

## SUMARIO

### EDITORIAL

005 Lepra y COVID-19: continúa. PEDRO TORRES.

### TRABAJOS CIENTÍFICOS Y COLABORACIONES

- 007 ¿Tiene lepra este paciente? MARÍA CAROLINA ROJAS SAAVEDRA, GERZAÍN RODRÍGUEZ TORO
- 013 Resultado de PCR realizado como pesquisa epidemiológica en busca de diagnóstico de lepra. Camagüey, Cuba 2018- 2019. Centro provincial de higiene y epidemiología. Camagüey, Cuba. C. NIEVES ATRIO MOURIÑO, YENISEY GLEIDIS MIR GARCÍA, KENIA MARÍA RODRÍGUEZ DEL VALLE, ODALIS ABREU GIRADO.
- 023 Impacto del diagnóstico molecular de Mycobacterium leprae en el programa nacional de control de la lepra del Paraguay. PAOLA ARZE, OSCAR SALVIONI, JOSÉ PEREIRA BRUNELLI, STEFANÍA FRAENKEL, MIRIAM ROLÓN, OLGA ALDAMA, CELESTE VEJA.
- 033 Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes con reacciones lepróticas en la provincia Camagüey, 1999-2020. YENISEY GLEIDIS MIR GARCÍA, C NIEVES ATRIO MOURIÑO, DAINERY FERNÁNDEZ CERVANTES, YUDELIS MONTANO PÉREZ.
- 051 Eritema multiforme reaccional como debut de lepra lepromatosa. A propósito de un caso. BEATRIZ MANTECÓN FERNÁNDEZ, YENISEY GLEIDIS MIR GARCÍA.
- 061 El grupo de trabajo 1 AGCL evalúa los desafíos y la ruta a seguir para la lepra durante el COVID-19. ARIELLE CAVALIERO, BENEDICT QUAO.

### COMUNICACIONES BREVES

065 Consejos sobre lepra y COVID-19. ILEP

### NOTICIAS Y EVENTOS

- 067 Formación impartida por el Dr. José Ramón Gómez Echevarría, Director Médico de Lepra de Fontilles, en Barcelona y Valencia.
- 068 Cursos Internacionales de Leprología 2021.
- 069 Hacia la lepra cero. Estrategia mundial contra la lepra (enfermedad de Hansen) 2021-2030. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

### NECROLÓGICA

071 Dr. Prabhakara Rao.



# revista de LEPROLOGÍA

Volumen. XXXIII | Número. 1

Enero-Junio 2021

Enero-Junio 2021

Volumen. XXXIII | Número. 1



revista de LEPROLOGÍA



fontilles  
salud + desarrollo

# revista de LEPROLOGÍA

## EDITOR

Dr. Pedro Torres Muñoz

## EDITORES ASOCIADOS

Dr. José Ramón Gómez Echevarría

## SECRETARÍA

Verónica Mas Oliver

## COMITÉ EDITORIAL

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

## PUBLICACIÓN INCLUIDA EN

ÍNDICES CSIC, IBECS (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud),  
CHEMICAL ABSTRACTS

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

## IMPRIME

Grafo Impresores, s.l.

Depósito legal: V-420-1958

ISSN: 0367-2743

## SECRETARÍA

Biblioteca médica

03791 Fontilles (Alicante) España

[biblioteca@fontilles.org](mailto:biblioteca@fontilles.org)

# PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

## NORMAS PARA LOS AUTORES

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

Los manuscritos remitidos deberán cumplir los siguientes requisitos:

- Ser **originales e inéditos** (no haber sido publicados anteriormente en ninguna otra revista).
- Los **manuscritos se enviarán** en soporte informático en formato Word, preferiblemente por correo electrónico o en su defecto, por correo postal. Deberán estar escritos en español, a doble espacio en su totalidad y con margen izquierdo de 2,5 cm. El resumen deberá ir en español y también traducido en inglés para mejor difusión del trabajo en el extranjero.

Se admitirán a publicación, artículos originales, artículos originales breves, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

Todos los trabajos se acompañarán de una **carta de presentación** dirigida a la Editorial de la Revista de Leprología, en la que se incluya el título del trabajo y la sección a la que se solicita la publicación. Se expondrá con claridad que el trabajo no ha sido publicado con anterioridad y que el mismo artículo o parte del mismo no ha sido enviado a otra publicación. En el caso de material ya publicado, se adjuntarán las debidas autorizaciones para su reproducción, en especial en las secciones por encargo.

### Artículos originales

El manuscrito constará de las siguientes partes:

**Primera página.** Contendrá el título; nombres y apellidos completos de todos los autores ordenados según su participación; afiliaciones de los autores (es conveniente indicar: Servicio, Departamento o Centro en el que se haya realizado); nombre completo, afiliación y correo electrónico del autor al que se le ha de dirigir la correspondencia.

**Segunda página.** Incluirá un resumen en idioma castellano e inglés, con 200 palabras como máximo. En el caso de los artículos originales de investigación deben cumplir con la estructura básica: introducción, métodos, resultados y discusión. El resto de las contribuciones deberán respetar un orden lógico de presentación de la información. 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*.

**Manuscrito propiamente dicho.** Constará de: Introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos, conflicto de intereses y referencias.

Resultados y discusión deben presentarse por separado. Las conclusiones no se presentarán a parte, deben estar desarrolladas en la discusión y mencionadas en el resumen.

Figuras y tablas irán al final del manuscrito después de la bibliografía. Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas, otras representaciones gráficas y fórmulas no lineales, se

denominarán figuras y tendrán numeración arábica consecutiva. Las tablas se denominarán tablas. Todas se mencionarán en el texto y deberán ir acompañadas de su pie o nota explicativa.

- Abreviaturas y siglas. Las precederá su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figurarán en títulos ni resúmenes. Se emplearán las de uso internacional.

- Sistema Internacional de Unidades (SI). Todos los resultados de laboratorio clínico se informarán en unidades del SI o permitidas por éste. Si se desea añadir las unidades tradicionales, éstas se escribirán entre paréntesis. Ejemplo: glicemia: 5,55 mmol/L (100mg/100 ml).

**Referencias bibliográficas.** Sólo incluirá las referencias citadas en el texto y se numerarán según el orden de mención en el mismo (deberán identificarse mediante arábigos en forma exponencial dentro del propio texto), 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®. No se destacará ningún elemento con el uso de mayúsculas ni el subrayado.

A continuación, se ofrecen ejemplos de algunos de los principales casos:

Revista. Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista año; volumen (número): página inicial-final del artículo.

1. de Castro LE, da Cunha AJ, Fontana AP, de Castro Halfoun VL, Gomes MK. Physical disability and social participation in patients affected by leprosy after discontinuation of multidrug therapy. *Lepr Rev* 2014; 85(3):208-17.

Libro. Autor/es. Título del libro. Edición. Editorial, lugar de publicación: año. La primera edición no es necesario consignarla.

2. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning. A laboratory manual. 2ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA: 1989.

Capítulo de libro. Autor/es. Título del capítulo. En: Título del libro. Edición. Editorial, lugar de publicación: año.

3. Bullock WE. Leprosy (Hansen's disease). En: Cecil Textbook of Medicine. 16<sup>th</sup> ed. Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. Philadelphia: 1982.

### **Originales breves**

En esta sección se considerarán los trabajos de investigación que por sus características especiales (series con número reducido de observaciones, trabajos de investigación con objetivos y resultados muy concretos, estudios epidemiológicos descriptivos, entre otros) pueden ser publicados en forma abreviada y rápida. Estos trabajos deberán tener una extensión máxima de 1.500 palabras (incluyendo los agradecimientos si los hubiera). Cada trabajo deberá estructurarse como un artículo original con los apartados descritos previamente. Se aceptará un máximo de 15 referencias bibliográficas y hasta 2 figuras y/o tablas. Deberá ir incluido resumen en castellano e inglés o francés de 200 palabras como máximo.

### **Revisiones**

Estas pueden tener formato libre o presentar la estructura de un artículo original. Deben contener la primera y segunda página, agradecimientos conflicto de intereses y bibliografía,

como se ha detallado en las normas para un artículos originales. Los autores con un tema adecuado para una revisión pueden comunicarse con el Editor para discutir la conveniencia de la revisión propuesta.

### **Cartas al Editor**

Tienen preferencia en esta sección la discusión de trabajos publicados en los últimos tres meses y la aportación de opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. Se incluirán trabajos que contienen casos clínicos que pueden exponerse en forma abreviada. Se aceptará un máximo de 10 referencias bibliográficas, y se admitirá una figura o una tabla. Debe incluirse una primera página conteniendo el título, autor-es, afiliaciones, dirección para correspondencia y palabras clave. No será necesario resumen. La extensión máxima será de 700 palabras sin tener en cuenta la primera página.

### **Casos clínicos**

Según la extensión o la información aportada, podrán exponerse con la estructura de artículos originales o si por el contrario pueden exponerse de forma abreviada como cartas al Editor.

### **Proceso de publicación**

Cada uno de los manuscritos tendrá asignado un editor que será el responsable del proceso de revisión editorial. Todos los manuscritos, así como los trabajos solicitados por encargo, serán revisados anónimamente por autores expertos e independientes. El Comité de Redacción valorará dichos comentarios y se reserva el derecho de rechazar aquellos trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones cuando lo considere necesario.

Los trabajos serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible de la revista, siguiendo un orden riguroso de antigüedad en su recepción o prioridad del contenido.

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.

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.

### **Envío de manuscritos.**

Los artículos se enviarán a la redacción de la Revista mediante correo electrónico a la dirección: **biblioteca@fontilles.org**

O bien a la dirección postal:

Biblioteca Médica - Fontilles.

Ctra Orba-La Vall de Laguar Km 4.

03791, Fontilles (Alicante), España.

### LEPRA Y COVID-19: CONTINUÍA

En el presente editorial no se ha variado prácticamente ni el título ni la temática del anterior, ya que continúa la misma problemática de entonces relacionada con la pandemia del COVID-19.

Las enfermedades tropicales desatendidas, entre las que se incluye la lepra, afectan sobre todo a los países más pobres con sistemas de salud menos desarrollados que se encuentran desbordados por el incremento en la demanda de atención para las personas afectadas por COVID-19. Se ven obligados a enfrentarse al dilema de atender las exigencias causadas por la pandemia y, al mismo tiempo, mantener la prestación de otros servicios sanitarios esenciales para otras patologías muy endémicas en sus comunidades. Muchos centros de atención primaria han suspendido sus actividades habituales y otros las han modificados para adaptarse mejor a las circunstancias y cambios provocados por la pandemia en su región o país, teniendo en cuenta el potencial riesgo-beneficio que conlleva este cambio de actividad. Frente a una amenaza que afecta negativamente la prestación de servicios sanitarios esenciales se requieren mecanismos y efectivos coordinados, además de protocolos que prioricen y adopten los servicios considerados esenciales, que puedan mitigar las deficiencias originadas en la cadena de atención sanitaria por la pandemia.

En el caso concreto de la lepra, se ha creado un grupo de trabajo, el Comité de Operaciones de Emergencias para la lepra (LEOC, en inglés), que forma parte de la Alianza Global para Cero Lepra para evaluar y resolver los problemas relacionados con la pandemia que afectan a los programas nacionales de lucha contra esta enfermedad. Sus principales objetivos son el suministro de medicación, los servicios de apoyo (heridas, discapacidades y cuidados sociales) y el apoyo general para que los programas nacionales de lucha contra la lepra puedan desempeñar su trabajo, y que se describen en el informe publicado en este número del Grupo de Trabajo 1 sobre la evaluación de desafíos y ruta a seguir para la lucha contra la lepra durante el COVID-19. En general, se aconseja suspender todas las actividades que impliquen asistencia de la comunidad, la búsqueda activa de nuevos casos u administración masiva profiláctica a contactos de nuevos casos. Pero hay que insistir en que se mantengan los servicios de atención sanitaria para el diagnóstico y tratamiento y que ante los primeros síntomas de una posible leproreacción el paciente lo notifique y reciba asistencia sanitaria lo antes posible.

Tampoco hay que olvidar los actos sanitarios que estén a nuestro alcance para actuar en zonas afectadas por lepra y transmisión de COVID-19 (cribaje de posibles afectados y su aislamiento junto a familiares y contactos). Además de reclamar entre todas las asociaciones y organismos colaboradores en estas enfermedades llamadas desatendidas y por otros de la pobreza, que se incremente la vacunación anti COVID-19 a la población, actualmente la intervención más prometedora para intentar mitigar las consecuencias tan negativas de esta pandemia.

