprosy Review..... — London (UK)
- 16.—Medecine Tropicale..... — Marseille (Francia)
- 17.—Miteinander — Würzburg (Alemania)
- 18.—Revista Argentina de Dermatología..... — Buenos Aires (Argentina)
- 19.—Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical..... — Sao Paulo (Brasil)
- 20.—Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo — Sao Paulo (Brasil)
- 21.—The Star — Carville (USA)
- 22.—Tuberculosis — Amsterdam (Holanda)

A LOS SEÑORES EDITORES

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

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