**Pedro Torres**  
Editor



### ¿TIENE LEPROA ESTE PACIENTE?

María Carolina Rojas Saavedra<sup>1</sup>, Gerzaín Rodríguez Toro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico interno. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia. mariarojas@unisabana.edu.co

<sup>2</sup>Profesor Facultad de Medicina Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. josert@unisabana.edu.co

(Recibido el 14/01/2021; Aceptado para su publicación: 17/03/2021)

#### RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 28 años de edad con manchas y parches hipocrómicos del tronco, sin alteración de la sensibilidad. El paciente deseaba saber si tenía lepra pues dos hermanos y su abuela la padecían. La baciloscopia fue negativa y la biopsia demostró hifas y esporos en la capa córnea. Los factores de riesgo y la clínica del paciente indicaban inicialmente sospecha de enfermedad de Hansen, sin embargo, el reporte histopatológico permitió concluir que el paciente cursaba con pitiriasis versicolor, un diagnóstico diferencial clínico importante de la lepra, principalmente en su fase inicial.

**PALABRAS CLAVE:** Lepra, lepra paucibacilar, lepra multibacilar, pitiriasis versicolor.

#### SUMMARY

We present the case of a 28-year-old patient with hypochromic spots and patches on the trunk, without altered sensitivity. The patient wanted to know if he had leprosy because two brothers and his grandmother suffered from it. The smear microscopy was negative and the biopsy showed hyphae and spores in the corneal layer. The risk factors and the patient's symptoms initially indicated suspicion of Hansen's disease; however, the histopathological report allowed us to conclude that the patient had pityriasis versicolor, an important clinical differential diagnosis of leprosy, mainly in its initial phase.

**KEYWORDS:** Leprosy, paucibacillary leprosy, multibacillary leprosy, pityriasis versicolor

#### CASO CLÍNICO

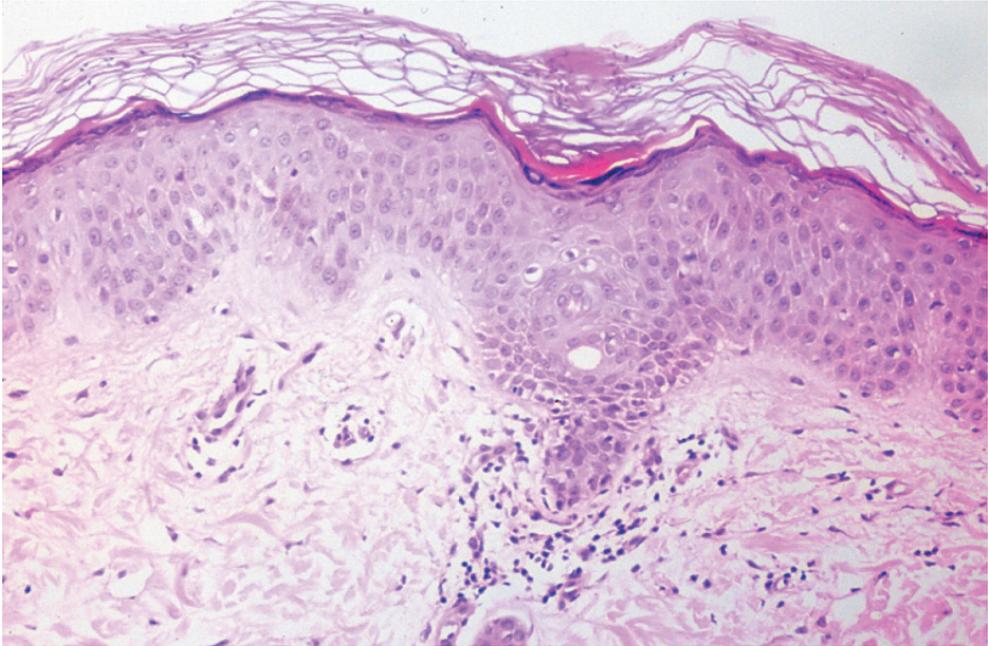
Hombre de 28 años de edad. Consulta por presentar desde hace 9 meses manchas hipocrómicas en tórax anterior y posterior, que han venido aumentando en número. No presenta prurito ni alteración de la sensibilidad. El paciente está preocupado porque su abuela falleció en el sanatorio de Agua de Dios con enfermedad de Hansen, para la cual estuvo allí recluida durante 23 años.<sup>1</sup> Dos hermanos de 27 y 25 años de edad han sido diagnosticados con enfermedad de Hansen dimorfa lepromatosa.

Correspondencia a: josert@unisabana.edu.co

Al examen físico se demuestran manchas hipocrómicas numerosas del tórax (Figura 1), a veces confluentes, sin alteración de la sensibilidad y sin descamación aparente. El paciente no ha recibido tratamiento. La baciloscopia para gérmenes ácido-alcohol resistentes fue negativa. Se hizo biopsia de piel, que se ilustra en la Figura 2.



**Figura 1.** Numerosas manchas hipocrómicas, confluentes del tronco.



**Figura 2.** Epidermis de aspecto normal, excepto por la presencia de filamentos en la capa córnea. Dermis con pocos linfocitos alrededor de un conducto sudoríparo. HE. 20X.

Con estos datos marque si las siguientes afirmaciones son verdaderas o falsas:

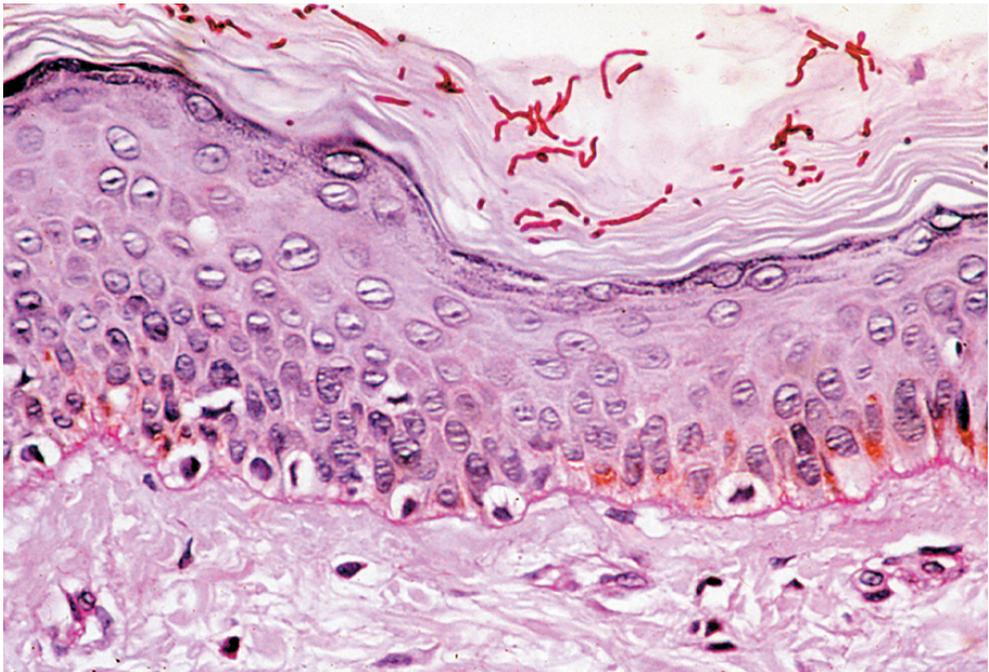
1. El paciente debe tener lepra por la abundancia de casos en la familia
2. La falta de alteración de la sensibilidad excluye el diagnóstico de lepra
3. Si este paciente tiene lepra la baciloscopia debió ser positiva
4. Una biopsia de una lesión permite establecer si el paciente tiene lepra
5. Si la biopsia no demuestra bacilos de Hansen se puede excluir con certeza la presencia de lepra

### **RESPUESTAS Y COMENTARIOS**

La lepra familiar es un factor de riesgo para transmitir la enfermedad a sus miembros, pero no indica que todos deben adquirir la enfermedad. La búsqueda de lepra en los contactos familiares es la forma más útil para detectar casos nuevos y para el control y eliminación de la enfermedad.<sup>2</sup> La presencia de pacientes multibacilares en la familia, como en nuestro paciente, aumenta el riesgo de contagio. Por la existencia de estos núcleos de lepra familiar se pensaba en el siglo XIX que la lepra era hereditaria, pero Armauer Hansen acabó esta creencia al encontrar el bacilo causal en 1873.<sup>3</sup>

Todas las lepras lesionan los nervios, primero los sensitivos y luego los motores. Esta alteración neural depende de la respuesta inmune del huésped, que trata de destruir los bacilos, pero también destruye los filetes nerviosos, una lesión neural especialmente grave en las reacciones leprosas.<sup>4</sup> En la lepra multibacilar, como la dimorfa lepromatosa (LDL) y la lepromatosa (LL), el daño neural se demora más en aparecer porque la respuesta inmune del huésped es débil o inexistente. Por esta razón, cerca del 30 % de las lepras multibacilares no tienen alteración de la sensibilidad al momento del diagnóstico, pero su baciloscopia es altamente positiva.<sup>5</sup> O sea, en el paciente presentado el hecho de no existir alteración de la sensibilidad en las lesiones no descarta la lepra, pero la baciloscopia negativa es un fuerte indicio de que no padece la enfermedad.

La biopsia de piel para diagnosticar lepra debe ser profunda, con hipodermis, para estudiar el daño neural, que predomina en los nervios de la unión dermohipodérmica.<sup>6,7</sup> Esto es muy útil en los casos paucibacilares, en los cuales los bacilos son tan escasos, que no se demuestran con las técnicas comunes. La inflamación intra y perineural, a su vez, es altamente indicativa de lepra.<sup>6,7</sup> Pocas entidades pueden dar inflamación perineural, como la morfea<sup>8</sup>, o intraneural, como la micosis fungoides granulomatosa.<sup>7,9</sup> En nuestro paciente se demostraron esporas y micelios en la capa córnea (Figura 3), con precisión diagnóstica de pitiriasis versicolor, un diagnóstico clínico diferencial de la lepra. No había daño neural. Es prudente descartar que el paciente tuviera lepra y pitiriasis versicolor simultáneas, lo cual no es frecuente, pero es posible.



**Figura 3:** La coloración de PAS demuestra abundantes hifas en la capa córnea. 40X.

## CONCLUSIÓN

El paciente presentado tenía múltiples placas hipocrómicas en tórax y dorso que junto con los factores de riesgo de lepra familiar indujeron a que se interpretara inicialmente como enfermedad de Hansen. La baciloscopia fue negativa y la biopsia evidenció esporas e hifas en el estrato corneo, sin compromiso nervioso y sin presencia de bacilos de Hansen, lo que permitió hacer el diagnóstico de pitiriasis versicolor, un diagnóstico clínico diferencial de la lepra y que al tratarse de una infección persistente y recurrente amerita tratamiento oportuno.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que el presente trabajo es de nuestra autoría, estamos de acuerdo con su contenido y aceptamos su publicación. Igualmente, manifestamos que el contenido del artículo no ha sido presentado total ni parcialmente para publicación en otra revista. No tenemos conflicto de intereses en el trabajo presentado.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

En el artículo no se requirió financiamiento por alguna institución o persona natural ajena. Los gastos asociados a recolección de datos y disposición de personal fueron cubiertos por los autores.

## REFERENCIAS

1. Tovar Cock A, Hernández CA. Historia de la lepra en Colombia. En: La lepra. Una enfermedad vigente. Guerrero MI, Hernández CA y Rodríguez G, editores. Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá, 2020. Cap 1.
2. World Health Organization. Global leprosy strategy, 2016-2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and evaluation guide. 2017.
3. Harboe M. Armauer Hansen- the man and his work. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1973; 41: 417-24.
4. Ordóñez Rubiano MF. Reacciones en lepra. En: La lepra. Una enfermedad vigente. Guerrero MI, Hernández CA y Rodríguez G, editores. Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá, 2020. Cap 9.
5. Muvdi Arenas S. Mecanismos del daño de los nervios. En: La lepra. Una enfermedad vigente. Guerrero MI, Hernández CA y Rodríguez G, editores. Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá, 2020. Cap 8.
6. Ridley D. Skin biopsy in leprosy. *Documenta Geigy.* Second Ed. 1977.
7. Rodríguez Toro G. Histopatología. En: La lepra. Una enfermedad vigente. Guerrero MI, Hernández CA y Rodríguez G, editores. Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Bogotá, 2020. Cap 6.
8. Rodríguez G, Arias V, Pérez J. ¿Lepra o morfea? *Fontilles Rev Leprol.* 2008; 26(6): 507-512.

9. Rodríguez G, Tellez A. Perineural and intraneural cutaneous granulomas in granulomatous mycosis fungoides mimicking tuberculoid leprosy. *Int J Dermatol.* 2016; 55(12): 1336-1340.

# RESULTADO DE PCR REALIZADO COMO PESQUISA EPIDEMIOLÓGICA EN BUSCA DE DIAGNÓSTICO DE LEPRO. CAMAGÜEY, CUBA 2018-2019. CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGÍA. CAMAGÜEY, CUBA

C. Nieves Atrio Mouriño\*, Yenisey Gleidis Mir García\*\*, Kenia María Rodríguez del Valle\*\*\*, Odalis Abreu Girado\*\*\*\*

\*Dra. C Médicas Especialista de segundo grado Dermatología. Máster en Enfermedades infecciosas. Profesora Auxiliar Consultante de la Universidad Médica de Camagüey. Jefa de Grupo Dermatología Camagüey.

\*\*Especialista de segundo en Dermatología. Especialista de segundo grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Máster en Educación Médica. Profesor Asistente de la Universidad Médica de Camagüey. Investigador agregado.

\*\*\* Especialista de segundo en Dermatología. Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Máster en Medicina natural y tradicional. Profesor Asistente de la Universidad Médica de Camagüey.

\*\*\*\*Especialista de primer grado en Higiene y Epidemiología. Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades infecciosas.

(Recibido el 09/11/2020; Aceptado para su publicación: 22/03/2021)

## RESUMEN

Se realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa a 37 personas convivientes de pacientes diagnosticados con lepra multibacilar (contacto intradomiciliarios de primer orden) con el objetivo de detectar enfermos de lepra o personas que estén infectadas con el *Mycobacterium leprae* sin estar enfermos. De estos, resultaron positivas seis personas a las que se les realizó examen dermatoneurológico y se encontró que dos tenían lesiones cutáneas consistente en nódulos y mácula con borde micro papuloso respectivamente. Se les realizó baciloscopia y biopsia a ambos y el resultado fue baciloscopia positiva y biopsia compatible con lepra lepromatosa en un caso y baciloscopia negativa y biopsia compatible con lepra tuberculoide en el otro. A los pacientes que presentaron un examen físico negativo se les realizó además ultrasonido abdominal en busca de lesiones viscerales cuyo resultado fue negativo en la totalidad de ellos. A los totalmente asintomáticos se decidió ponerles un tratamiento profiláctico con rifampicina y dapsona por considerar que pudieran estar en estadio pre clínico o en periodo de incubación, y se seguirán con examen dermatoneurológico cada seis meses durante cinco años.

Se concluye que es efectivo realizar PCR a los contactos intradomiciliarios de primer orden de pacientes multibacilares para detectar personas infectadas por *M. leprae* y así lograr un diagnóstico precoz y cortar la cadena de transmisión.

**PALABRAS CLAVE:** PCR, diagnóstico precoz, lepra.

Correspondencia a: Dra. Nieves Atrio Mouriño. Correo electrónico: atrio.cmw@infomed.sld.cu

## SUMMARY

Polymerase chain reaction was carried out in 37 household contacts of patients diagnosed with multibacillary leprosy (first-order household contact) in order to detect potential new leprosy patients or individuals infected but asymptomatic with *Mycobacterium leprae* and not sick. By analysis of the test, six people resulted positive, and underwent a dermatoneurological examination. Two of them had skin lesions consisting of nodules and a macula with a micro-papular border, respectively. Smear microscopy and biopsy were performed on both and the results were a positive smear microscopy and biopsy examination compatible with lepromatous leprosy in one case and negative smear microscopy and biopsy compatible with tuberculoid leprosy in the other. The patients who presented a negative physical examination also underwent an abdominal ultrasound in search of visceral lesions and the tests were negative in all of them. It was decided to give the totally asymptomatic patients a prophylactic treatment with rifampicin and dapsone, considering that they could be in the pre-clinical stage or in the incubation period, and they will be followed up with a dermatoneurological examination every six months for five years.

In conclusion, we consider that it is effective to perform PCR on first-order household contacts of multibacillary patients to detect people infected by *Mycobacterium leprae* and thus achieve an early diagnosis and interrupt the chain of transmission.

**KEYWORDS:** PCR, early diagnosis, leprosy.

## INTRODUCCIÓN

La lepra es una infección granulomatosa, de distribución mundial, causada por *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) y por el *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*). Se puede clasificar, según el número de lesiones cutáneas, en dos grupos: a) grupo paucibacilar (con menos de seis lesiones, sin presencia de BAAR en biopsias), que incluye las formas clínicas indeterminada, tuberculoide tuberculoide (TT) y borderline tuberculoide (BT), y b) grupo multibacilar (con seis o más lesiones, y presencia de BAAR en la biopsia), en el que se agrupan las formas borderline borderline (BB), borderline lepromatosa (BL), la lepra lepromatosa (LL) y la lepra histioides, siendo esta última una forma muy poco frecuente que puede presentarse como reactivación por tratamiento incompleto o más raramente como forma inicial de esta enfermedad.

Dado que el *M. leprae* no es cultivable in vitro, el actual desarrollo de técnicas moleculares, entre ellas la secuenciación de los genes 16S rARN o hsp65, son de especial utilidad para el diagnóstico de confirmación de esta enfermedad en presentaciones atípicas.<sup>1</sup>

El descenso mundial de la prevalencia de la lepra no ha coincidido con un descenso de su incidencia, lo cual indica que no se ha podido prevenir la transmisión de la enfermedad. A pesar de la escasez de pacientes con LL, la mayoría de los habitantes de áreas endémicas presentan signos de exposición al *M. leprae*, hecho que podría explicarse por la presencia de infecciones subclínicas bacilíferas en las comunidades.<sup>2</sup>

En la lepra, el diagnóstico temprano es fundamental para evitar la aparición y evolución de secuelas en los pacientes. Para incrementar la sensibilidad y la especificidad en la detección de *M. leprae* muchos autores han desarrollado métodos basados en la técnica de Reacción de la polimerasa en cadena, por sus siglas en inglés (PCR).

La lepra en el humano, posee un período de prevalencia bastante largo de entre dos a diez años. El diagnóstico molecular mediante PCR es de gran utilidad en los casos en que la sensi-

bilidad de la baciloscopia es muy baja, ya que para la detección mediante esta técnica se requieren del orden de 10<sup>4</sup> bacilos por gramo de tejido, especialmente en los pacientes con lepra indeterminada (LI) o que se encuentren en el polo tuberculoide, donde la presencia de BAAR es rara o ausente. Dada la imposibilidad de cultivar *in vitro*, y que el tiempo de generación de *M. leprae* es de 20 días, el diagnóstico por inoculación en animales de experimentación retrasa en gran medida el diagnóstico. En almohadilla de ratón no se visualizan bacilos hasta los seis a ocho meses de la primoinfección y en armadillo hasta alrededor del año. Por otro lado, si existiese la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial específico con otras micobacterias, la baciloscopia no resuelve este problema dado que todas las micobacterias son indistinguibles fenotípicamente. A lo que se ha de sumar que las técnicas serológicas disponibles y comercializables son inconcluyentes.

Por lo tanto, el PCR va a solventar muchos problemas diagnósticos que no era posible solucionar con las técnicas clásicas disponibles, ya que es una técnica muy sensible (diagnóstico clínico) y específica (diagnóstico diferencial). También puede ser de utilidad ante la necesidad de discernir entre recidivas o leproreacciones, y análisis de la respuesta individual (posibilidad de cuantificar carga bacteriana o detección de bacterias viables) o resistencias al tratamiento, pudiendo prevenir así la aparición de resistencias a la multidrogoterapia.

#### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL *M. LEPRAE*

Esta técnica se ha convertido en una herramienta indispensable en el ámbito de la biología molecular e ingeniería genética. El objetivo de esta técnica es la amplificación *in vitro* de un segmento específico de ácidos desoxiribonucleicos (ADN).<sup>3</sup>

En un estudio realizado en la isla de Providencia en Colombia se plantea que las personas con infección subclínica de lepra que alojen el bacilo en su nariz pueden esparcirlo en la comunidad. La infección subclínica se puede demostrar mediante métodos moleculares que detectan el ADN del bacilo de Hansen en el moco nasal y por la presencia de anticuerpos IgM contra el glucolípidio fenólico de la pared celular del bacilo (GLP-1) circulantes en la sangre del individuo infectado. Se considera que en 80 a 90 % de los casos, la lepra comienza como una mancha hipocrómica e hipoestésica, etapa en que se la denomina 'lepra indeterminada' y puede diagnosticarse clínicamente. En dicho estudio en el 2009, se confirmaron dos casos de lepra multibacilar histioide en la isla de Providencia, donde los programas de salud no tenían registros de la enfermedad. El primero fue en una adolescente de 14 años y, posteriormente, se encontró la misma forma clínica de la enfermedad en su padre.<sup>4</sup>

Se plantea que si bien no es necesario el diagnóstico por PCR para los pacientes de lepra con alta carga bacilar y un gran número de lesiones, sí resulta muy útil para el diagnóstico en situaciones tales como la presentación clínica con escaso número de bacilos de *M. leprae* (paucibacilar) y para pacientes difíciles de diagnosticar. La detección de ADN del *M. leprae* en diversas muestras provenientes de los contactos familiares con los enfermos de lepra es muy prometedora. Aunque obtener un resultado positivo para la PCR no es suficiente para establecer una relación causal como resultado de la enfermedad, una cuantificación proporcionada por la qPCR es un indicativo muy claro de un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y

podría alertar a los médicos a seguir más de cerca estos contactos o incluso para ordenar una quimioprofilaxis.<sup>5</sup>

La PCR, es una técnica de amplificación de material genético muy poderosa basada en los mecanismos de replicación del ADN. Su sensibilidad es tan alta que permite la detección de una sola molécula de ADN en una muestra dada y su especificidad -que depende de las secuencias elegidas para los oligonucleótidos iniciadores de la reacción- puede distinguir, si se desea, hasta cepas dentro de la misma especie. Para la lepra, se han descrito varios iniciadores que permiten la detección e identificación rápida y específica de *M. leprae* en hisopos nasales o en muestras de tejido.<sup>6-8</sup>

El Manual de Diagnóstico Laboratorial del Programa Nacional de Control de la Lepra, ha contado con la cooperación técnica de la OPS/Ministerio de Salud Pública y bienestar social de Paraguay en el 2017 plantea que la técnica de PCR se ha utilizado con éxito para detectar pequeñas cantidades de bacilos en los tejidos; además es útil para demostrar la infección subclínica en los contactos; seguimiento del tratamiento; determinar la curación de los pacientes o su resistencia a los medicamentos de la terapia multidroga; distinguir la reacción de la recurrencia; y ayudar a entender los mecanismos de transmisión de *M. leprae*. Se basa en la amplificación de secuencias específicas del genoma de *M. leprae* y en la identificación del fragmento de ADN amplificado o de ácido ribonucleico (ARN).<sup>7</sup>

En el año 2015 en Cuba se realizó una evaluación de diferentes muestras para la detección molecular de *M. leprae* y se demostró que en el 100 % de los pacientes se detectó la presencia de ADN de *M. leprae* a partir de la lámina de baciloscopia y el hisopado de linfa. Concluyéndose que el diagnóstico de *M. leprae* mediante PCR, es de gran utilidad cuando las técnicas convencionales no son concluyentes. La lámina de baciloscopia y el hisopado de linfa constituyen las muestras clínicas más útiles para la confirmación molecular de la infección por *M. leprae*.<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio consistió en realizar prueba de PCR para detectar *M. leprae* en muestras de moco nasal de contactos intradomiciliarios de pacientes con lepra multibacilar, paralelo al examen dermatoneurológico.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó PCR (hisopadonasal) a 37 personas entre casos con antecedentes epidemiológicos (Contactos de primer orden) y casos sospechosos de lepra con el objetivo de diagnosticar casos de lepra con cuadro clínico de difícil diagnóstico y personas totalmente asintomáticas que pudieran estar en periodo de incubación o periodo pre clínico. En el presente estudio se utilizaron muestras de moco nasal teniendo en cuenta que las vías respiratorias altas, y especialmente la mucosa de las fosas nasales, son una de las principales vías de transmisión. Se realizó baciloscopia de linfa teniendo en cuenta el índice bacteriológico, para estudiar el índice bacteriológico se realizó la coloración de Ziehl Neelsen, se estudiaron 100 campos de luz con aumento de 800 x.

La clasificación fue según las siguientes tablas:

Ningún bacilo en toda la lámina cod 0

De 1 a 10 bacilos en 100 campos cod 1

De 1 a 10 bacilos en 10 campos cod 2

De 1 a 10 bacilos por campos cod 3

De 1 a 100 bacilos por campos cod 4

De 100 a 1000 bacilos por campos cod 5

Más de 1000 bacilos por campos cod 6

Las muestras de baciloscopia de linfa y biopsia de lesión de piel se enviaron al Instituto Pedro Kouri (IPK) en la ciudad de la Habana, Cuba, para control de calidad.

## RESULTADOS

De las 37 pruebas realizadas resultaron positivas seis, a las que se le realizó examen dermatoneurológico cuyo resultado fue en un caso lesiones nodulares diseminadas con baciloscopia positiva y biopsia de piel lepra lepromatosa, un segundo caso lesión cutánea única consistente en mácula de bordes micropapuloides, baciloscopia negativa y biopsia lepra tuberculoide.

Tres de los casos fueron menores de 15 años con examen dermatoneurológico negativo, ultrasonido abdominal en busca de lesiones viscerales normal. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Pruebas realizadas a los seis convivientes positivos por PCR

Contacto	PCR	Examen dermatoneurológico	Baciloscopia	Biopsia
Caso No1	Positivo	Nódulos cutáneos y anestesia	Positiva	LL
Caso No 2	Positivo	Mácula con borde micropapuloide	Negativa	LT
Caso No 3	Positivo	No lesiones cutáneas	Negativa	No se realiza.
Caso No 4	Positivo	No lesiones cutáneas	Negativa	No se realiza.
Caso No 5	Positivo	No lesiones cutáneas	Negativa	No se realiza
Caso No 6	Positivo	No lesiones cutáneas	Negativa	No se realiza

Se presentan las microhistorias de los casos positivos de PCR.

## CASO Nº 1

Paciente de 52 años de edad que presenta PCR por hisopado nasal positivo al realizar el examen dermatoneurológico presenta lesiones cutáneas consistente en nódulos cutáneos y anestesia. Se atiende en la consulta provincial especializada y se notifica como LL y se impone tratamiento MB (rifampicina, dapsona y clofazimina) por un año.



**Caso 1.** Nódulos cutáneos

## CASO Nº 2

Paciente de 34 años de edad con PCR positivo que al examen dermatoneurológico presenta lesión única consisten en una mácula de unos 7 cm con bordes micropapulosos y disminución de la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa.



**Caso 2.** Mácula con bordes micropapulosos

### CASO Nº 3

20/03/2018: Paciente masculino de 5 años de edad con antecedente de ser contacto de primer orden de su padre diagnosticado el 06/03/2018 con LL, (que refiere el padre que dormía con el niño) el cual se encuentra en tratamiento.

### **Consulta Provincial Especializada**

Se examina como contacto y el examen dermatoneurológico es negativo, pero al referir el padre que dormía con el niño decidimos indicar PCR del hisopado nasal.

08/05/2018: Paciente sin lesiones en piel, con PCR positivo, se vuelve a examinar y continúa sin lesiones de piel. Se indica baciloscopia de linfa de auricular, codos y rodillas.

22/05/2018: Resultado Baciloscopia Cod 0. Se decide indicar ultrasonido abdominal en busca de Hepatoesplenomegalia, para descartar una lepra visceral.

29/05/2018: Se recibe resultado de USG abdominal: Hígado ligeramente reactivo de límites máximos normales para su edad. Vesículas sin alteraciones. Páncreas, bazo, riñones y vejiga normal.

19/06/2018: Solicitamos Historia Clínica para confeccionar resumen y análisis del caso para la Comisión Técnica Nacional.

Se realiza:

- Baciloscopia: Cod 0 (09/05/2018)
- PCR positiva (08/05/2018)
- Examen dermatoneurológico: Negativo

Conclusiones: Teniendo en cuenta que el niño mantiene un examen dermatoneurológico negativo, con baciloscopia negativa, pero PCR positiva, se consideró como un caso infectado con el *M. leprae* pero no enfermo, por lo que solicitó autorización para poner un tratamiento profiláctico por seis meses como un PB sin notificar y seguirlo como contacto por cinco años.

Se comenzó tratamiento Paucibacilar por seis meses y sólo se pudo realizar por 30 días por anemia severa. Se repitió PCR y volvió a ser positivo. Se mantiene en seguimiento con examen dermatoneurológico cada seis meses.

#### CASO Nº 4

Niña de 14 años, contacto de dos casos diagnosticados en el Hospital Juan Manuel Márquez en la Habana que son MB y que no están controlados en tratamiento.

- Examen dermatoneurológico: No lesiones cutáneas.
- Se realiza ultrasonido abdominal. No se observa visceromegalia.

Se impone tratamiento con rifampicina y dapsona por seis meses.

Se sigue en consulta cada tres meses, hasta el momento se encuentra asintomática.

#### CASO Nº 5

Niña de 15 años, contacto de dos casos diagnosticados en el Hospital Juan Manuel Márquez en la Habana que son MB y que no están controlados en tratamiento.

- Examen dermatoneurológico: No lesiones cutáneas.
- Se realiza ultrasonido abdominal. No se observa visceromegalia.

Se impone tratamiento con rifampicina y dapsona por seis meses.

Se sigue en consulta cada tres meses, hasta el momento se encuentra asintomática.

Nota: Los casos nº 4 y nº 5 son contactos de la misma fuente de infección.

#### CASO Nº 6

Paciente de 72 años que al examen dermatoneurológico se constatan lesiones en cara infiltradas eritematoescamosas y dedos de las dos manos con retracción que refiere es por el trabajo que realizaba, no tiene engrosamiento neural, ni anestesia, con biopsia de piel pénfigo seborreico y tiene dos PCR positivas. Se impuso tratamiento para el pénfigo seborreico con corticoesteroides y azatioprina. Las lesiones desaparecieron, sólo queda la retracción de los dos últimos dedos de cada mano.

Se mantiene en seguimiento cada tres meses en consulta.



**Caso 6.** Retracciones de los dedos

## CONCLUSIONES

- Resultaron positivos PCR en seis casos de los 37 estudiados.
- De los seis casos positivos de PCR cuatro resultaron asintomáticos.
- El PCR fue útil para el diagnóstico temprano de dos pacientes.

## REFERENCIAS

1. García Moreno E, Marín Arriaza M, Navarro Martínez MD, Martínez Lirola MJ. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [en línea] 2012;30(5):276-277. [Citado el 10 octubre de 2020]. Disponible en: <<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-confirmacion-molecular-un-caso-lepra-S0213005X12000559>>
2. Guerrero Guerrero MI. Desarrollo y aplicación de una prueba de RCP para detectar la infección subclínica por *Mycobacterium leprae*. Rev Panam Salud Pública. [en línea] 2002;11(4):228-234. [Citado el 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <<https://scielosp.org/pdf/rpsp/2002.v11n4/228-234/es>>
3. Acosta Soto L. Diagnóstico molecular de *Mycobacterium leprae*. Fontilles, Rev. Leprol. [en línea]. 2013;29(1):66-88. [Citado el 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia>>
4. Fuentes J, Jiménez J, Urueta G, Fadul S, Meléndez E, Guerrero MI, Rodríguez G. Lepra en

la isla colombiana de Providencia. *Biomédica*[en línea] 2020;40(Supl1):26-31. [Citado el 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4974>>

5. Técnicas moleculares para diagnóstico de la lepra [editorial]. *LabMedica en español* [en línea] 2014. [Citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <<https://www.labmedica.es/microbiologia/articulos/294752836/tecnicas-moleculares-para-diagnostico-de-la-lepra.html>>
6. López Antuñano FJ. Diagnóstico y tratamiento de la lepra. *Salud pública Méx.* [en línea] 1998; 40(1):1-10. [Citado el 30 de marzo de 2021]. Disponible en:<<https://www.scielosp.org/pdf/spm/1998.v40n1/66-75/es>>
7. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual de diagnóstico laboratorial de lepra. Paraguay: Programa Nacional de Control de la Lepra, 2017. [Citado el 14 de octubre de 2020]. Disponible en: <<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/11/963833/7-manual-diagnostico-laboratorial-version-final.pdf>>
8. Ruiz Fuentes JL, Díaz García A, Suárez Moreno O, Torres P, Acosta Soto L. Evaluación de diferentes muestras para la detección molecular de *Mycobacterium leprae* en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* [en línea] 2015;67(2): 193-201. [Citado el 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: <<http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v67n2/mtr06215.pdf>>

# IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE *MYCOBACTERIUM LEPRAE* EN EL PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA LEPRO DEL PARAGUAY

Paola Arze<sup>1</sup>, Oscar Salvioni<sup>1</sup>, José Pereira Brunelli<sup>2</sup>, Stefanía Fraenkel<sup>1</sup>,  
Miriam Rolón<sup>1</sup>, Olga Aldama<sup>2</sup>, Celeste Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC), Manduvirá 635, CP 1255, Asunción, Paraguay

<sup>2</sup>Centro de Especialidades Dermatológicas (CED), Programa Nacional de Control de la Lepra (MSPyBS),  
San Lorenzo, Paraguay

(Recibido 01/10/2020; Aceptado el: 06/05/2021)

## RESUMEN

La Enfermedad de Hansen o lepra es una enfermedad crónica y transmisible causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo acidorresistente de lenta multiplicación. La enfermedad afecta principalmente la piel, los nervios periféricos, los ojos y la mucosa de las vías respiratorias altas. En 2018, Paraguay fue el segundo país de las Américas con mayor número de casos detectados, presentando un alto número de pacientes multibacilares y con discapacidad. Por tanto, el diagnóstico temprano y tratamiento inmediato son claves para el control de la enfermedad y su transmisión.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad de las técnicas moleculares en el diagnóstico de pacientes que acuden al Programa Nacional de Control de la Lepra mediante la implementación de la PCR en tiempo real, amplificando una región específica repetida en tándem (RLEP) de *M. leprae* y comparada con los resultados obtenidos por baciloscopia.

**Resultados:** Fueron analizadas 164 muestras, donde, la técnica molecular detectó un 63 % de muestras positivas mientras que la técnica microscópica un 34 %. En cuanto a los pacientes que resultaron negativos por baciloscopia, el 45 % de estas muestras resultaron positivas por PCR en tiempo real, que se correspondieron clínicamente con pacientes paucibacilares.

**Conclusión:** Estos datos demuestran la importancia de la utilización de las técnicas moleculares para el diagnóstico de la lepra principalmente en los pacientes paucibacilares con baja carga bacteriana.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Hansen, *Mycobacterium leprae*, Reacción en Cadena en Tiempo Real de la Polimerasa.

Correspondencia a: Celeste Vega. Correo electrónico: mcvegagomez@gmail.com

## SUMMARY

Hansen disease or commonly known as leprosy is a transmissible chronic disease caused by *Mycobacterium leprae*, an acid-fast resistant bacillus with a slow multiplication rate. This disease affects primarily the skin, peripheral nerves, eyes and the mucous membranes of the upper respiratory tract. In 2018, Paraguay was the second American country with the highest number of cases detected many of them of the multibacillary type and presenting disabilities. Therefore, early diagnosis and treatment are key to control the disease and its transmission.

*Objective:* Evaluate the utility of molecular techniques used to diagnose patients of the National Leprosy Control Program through the implementation of real-time PCR, amplifying an *M. leprae* specific tandem repeat region (RLEP) and comparing the results obtained from smear microscopy.

*Results:* 164 samples were analyzed and *Mycobacterium leprae* was detected in 63% of the samples with this molecular technique and only in 34% of the smear stained samples evaluated with the microscopic technique. Regarding the negative samples of smear microscopy, 45 % of these resulted positive with real – time PCR, which corresponds clinically with the paucibacillary type of patients.

*Conclusion:* These data demonstrate the importance of using molecular techniques for the diagnosis of leprosy, mainly in paucibacillary patients with low bacterial load.

**KEYWORDS:** Hansen Disease, *Mycobacterium leprae*, Real-Time Polymerase Chain Reaction.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hansen, comúnmente conocida como lepra, es una de las enfermedades infecciosas humanas más antiguas y de largo periodo de incubación, no obstante, sigue siendo un gran problema de salud pública en muchos países en vías de desarrollo<sup>1,2</sup>. El agente causal de esta enfermedad es *Mycobacterium leprae*, un bacilo acido-alcohol resistente, gram positivo, intracelular obligado, con un elevado poder de penetración en las células nerviosas.<sup>3</sup>

Esta enfermedad afecta principalmente a la piel, los nervios periféricos, los ojos y las membranas mucosas del tracto respiratorio superior y continúa siendo una causa de sufrimiento no solo por las discapacidades físicas que genera sino también por la estigmatización y discriminación social.<sup>4,5</sup> La transmisión de este bacilo no se conoce con exactitud, pero se cree que se produce a través de una persona con una alta carga bacilar no tratada, que elimina el bacilo hacia el exterior a través de las vías respiratorias superiores, las secreciones nasales, la saliva, o a través del contacto directo y prolongado.<sup>6</sup>

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2018 se detectaron 208.619 nuevos casos en todo el mundo, con una tasa de 2,74 por cada 100.000 habitantes. La región del Sudeste de Asia representó el 71 % de los nuevos casos a nivel global, principalmente en India e Indonesia. En la región de las Américas, Brasil reportó el 93 % de los nuevos casos seguido de Paraguay que reportó 345 casos, de los cuales el 87,8 % fueron casos multibacilares y 12,5 % de ellos presentaron discapacidad de grado 2.<sup>7</sup> El Programa Nacional de Control de la Lepra del Paraguay (PNCL) ha reportado entre los años 2001-2015 una media de 448 nuevos casos de lepra, siendo predominante el sexo masculino.<sup>8</sup>

Con fines terapéuticos la OMS recomienda la clasificación de los pacientes en paucibacilares (PB) y multibacilares (MB) de acuerdo al número de lesiones, cantidad de nervios afectados y carga bacilar. El grupo PB se define como pacientes con hasta cinco lesiones, de disposición asimétrica, con un solo nervio periférico afectado y baciloscopía negativa; también se encuentran en este grupo los que presentan una única lesión, pero sin ninguna afección nerviosa. En

el grupo MB los pacientes presentan seis o más lesiones, de disposición más simétrica y con más de un nervio afectado, además de poseer baciloscopia positiva.<sup>2</sup>

El correcto diagnóstico y clasificación del paciente es fundamental para un adecuado tratamiento basado en la poliquimioterapia (PQT) que consiste en la combinación de dos o más fármacos (Rifampicina, Clofazimina y Dapsona). Esta modalidad de tratamiento es eficaz y previene la farmacoresistencia, que ha logrado reducir la prevalencia a nivel mundial, sin embargo, se siguen reportando numerosos casos cada año.<sup>9</sup>

El diagnóstico de la lepra se basa en un examen clínico dermatoneurológico, la detección microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en frotis cutáneo (baciloscopia) y la evaluación histopatológica. Sin embargo, *M. leprae* es difícil de detectar en pacientes PB donde la carga bacteriana y la determinación de anticuerpos son difícilmente detectados por los métodos de diagnóstico clásicos,<sup>10,11</sup> además el análisis clínico puede ser inconcluso y la histopatología inespecífica, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad.

Las limitaciones de recurrir únicamente a los métodos de diagnóstico clásicos para la clasificación de los pacientes pueden llevar a un tratamiento inapropiado o ineficaz aumentando la transmisión de la enfermedad, así como las posibilidades de recurrencia y de discapacidad física.<sup>12,13,14,15</sup>

En los últimos años se han producido grandes avances respecto al diagnóstico molecular de patógenos de muchas enfermedades infecciosas gracias a la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).<sup>16</sup> Esta técnica permite realizar múltiples copias del ácido nucleico diana original lo que posibilita la detección del patógeno, aunque la carga sea baja, por lo que se considera una técnica mucho más sensible que los diagnósticos inmunológicos, microscópicos e histopatológicos. La PCR en tiempo real, a diferencia de la PCR convencional, ha acortado los procesos de análisis gracias a la incorporación de fluoróforos en la reacción que permiten la detección simultánea del ADN del patógeno a través de la fluorescencia.<sup>16</sup>

Para la detección del patógeno causante de la lepra, la utilización de la PCR se ha convertido en una herramienta fundamental en los casos de pacientes con sospecha clínica o lesiones cutáneas atípicas, que presentan baciloscopia negativa e histopatología no concluyente, así como también en situaciones donde no hay evidencia de lesiones cutáneas.<sup>17</sup>

A partir del año 2016, el Programa Nacional de Control de la Lepra del Paraguay firmó un acuerdo con el Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC) para la detección molecular de *M. leprae* en muestras procedentes de pacientes con sospecha de lepra. En base a este acuerdo, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el impacto de la utilización de la PCR en tiempo real como herramienta diagnóstica complementaria para la detección del patógeno.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **TOMA DE MUESTRAS**

Se tomaron 164 biopsias cutáneas de pacientes con sospecha de lepra, procedentes de distin-

tas zonas del Paraguay, que acudieron al Centro de Especialidades Dermatológicas (CED) del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS) entre enero del 2016 a noviembre del 2019.

Las biopsias fueron tomadas como lo indica el Manual de Diagnóstico Laboratorial de Lepra del MSPyBS.<sup>18</sup> Brevemente, la zona de toma de muestra fue desinfectada con alcohol 70°, con los dedos índice y pulgar de una mano se comprimió firmemente la piel y luego con una hoja de bisturí desechable N° 15 se practicó un corte pequeño de unos 5 mm de largo y con profundidad suficiente (2 mm a 3 mm). Sin aflojar los dedos, se raspó girando el bisturí un ángulo de 90° varias veces, y parte de la sustancia semilíquida recogida se esparció sobre la lámina (frotis de linfa cutánea) para el diagnóstico por baciloscopía.

La otra parte de la muestra tomada fue remitida al Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC) en etanol 70 %, donde fue conservada a -20 °C para su posterior análisis molecular.

## BACILOSCOPIA

Para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en frotis de piel de lesiones, se realizó la tinción de Ziehl-Neelsen en frío. Para ello, las láminas se colorearon con una solución de fucsina por 20 min y se enjuagaron con abundante agua. Seguidamente se decoloraron con solución de alcohol ácido al 1 % por 1 min, y se lavaron. Finalmente, se cubrieron las láminas con una solución acuosa de azul de metileno 0,3 % por 3 min, se lavaron con agua corriente y se secaron al aire. Una vez teñidas, las láminas fueron observadas al microscopio óptico con objetivo de inmersión.<sup>18</sup>

## BIOLOGÍA MOLECULAR DE *M. LEPRAE*

### Extracción de ADN

Se realizó la extracción del ADN genómico de 164 muestras de pacientes con el kit comercial *GeneJET Genomic DNA Purification* (Thermo Scientific®; #K0722), siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración y pureza del material genético obtenido, se evaluó con un espectrofotómetro (DeNovix DS-11FX+).

### Amplificación por PCR en tiempo real

Para la detección molecular en tiempo real, se amplificó una región específica repetida en tándem (RLEP) de *M. leprae*, utilizando los siguientes pares de primers forward 5'-GCAGTATCGTGT-TAGTGAA-3', reverse 5' CGCTAGAAGGTTGCCGTATG-3' y la sonda 5'-/56 FAM/TCGATGATCCGGC-CGTCGGCG/3BHQ\_1/-3', descritos por Truman, *et al.*<sup>19</sup> Antes de analizar las muestras se realizó la puesta a punto de la PCR en el laboratorio y se corroboró la especificidad de los primers con un alineamiento en el GeneBank.

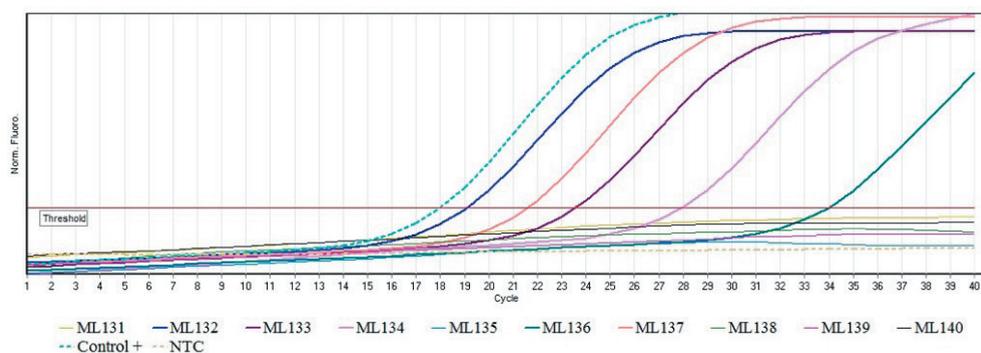
Las reacciones de amplificación se realizaron utilizando el máster mix Maxima Probe qPCR

Master Mix (2X) (Thermo Scientific®; #K0261) en un volumen final de 25 µl. Las condiciones de amplificación utilizadas en el termociclador Rotor Gene 6000 (Qiagen), fueron las siguientes: 1 ciclo de 95 °C por 10 min.; 40 ciclos de 95 °C por 15 seg., y 60 °C por 60 seg. Para cada reacción de amplificación se tomaron rigurosas medidas de precaución para evitar las contaminaciones cruzadas, además de la utilizaron controles positivos y negativos.

## RESULTADOS

Un total de 164 muestras con sospecha de lepra fueron analizadas por baciloscopía en el CED (MSPyBS), de las cuales 109 muestras (66 %) resultaron negativas y 55 positivas (34 %) (Tabla 1). El total de las muestras positivas fueron obtenidas de pacientes clasificados como multibacilares (datos no mostrados).

Paralelamente fueron enviadas al CEDIC una copia de las 164 muestras en estudio para ser analizadas molecularmente (Figura 1).



**Figura 1.** Curva de amplificación de PCR en tiempo real del fragmento RLEP de *M. leprae*.

Los resultados demostraron una concordancia del 100 % entre las 55 muestras con baciloscopías positivas y la PCR en tiempo real (Tabla 1).

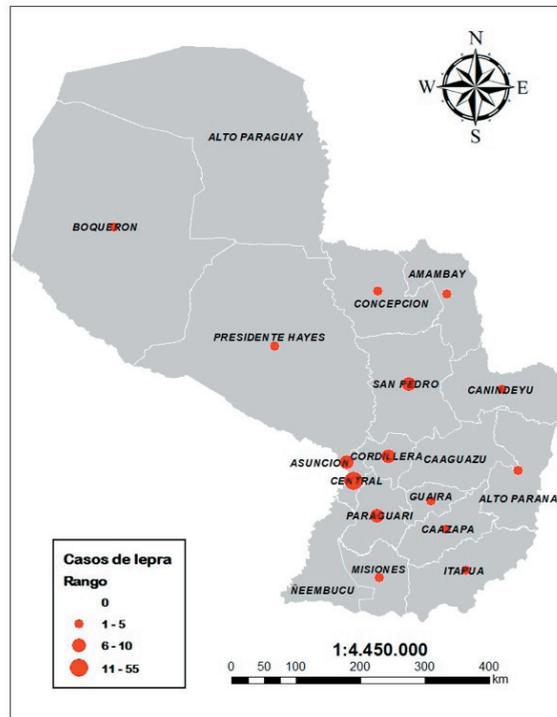
De las 109 muestras con baciloscopía negativa, 49 de ellas resultaron positivas por PCR en tiempo real (45 %) y las restantes 60 muestras fueron negativas (55 %) (Tabla 1). Estas 49 muestras molecularmente positivas se corresponden clínicamente a pacientes paucibacilares que no pudieron ser diagnosticados por microscopía.

Comparando los resultados obtenidos por ambas técnicas, se observó que, del total de las muestras analizadas, el 63 % fueron positivas por PCR en tiempo real, mientras que por baciloscopía resultaron positivas solo el 34 % (Tabla 1).

En la Figura 2 se observa la distribución de los casos molecularmente positivos en los diferentes departamentos del país, donde se encontró un predominio en los departamentos de Central (53 casos) seguidas de Asunción (9), Paraguari (9), Cordillera (6) y casos aislados en diferentes zonas del país (27). De los 17 departamentos no se han reportado casos en Alto Paraguay, Caaguazú y Ñeembucú.

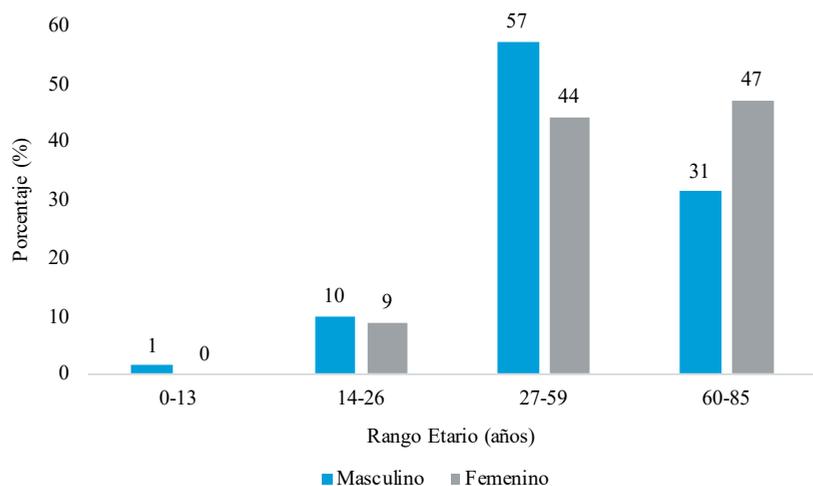
**Tabla 1.** Número de casos analizados y comparación de técnicas de diagnóstico en pacientes con sospecha de lepra en el Paraguay.

Técnica			
Muestras	Baciloscopia	PCR en tiempo real	
		Detectado	No detectado
Negativas	109	49 (45 %)	60 (55 %)
Positivas	55	55 (100 %)	----
Total	164	104	60
% Positivos detectados	34 %	63 %	



**Figura 2.** Distribución de casos molecularmente positivos de lepra en Paraguay entre 2016 y 2019. En cuanto a la distribución de los casos molecularmente positivos en la población estudiada, el 67 % de ellos correspondió al sexo masculino y el 33 % al sexo femenino (Figura 3).

En cuanto a la distribución etaria, se observó que el mayor porcentaje de los casos positivos están distribuidos en los rangos comprendidos entre 27-69 y 60-85 años tanto para el sexo masculino como el femenino (Figura 3).



**Figura 3.** Distribución de casos de lepra molecularmente positivos según edad y sexo.

## DISCUSIÓN

Debido a que *M. leprae* es una bacteria que no puede ser cultivada *in vitro*, la implementación de herramientas moleculares es especialmente útil para la detección del bacilo en estadios tempranos de la enfermedad, en manifestaciones atípicas de la misma, o en reactivaciones por tratamientos farmacológicos incompletos.

La utilización de las herramientas moleculares como un método complementario para la correcta clasificación de los pacientes PB y MB, es de suma importancia para llevar a cabo el tratamiento adecuado de poliquimioterapia, ya que tanto la dosis de los fármacos, como la duración del tratamiento difieren en ambos casos. Además, estos métodos favorecen la detección temprana de la enfermedad evitando así la aparición de discapacidades y cortando la cadena de transmisión.

Las técnicas de PCR son especialmente útiles en los casos en los que el paciente presenta una baja carga bacteriana. La principal ventaja de la PCR en tiempo real es que los resultados pueden obtenerse más rápidamente que con la PCR convencional, ya que los fluorocromos aumentan la fluorescencia proporcionalmente a la cantidad de ADN que se va copiando y es visualizada simultáneamente en una pantalla.

En comparación con la amplificación de otras regiones del genoma de *M. leprae*, la utilización de primers que amplifican fragmentos de la secuencia repetitiva (RLEP) presentan mayor sensibilidad frente a otras secuencias dianas, ya que existen múltiples copias en el ADN genómico y son altamente específicas debido a que no se encuentran en el genoma de ninguna otra especie de bacteria.<sup>19,20</sup>

La implementación de la PCR en tiempo real como herramienta diagnóstica complementaria es fundamental para la detección de pacientes paucibacilares, y además podrá ser sumamente útil en otro tipo de estudios, como para la detección de recidivas post tratamiento o para la detección de portadores sanos.

La detección precoz del bacilo es un factor primordial para interrumpir la cadena de transmisión y prevenir la aparición de neuropatías y discapacidades de por vida evitando así el gran impacto que padecen y que afectan su bienestar físico, psicológico y social debido a la estigmatización asociada a esta enfermedad.

Los resultados obtenidos en este estudio han demostrado que la PCR en tiempo real es una técnica específica y sensible donde se obtuvo un 100% de concordancia entre los resultados positivos microscópicos y moleculares, y además la detección de un elevado porcentaje de detección de muestras positivas que no pudieron ser visualizadas por baciloscopía. Estos resultados demuestran que la PCR en tiempo real es una herramienta muy útil para el Programa Nacional de Control de la Lepra del Paraguay, brindando un diagnóstico precoz especialmente en pacientes PB con baciloscopía negativa o histopatología no concluyente. Este estudio no sustituye al diagnóstico convencional, sino que lo complementa.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### REFERENCIAS

1. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(6):856–64.
2. Flageul B. Lepra. Enfermedad de Hansen. *EMC Dermatología.* 2011;45(1):1–17.
3. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliográficas.* 2013;104(7):554–63.
4. Hatta M, van Beers SM, Madjid B, Djumadi A, de Wit MY, Klatser PR. Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995;89(4):381–5.
5. Lupi O, Madkan V, Tying SK. Tropical dermatology: Bacterial tropical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):559–78.
6. da Silva Cruz RC, Penna MLF, Talhari S, Bühner-Sékula S, Oliveira Penna G. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol.* 2017;92(6):761–73.
7. WHO. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy- free world. *Wkly Epidemiol Rec.* 2019;94:389–412.
8. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual de Normas y Procedimientos. Programa Nacional de Control de Lepra. 2015;77.
9. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la lepra 2016 – 2020 Manual operativo. 2020.

10. Silva EA, Iyer A, Ura S, Lauris JR, Naafs B, Das PK, et al. Utility of measuring serum levels of anti-PGL-I antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multi-drug treatment and reactions. *Trop Med Int Heal*. 2007;12(12):1450–8.
11. Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology: Recent developments, strengths, limitations and prospects: A state of the art overview. *Lepr Rev*. 2003;74(3):196–205.
12. Gallo MEN, Ramos Júnior LAN, Albuquerque ECA de, Nery JA da C, Sales AM. Alocação do paciente hanseniano na poli quimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. *An Bras Dermatol*. 2003;78(4):415–424.
13. Gomes CCD, Pontes MA de A, Gonçalves H de S, Penna GO. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em um centro de referência na região nordeste do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005;80(suppl 3):S283–8.
14. Costa Teixeira A, Lemos Cruvinel D, Rodrigues de Roma F, Ferreira Luppino L, Henrique Pereira Resende L, de Sousa T, et al. Avaliação da concordância entre exames clínicos e laboratoriais no diagnóstico da hanseníase. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(Suplemento II):48–55.
15. Pavani RAB, Tonolli ER, D'Avila SCGP. Histopathological classification and clinical correlation of 50 leprosy cases from a Teaching Hospital, São José do Rio Preto, São Paulo State, Brazil. *Medicina (B Aires)*. 2008;41(2):188–95.
16. Kralik P, Ricchi M. A basic guide to real time PCR in microbial diagnostics: Definitions, parameters, and everything. *Front Microbiol*. 2017;8(FEB):1–9.
17. Naaz F, Mohanty PS, Bansal AK, Kumar D, Gupta UD. Challenges beyond elimination in leprosy. *Int J Mycobacteriology*. 2017;6(3):222–5.
18. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual de diagnóstico laboratorial de lepra. Programa Nacional de Control de la Lepra, Paraguay. 2017.
19. Truman RW, Andrews PK, Robbins NY, Adams LB, Krahenbuhl JL, Gillis TP. Enumeration of *Mycobacterium leprae* using real-time PCR. *PLoS Negl Trop Dis*. [en línea] 2008;2(11):e328. [Citado el 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000328>>
20. Kang TJ, Kim SK, Lee SB, Chae GT, Kim JP. Comparison of two different PCR amplification products (the 18-kDa protein gene vs. RLEP repetitive sequence) in the diagnosis of *Mycobacterium leprae*. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(4):420–4.



# CARACTERIZACIÓN CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON REACCIONES LEPRÓTICAS EN LA PROVINCIA CAMAGÜEY, 1999-2020

Yenisey Gleidis Mir García\*, C Nieves Atrio Mouriño\*\*, Dainery Fernández Cervantes\*\*\*, Yudelis Montano Pérez\*\*\*\*

\*Especialista de segundo en Dermatología. Especialista de segundo grado en Medicina General Integral, Máster en Enfermedades Infecciosas. Máster en Educación Médica. Profesor Asistente de la Universidad Médica de Camagüey. Investigador agregado

\*\*Dra. C Médicas Especialista de segundo grado Dermatología, Máster en Enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar Consultante de la Universidad Médica de Camagüey. Jefa de Grupo Dermatología Camagüey.

\*\*\*\*Especialista de primer grado en Dermatología. Especialista de primer grado en Medicina General Integral.

\*\*\*\*Especialista de primer grado en Dermatología

(Recibido el: 11/11/2020; Aceptado para su publicación: 06/05/2021)

## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo ambispectivo con el objetivo de caracterizar los pacientes con reacciones lepróticas que en la provincia Camagüey, en el período comprendido desde 01 de abril de 1999 hasta al 31 de marzo 2020. El universo de estudio estuvo constituido por todos pacientes con el diagnóstico de estados reaccionales de la lepra de la provincia Camagüey, en el período anteriormente mencionado. Se utilizaron modelos de investigación cuantitativos, que fueron concretados en métodos teóricos, métodos empíricos y procedimientos estadísticos. Existió predominio de las reacciones lepróticas en las edades comprendidas entre 60 y más años y del sexo masculino. Con mayor frecuencia se presentó el eritema nudoso leproso y las formas clínicas leves. Casi la mitad de los pacientes tuvo la primera reacciones lepróticas en el primer año de diagnosticada la enfermedad. En la tercera parte de los pacientes las reacciones lepróticas fueron de mediana duración. Prevalcieron los nódulos dolorosos y enrojecidos y las placas infiltradas como síntomas clínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Lepra, Factores predisponentes

## SUMMARY

An ambispective descriptive observational study was carried out with the aim of characterizing patients with leprosy reactions in Camagüey province, during the period from April 1, 1999 to March 31, 2020. The study included all patients diagnosed with a reactive episode of leprosy in the province of Camagüey during the study period. Quantitative research models were used, which were specified in theoretical methods, empirical methods and statistical procedures. There was a predominance of leprosy reactions in the ages 60 and above and in males. Leprous erythema nodosum and mild clinical forms were more frequent. Almost half of the patients experienced their first leprosy reaction during the year after the disease was diagnosed. Leprosy reactions were of medium duration in a third of the patients. Reddened and painful nodules and infiltrated plaques prevailed as clinical symptoms.

**KEYWORDS:** Leprosy, Causality

Correspondencia a: Dra. Yenisey Gleydis Mir García. Correo electrónico: mgyenisey.cmw@infomed.sld.cu

## INTRODUCCIÓN

Durante más de 60 años, el último domingo del mes de enero, es el Día Mundial de la lepra, millones de personas en el mundo se detienen ese día, al menos durante unas horas, a pensar en los que padecen y sufren la enfermedad. El Día Mundial invita a reflexionar y pensar que la lepra, con más de 200.000 nuevos casos detectados al año durante los últimos diez años, sigue constituyendo un grave problema de salud pública para millones de personas en el mundo, y que todavía queda mucho por hacer ya que afecta a la población más pobre y marginada del mundo, y aunque muy antigua está lejos todavía de estar eliminada.<sup>1-3</sup>

Como enfermedad infectocontagiosa es la principal causa de deformidades e incapacidades en la población mundial (sin diagnóstico y tratamiento adecuado y temprano), lo que implica una gran repercusión social.<sup>4,5</sup> La lepra es un diagnóstico con consecuencias médicas, sociales y emocionales de largo alcance.<sup>6</sup> Sin embargo no es más que una dolencia escasamente contagiosa y totalmente curable, sobre todo cuando se diagnostica precozmente.<sup>7,8</sup> No obstante atención especial debe prestarse a las reacciones leprosas.<sup>9,10</sup>

Los episodios agudos que se conocen con el nombre de estados reaccionales o reacciones leprosas pueden presentarse en la lepra, como enfermedad de desarrollo lento, y obligan al paciente a buscar atención médica.<sup>11,12</sup> Entre un 25 y 50% de casos de lepra pueden presentar reacción leprótica, por lo que se plantea que la frecuencia de estos a nivel mundial varía considerablemente.<sup>13,14</sup>

La comprensión acerca del manejo de las reacciones lepróticas ha cambiado poco, a pesar de los adelantos significativos en el mundo sobre los conocimientos de la lepra en los últimos 10 años. Siguen siendo uno de los desafíos más importantes del dermatólogo y constituyen un grave problema, en un paciente que luego de haber respondido bien al tratamiento, repentinamente empeora.

Durante 2004 se registraron aproximadamente 410.000 casos nuevos de lepra, en comparación con la cifra que existía en 1998. A comienzos de 2005, unos 290.000 casos estaban sometidos a tratamiento. En nueve países de África, Asia y América Latina, esta enfermedad seguía considerándose en esos momentos un problema de salud pública. Esos países representan aproximadamente un 75% de la carga mundial de la enfermedad. A tenor de la información más reciente, aún es preciso hacer grandes esfuerzos para conseguir eliminar la lepra en cinco países: Brasil, India, Madagascar, Mozambique y Nepal.<sup>15-18</sup>

Los programas nacionales de lepra implementados en regiones endémicas han sido exitosos para la estrategia global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminación de esta enfermedad. Durante los últimos meses del año 2010, 141 países enviaron a la OMS informes acerca de la situación de la lepra. La prevalencia mundial a principios del año 2010 fue de 211.903 casos, existiendo más de 15 países endémicos para esta micobacteriosis, y el 83% de los casos registrados se concentraron en tres de ellos: India, Brasil y Birmania. En 2008 se registró una prevalencia de 212.802, mientras que en 2007 se registraron 254 252 nuevos casos. Se observó una disminución de 11.100 casos (4%) en 2007 en comparación con 2006.<sup>19</sup>

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en documento emitido sobre la Situación de

la Lepra en la Región de las Américas en 2011, plantea que se detectaron 47.612 casos nuevos. Durante el período 2006 a 2011 hubo una disminución progresiva de los casos nuevos de lepra, de 47 612 en 2006 a 36 832 en el 2011 (reducción de 22,6%). En el mismo período la prevalencia disminuyó de 0,71 por 10 000 habitantes en 2006 a 0,37 en 2011 (reducción de 47,8%). Se detectaron casos nuevos en 24 de los 35 países de las Américas.<sup>20, 21</sup>

Según datos estadísticos sobre la situación de la lepra en las Américas al cierre del 2018, 30,957 nuevos casos de lepra fueron detectados, 34358 pacientes se encontraban bajo tratamiento al final del año, 1789 de estos pacientes eran niños y 2324 presentaban alguna deformidad visible a causa de la lepra al momento del diagnóstico.<sup>22</sup>

La prevalencia registrada de Lepra en el mundo al final del 2018 y principios del 2019 fue de 177 175 casos, para una tasa de prevalencia de 22,4 por cada un millón de habitantes. Y los casos nuevos diagnosticados en el mundo según datos de la OMS para esa fecha fueron 201 185 para un tasa de 25,9, lo que representó globalmente un decrecimiento de 6506 casos.<sup>23</sup>

En Cuba según el más reciente anuario estadístico donde se muestra la incidencia de lepra por clasificación operacional en el 2019 informa que este año se diagnosticaron un total de 186 casos nuevos para una tasa de 1,7, las provincias que más reportaron fueron Granma con 35 casos, seguida de Santiago de Cuba con 33 y Camagüey con 23. En el caso de la prevalencia al cierre del 31 de diciembre del 2019 hay 227 enfermos de Lepra en el país para una tasa de 0,2 por cada 10.000 habitantes, mostrando mayor prevalencia las provincias de Granma con 52 casos, seguida de Santiago de Cuba con 35 y Camagüey con 29. En la prevalencia de lepra desde el 2000 al 2019 se puede observar que decreció la cifra casi a la mitad, de una cifra reportada de 529 casos que significó una tasa de 0,5 por cada 10 000 habitantes en 2000 a 227 para una tasa de 0,2 en 2019.<sup>24, 25</sup>

En relación a las reacciones de la lepra existen muy pocos reportes de la incidencia de las mismas a nivel de la literatura mundial. Un estudio realizado por Villahermosa LG, *et al.*<sup>26</sup> encontró que los pacientes que presentaban reacción leprótica una vez, la probabilidad de presentar un nuevo fenómeno fue de 0,67, es decir, que existe alta probabilidad de repetición de estos fenómenos en los pacientes que presentan un primer episodio. Existe variedad geográfica de prevalencia de las leporreacciones, con índices elevados en Asia<sup>27</sup> y Brasil<sup>28</sup> y, probablemente, niveles inferiores en África, aunque se dispone de poca información de este continente.

Un estudio en pacientes de la India detectó un índice de casi un 50% de casos con Lepra lepromatosa (LL) y un 9% de los casos de lepra Borderline lepromatosa (BL) que presentaron eritema nudoso leproso (ENL), en todos los casos durante el periodo de recibir la terapia multidroga (TMD).<sup>29</sup> El paciente representativo de leporreacción era un varón de 37,4 años con episodios reaccionales crónicos de dos años de evolución. Estos pacientes son probablemente los que sostienen mediante su trabajo a sus familias, de manera que esta entidad también tiene consecuencias económicas y sociales graves que todavía no han sido muy documentadas.

La paradoja es que siendo las leporreacciones, episodios que ponen en riesgo la vida del paciente requiere un control con inmunosupresores que, a su vez, suponen otro riesgo grave para el afectado.

La revisión de la literatura en el ámbito nacional, reveló que se trata de un problema de investigación poco abordado en el país. Son muy pocos los estudios nacionales de tipo cuantitativo publicados, que aporten elementos relacionados con la incidencia de las reacciones lepróticas y solo uno describe factores relacionados con la aparición de las mismas; en Camagüey, una investigación realizada por Mir García YG, *et al.*<sup>30</sup> donde estudiaron un grupo de pacientes con reacciones lepróticas en busca de los posibles factores relacionados con su aparición, sin embargo se considera que fue una muestra pequeña para poder extrapolar los datos a la población general.

La salud es el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia, según la definición presentada por la OMS en su constitución aprobada en 1948. Este concepto se amplía a: "Salud es el estado de adaptación de un individuo al medio en donde se encuentra"<sup>31,32</sup>

En Cuba, como en muchos otros países, se ha hecho gran énfasis en la búsqueda de los posibles casos de lepra por parte del médico de familia, porque este es el personal mejor calificado, con el que habría mayor probabilidad de diagnósticos; sin embargo, en las condiciones de post eliminación de la lepra en el país, más la necesidad de enfrentar la pesquisa de otras enfermedades crónicas y trasmisibles de mayor prevalencia y letalidad, se ha evidenciado una influencia negativa en cuanto a la detección de esta enfermedad de bajas tasas de incidencia, y ha convertido en hecho el viejo adagio de la medicina que reza: "enfermedad que no se piensa no se diagnostica". En la base de esta falta de sospecha clínica de los médicos, está el desconocimiento de las cuestiones mínimas necesarias para efectuar su diagnóstico presuntivo y su tratamiento oportuno y con esto evitar la aparición de reacciones lepróticas y discapacidades.

A pesar de que la lepra se erradicó en la provincia de Camagüey como problema de salud en el año 2003 y que la incidencia y prevalencia tiene una tendencia descendente, aún se presentan reacciones lepróticas en los pacientes durante el tratamiento o en la fase de observación y existen insuficiencias conocimientos sobre los factores relacionados con la aparición de las mismas.

La lepra ha afectado a todos los continentes y dejó tras sí una imagen terrible en la historia de la humanidad, por la mutilación, el rechazo y la exclusión de los enfermos leprosos de la sociedad; ha infundido miedo a los seres humanos durante milenios.<sup>33</sup> Nunca podrá calcularse el número de personas, que a lo largo de esos milenios sufrieron la evolución crónica de las desfiguraciones incurables y discapacidades físicas. Es una enfermedad infecto-contagiosa, cuyo nombre proviene de la palabra griega ukhedu (escama) y constituye uno de los males bien conocidos más antiguos que se recuerda.<sup>34,35</sup>

Es producida por el *Mycobacterium leprae*, micobacteria intracelular, que reside y se multiplica principalmente dentro de los macrófagos tisulares y células de Schwann en los nervios periféricos. Descubierta por médico noruego Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1873, en Bergen, Noruega, pero no fue hasta siete años después que se aceptó gracias al alemán Albert Neisser que logró teñir las micobacterias. Su reservorio es el hombre fundamentalmente, el armadillo de siete bandas es el modelo experimental de la enfermedad y se descubrió recientemente ardillas infectadas con *M. leprae* en Reino Unido, que pueden considerarse reservorio de la en-

fermedad.<sup>36-38</sup> Afecta los nervios periféricos, la piel, la mucosa de las vías respiratorias superiores y también los ojos, músculos, testículos, hígado, además de algunas otras estructuras.<sup>39,40</sup>

Los primeros casos de lepra que se conocen en Cuba datan de 1613 y posteriormente se incrementaron con el comercio de esclavos y la inmigración europea, sobre todo de españoles y franceses. Camagüey, en cuanto a la evolución de la endemia fue, después de La Habana, la región de Cuba donde se detectaron los primeros casos de lepra.<sup>41-45</sup>

Los estados reaccionales de la lepra son episodios de aumento súbito de la actividad clínica de la enfermedad. Se acepta que son producidas por una alteración en el estado inmunológico del paciente. Se presentan como desviaciones de los polos estables del espectro de la enfermedad de Hansen, y causa un cambio en la respuesta de la inmunidad, mediada por las células y una inapropiada inducción de la inmunidad humoral. Según Jopling existen dos tipos de reacciones lepróticas, basándose en los eventos inmunológicos que tienen lugar durante las mismas, las clasificó en reacción de reversión o Tipo I y el Eritema Nudoso Leproso (ENL), también conocido como reacción tipo II.<sup>46-48</sup>

Los estados reaccionales de la lepra son la causa principal de lesiones nerviosas y discapacidades en la lepra, por tanto, deben ser diagnosticadas precozmente y tratadas de inmediato. Ocurren antes, durante o después de la Terapia Multidroga (TMD), siendo más frecuentes durante los primeros meses de iniciado el mismo, se plantea que las reacciones de reversión ocurren en los primeros 6 meses y el ENL en el primer año.<sup>36, 39</sup> Aparecen espontáneamente o desencadenados por el propio tratamiento específico, así como por las infecciones intercurrentes, estrés mental o físico, embarazo, parto o intervenciones quirúrgicas entre otras causas. La ocurrencia de reacciones no significa que la TMD sea inefectiva y, por tanto, no debe suspenderse durante la reacción.<sup>49, 50</sup>

Las alteraciones de laboratorio son Leucocitosis con neutrofilia, aparición de auto-anticuerpos, aumento de la bilirrubina, aumento discreto de las transaminasas, hematuria, proteinuria, elevación de los niveles séricos de Proteína C reactiva y disminución del complemento. Las reacciones forman parte de la evolución natural de la enfermedad y pueden ocurrir frecuentemente, son la causa principal de lesiones nerviosas y discapacidad en la lepra, en casos sin tratamiento. El tratamiento con TMD reduce significativamente la frecuencia y gravedad de las reacciones.<sup>36, 39, 51</sup>

En relación a esta enfermedad, existen pocas publicaciones y por todo lo anteriormente expuesto, se decide desarrollar esta investigación con el propósito de caracterizar los pacientes con reacciones lepróticas en la provincia Camagüey para en estudios futuros, de acuerdo con los resultados obtenidos realizar acciones de intervención modificando factores relacionados con las mismas.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó un estudio observacional descriptivo ambispectivo con el objetivo de caracterizar los pacientes con reacciones lepróticas que en la provincia Camagüey, en el período comprendido desde 01 de abril de 1999 hasta al 31 de marzo 2020.

El universo de estudio estuvo constituido por todos pacientes con el diagnóstico de estados reaccionales de la lepra de la provincia Camagüey, en el período anteriormente mencionado.

Se utilizaron modelos de investigación cuantitativos, que fueron concretados en métodos teóricos, métodos empíricos y procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos utilizados fueron los histórico-lógicos y análisis y síntesis bibliográfica de la literatura relacionada con la lepra, estados reaccionales, causas, así como otros temas de interés. Se realizó análisis, síntesis y contratación de los criterios de los autores de las literaturas revisadas con los de la autora. El método empírico que se utilizó fue la ficha de vaciamiento de datos. Se visitó la totalidad de las consultas de dermatología de la provincia Camagüey, donde realizó la revisión de las historias clínicas de pacientes con estados reaccionales de la lepra, para extraer datos de interés que dieron salida a los objetivos de la investigación. La información recopilada en el cuestionario se procesó en forma computarizada para lo cual se creó una base de datos en una computadora Pentium IV compatible con el paquete estadístico SPSS®, donde se trabajó con la estadística descriptiva e inferencial. Los resultados fueron reflejados en forma de gráficos y tablas estadísticas de doble entrada. La discusión de las mismas se realizó mediante la justificación de los objetivos propuestos, comparándolos con los resultados de otros estudios similares. Los textos fueron elaborados en Microsoft Word y las tablas en Excel.

Para la realización de la investigación se tuvo en cuenta los principios éticos sobre confidencialidad de la información revisada en las historias clínicas y el anonimato de los pacientes portadores de dichas historias.

## RESULTADOS

### DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON REACCIONES LEPRÓTICAS POR GRUPOS DE EDADES Y SEXO

En la distribución de pacientes con reacciones lepróticas según grupos de edades y sexo, se observa que existió predominio del grupo de 60 y más años con 15 casos para un 40,54 por ciento, y con mayor prevalencia del sexo masculino en 27 pacientes para un 72,97 %. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes con reacciones lepróticas por grupos de edades y sexo

Grupos de edades	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
De 20 a 29 años	1	2,70	4	10,81	5	13,51
De 30 a 39 años	3	8,11	4	10,81	7	18,92
De 40 a 49 años	2	5,41	3	8,11	5	13,52
De 50 a 59 años	1	2,70	4	10,81	5	13,51
De 60 y más años	3	8,11	12	32,43	15	40,54
<b>Total</b>	10	27,03	27	72,97	37	100,00

## DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN TIPO DE REACCIÓN LEPRÓTICAS Y FORMAS CLÍNICAS DE LA MISMA

En la tabla 2 se muestran los pacientes según tipo de reacción leprólicas y formas clínicas de la misma. Allí se puede observar que el mayor porcentaje de pacientes presentó eritema nudoso leproso, en 23 casos (62,16%) y las formas leves fueron las de mayor predominio en un 67,56% de los pacientes.

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según tipo de reacción leprólicas y formas clínicas de la misma

Tipo de reacción leprótica	Formas clínicas					
	Leve		Grave		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Eritema nudoso leproso	13	35,13	10	27,03	23	62,16
Reacción de reversión	12	32,43	2	5,41	14	37,84
<b>Total</b>	25	67,56	12	32,44	37	100,00

## DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LE- PRA Y APARICIÓN DE LA PRIMERA REACCIÓN LEPRÓTICA

Como se muestra en la tabla 3 el 32,43 % de los pacientes presentó el primer episodio de estado reaccional en el primer semestre e igual cantidad en el segundo semestre de diagnosticada la enfermedad respectivamente. (Tabla 3).

**Tabla 3:** Distribución de pacientes según tiempo transcurrido entre el diagnóstico de lepra y aparición de la primera reacción leprótica

Tiempo transcurrido	Nº	%
Primer semestre	12	32,43
Segundo semestre	12	32,43
Primer año de observación	10	27,04
Segundo año de observación	1	2,70
Tercer año de observación	1	2,70
Más de cinco años de observación	1	2,70
<b>Total</b>	37	100,00

## DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN DURACIÓN DE LA REACCIÓN LEPRÓTICA

En la tabla 4 se observa la distribución de pacientes según duración de la reacción leprótica, donde se muestra que 25 pacientes para un 67,57% tuvieron una reacción leprótica de mediana duración.

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según duración de la reacción leprótica

<b>Duración de la reacción</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Corta duración	4	10,81
Mediana duración	25	67,57
Larga duración	8	21,62
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100,00</b>

## DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON ERITEMA NUDOSO LEPROSO SEGÚN SÍNTOMAS Y SIGNOS PRESENTES

Al distribuir los pacientes con eritema nudoso leproso según síntomas y signos presentes, se observa que predominaron los nódulos cutáneos dolorosos y enrojecidos en 21 pacientes para un 91,30%, seguido de los nervios periféricos dolorosos y engrosados en 15 casos para un 65,22%. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución de pacientes con eritema nudoso leproso según síntomas y signos presentes

<b>Síntomas y signos</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Nódulos cutáneos dolorosos y enrojecidos	21	91,30
Nervios periféricos dolorosos y engrosados	15	65,22
Malestar general	12	52,17
Fiebre	11	47,83
Dolores articulares	10	43,48
Edema en manos	5	21,74
Edema en los pies	4	17,39
Pabellones auriculares infiltrados	4	17,39
Compromiso testicular	1	4,35

## DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON REACCIÓN DE REVERSIÓN SEGÚN SÍNTOMAS Y SIGNOS PRESENTES

Al distribuir los pacientes con reacción de reversión según síntomas y signos presentes, se observa que las placas infiltradas y las lesiones antiguas enrojecidas y edematosas, ambos se presentaron en 11 pacientes, lo que representó un 78,57%. (Tabla 6).

**Tabla 6.** Distribución de pacientes con reacción de reversión según síntomas y signos presentes

Síntomas y signos	Nº	%
Placas infiltradas	11	78,57
Lesiones antiguas enrojecidas y edematosas	11	78,57
Nervios periféricos dolorosos y engrosados	4	28,57
Malestar general	3	21,43
Edema en los pies	2	14,29
Fiebre	2	14,29
Aparición de nuevas lesiones	2	14,29
Debilidad muscular	2	14,29
Edema en manos	1	7,14
Edema de la cara	1	7,14

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En la presente investigación existió predominio del grupo de 60 y más años y mayor prevalencia del sexo masculino. Mir García YG *et al.*<sup>30</sup> en su investigación sobre comportamiento de los estados reaccionales de la lepra en el municipio Camagüey, Cuba encontraron que la mayoría de los casos diagnosticados pertenecían al grupo de edades de 40 a 49 años (31,82%), datos que difieren de los presentados en esta investigación, sin embargo, la mayoría de los pacientes pertenecían al sexo masculino en un 77,27%, lo que concuerda con este estudio.

De igual forma difiere de los resultados obtenidos por los investigadores Abreu Guillén GJ y Escalona Veloz R<sup>52</sup> que realizaron una caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con estados reaccionales de lepra en Santiago de Cuba y encontraron en la serie que la edad media fue de 45,3 años (41,4 - 49,2) y el grupo etario predominante fue el de 40-49 años (28,0 %). En relación con el sexo en su investigación sí fue levemente más frecuente el masculino, con 56,0 % del total.

Por su parte Di Martino B, *et al.*<sup>53</sup> comentan que existen distintos factores predisponentes para desarrollar reacción leprótica dentro de ellos se cita edad mayor de 40 años, lo cual concuerda con los resultados de la presenta investigación.

Pocaterra L, *et al.*<sup>29</sup> en un estudio sobre curso clínico de reacciones lepróticas en pacientes con lepra lepromatosa detectaron que casi un 50% las presentaron, las cuales fueron más frecuentes en el sexo masculino, lo que coincide con esta investigación, pero predominó un promedio de edad de 37,4 años. Como afirman los autores anteriores estos enfermos son probablemente los que sostienen mediante su trabajo a sus familias, de manera que esta entidad también tiene consecuencias económicas y sociales graves que todavía no han sido muy documentadas.

Cuevas Ortiz L, *et al.*<sup>54</sup> reportaron en su investigación sobre caracterización clínica y sociodemográfica de casos nuevos de lepra en Colombia, una relación 2:1, a predominio masculino. Ellos consideran que, en Latinoamérica, la prevalencia de la lepra es de cerca de 1,8:1 entre hombres y mujeres respectivamente, al igual que en la mayoría de las regiones del mundo, con excepción de algunas zonas de África y con mayor predominio de la lepra lepromatosa, al igual que lo planteado por varios autores.<sup>55-59</sup>

Vale la pena señalar que un porcentaje no despreciable de los estados reaccionales ocurrió entre los 60 y más años, lo cual, a juicio de los autores de este estudio, pudiera estar relacionado con el daño inmunológico que presentan estos pacientes, y determinado por la morbilidad asociada existente, los hábitos tóxicos y los procesos degenerativos propios de la senectud, lo cual refleja la importancia del papel de la inmunidad tanto humoral como celular en la patogenia de esta entidad.

Es una realidad, que los avances en el terreno de la salud en Cuba condicionan que la expectativa de vida aumente hasta niveles comparados con los países desarrollados, a lo que se suma la disminución de la natalidad. Estos dos fenómenos ocasionan que la población muestre una tendencia hacia el envejecimiento y la población estudiada no escapa a esta distribución.<sup>60, 61</sup> En Cuba la población geriátrica se ha incrementado siete veces, para representar el 15,6% de esta, lo que significa un millón 800 mil adultos mayores. Vega García E<sup>62</sup> afirmó que para 2015 las personas mayores de 60 años superarán a los de 15 y para el 2025, una de cada cuatro personas tendrá más de 60 años.

El mayor porcentaje de pacientes presentó eritema nudoso leproso y las formas clínicas leves fueron las de mayor predominio.

Mir García YG, *et al.*<sup>30</sup> en su investigación en Camagüey encontraron que se presentaron con mayor frecuencia los pacientes con eritema nudoso leproso en un 68,18% y en la mayoría de los enfermos predominó la forma clínica leve, lo que concuerda con este trabajo.

Abreu Guillén GJ y Escalona Veloz R<sup>52</sup> en su investigación realizada en Santiago de Cuba muestran el predominio de los estados reaccionales graves (60 de estos, para 69,0 %), datos que difieren de los presentados en esta investigación.

Castillo Menéndez MD y López Márquez A<sup>63</sup> encontraron en su investigación que el 60% de los pacientes con lepra desarrollaron eritema nudoso leproso, datos estos que concuerdan con los resultados de la presente investigación.

Casi la mitad de los pacientes tuvo la primera reacciones leprótica en el primer año de diagnosticada la enfermedad.

Mir García YG, *et al.*<sup>30</sup> en su investigación en Camagüey informaron que en el 50% de los pacientes ocurrió la reacción leprótica en el primer semestre de diagnosticada la enfermedad, datos que se corresponden con los presentados.

Pocaterra L, *et al.*<sup>29</sup> en una investigación en pacientes con lepra lepromatosa realizada en la India detectó un índice de casi un 50% con reacción leprótica, en todos los casos durante el periodo de recibir la TMD y el tiempo promedio de presentación fue de 3,7% meses después de iniciada la misma, resultados similares a los presentados en este trabajo investigativo.

Abreu Guillén GJ y Escalona Veloz R<sup>52</sup> constataron que los estados reaccionales aparecieron fundamentalmente después de finalizado el tratamiento (64,0 %). Con referencia al ENL se produjo en 15 integrantes de la serie después de tratados; solo en uno se desarrolló antes de terminar el tratamiento, lo que difiere con lo presentado en esta investigación.

Por su parte Hoyos Gómez C y Cardona Castro N<sup>64</sup> plantean que las reacciones pueden presentarse años post- tratamiento, consecuencia de persistente carga bacilar o componentes antigénicos bacterianos en tejidos.

Autores como Pasin A y Fliess E<sup>65</sup> señalan que estas son más usuales durante el tratamiento y llevan a que el paciente piense que los fármacos prescritos le están perjudicando; en tanto, otros como Lezano L, *et al.*<sup>66</sup> defienden el criterio de que pueden presentarse en cualquier momento, generalmente después del sexto mes de iniciada la medicación.

En la tercera parte de los pacientes las reacciones lepróticas fueron de mediana duración.

Mir García YG, *et al.*<sup>30</sup> en su investigación en Camagüey detectaron que el mayor porcentaje de los pacientes la reacción leprótica fue de mediana duración, datos que se corresponden con los presentados en esta investigación.

Nova J, *et al.*<sup>67</sup> al investigar sobre los factores que determinan el tiempo de mejoría en pacientes con reacción lepromatosa tipo 1, incluyeron datos de 35 pacientes, con un modelo de predicción confeccionado pudieron clasificarse los pacientes en dos grupos: los de peor pronóstico (35 meses para el alivio) fueron pacientes con lepra lepromatosa subpolar, necesidad de administrar dos medicamentos para controlar la reacción y existencia de neuritis y los de mejor pronóstico tenían lepra dimorfa y manifestaciones cutáneas únicamente. De esta manera propusieron un modelo predictivo sobre el tiempo de duración y de alivio de los pacientes con reacciones lepróticas.

En la literatura revisada no se han encontrado otros señalamientos relacionados con esta variable estudiada.

Al distribuir los pacientes con eritema nudoso leproso según síntomas y signos presentes, se observa que predominaron los nódulos cutáneos dolorosos y enrojecidos, seguido de los nervios periféricos dolorosos y engrosados.

Los nódulos cutáneos dolorosos y enrojecidos, así como el malestar general estuvieron presentes en el 100% de los pacientes con eritema nudoso leproso, seguido de nervios periféricos dolorosos y engrosados, fiebre y dolores articulares (73,33%) en la investigación que precedió a este estudio en la provincia Camagüey,<sup>30</sup> datos que se corresponden con los presentados.

Abreu Guillén GJ y Escalona Veloz R<sup>52</sup> en su investigación sobre caracterización de los estados reaccionales en Santiago de Cuba observaron que en los pacientes con eritema nudoso leproso predominaron los nódulos cutáneos eritematosos y dolorosos (42,0 %), además de otros síntomas generales (38,0 %); no se puede dejar de mencionar que 13 pacientes padecieron neuritis (26,0 %), datos que de alguna manera están en relación con los encontrados en esta investigación.

Por su parte Castillo Menéndez MD y López Márquez A<sup>63</sup> en una investigación acerca de reacciones en la lepra, encontraron que los síntomas más frecuentes fueron malestar, fiebre, escafofrios, mialgia y artralgias, al igual que los hallados en esta investigación.

Di Martino B, *et al.*<sup>53</sup> comenta que la importancia clínica del ENL no solo reside en obtener una correcta aproximación diagnóstica a la lesión cutánea, ya que esta, en la mayoría de las ocasiones tiene un pronóstico excelente, sino alcanzar el diagnóstico de los posibles procesos extra-cutáneos y sistémicos asociados, para poder establecer un tratamiento específico. La relativa frecuencia con que se presenta afección sistémica asociada a este, representa un verdadero desafío para el médico dermatólogo a la hora de diagnosticar o descartar la amplia lista de enfermedades sistémicas que pueden estar presentes. Otros investigadores plantean que el daño neural es una de las cuestiones más importantes a valorar porque cuando no se detecta a tiempo y evoluciona se convierte en irreversible y convierte al paciente en inhabilitado físico.<sup>68, 69</sup>

Serrano Coll HA y Cardona Castro N<sup>70</sup> plantean que las leproreacciones tipo I y II (LR-1/LR-2) son respuestas de hipersensibilidad inmunológica que están asociadas a daño neural en el paciente con lepra que las LR -1 son ocasionadas por un aumento en la respuesta inmune celular contra antígenos de *M. leprae*, lo que conlleva a una mayor expresión en la actividad de los linfocitos TCD 4 con patrón Th-1, cuyo blanco en el nervio periférico son las células de Schwann, en este evento inmune hay sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- $\alpha$  y factor de crecimiento transformante-beta (TGF-  $\beta$ ), que ocasionan la desmielinización del axón. Las LR-2 también pueden provocar daño neural a través de una respuesta inflamatoria mediada por complejos inmunes que se depositan en múltiples tejidos, incluidos los troncos nerviosos periféricos. Aunque es más frecuente en las reacciones tipo I, como se observa en los resultados de la presente investigación.

En la reacción de reversión existió predominio de las placas infiltradas y las lesiones antiguas enrojecidas y edematosas.

En la investigación realizada por Mir García YG, *et al.*<sup>30</sup> se encontró que los pacientes con reacción de reversión presentaron en un 100% placas infiltradas y lesiones antiguas enrojecidas y edematosas, lo que coincide con este estudio y con algunas investigaciones revisadas.<sup>63</sup>

En Santiago de Cuba, Abreu Guillén GJ y Escalona Veloz R<sup>65</sup> al analizar la reacción de reversión respecto a los síntomas y signos predominantes de los afectados en el momento del episodio, encontraron más frecuentes las lesiones antiguas enrojecidas, edematosas infiltradas (58,0 %), seguidas de la neuritis y otros síntomas generales, con 46,0 y 40,0 %, respectivamente, datos que se corresponden con los presentados.

Huaman Huisa GG y Coronados Valladares Y<sup>71</sup> encontraron gran cantidad de pacientes con

neuritis en su investigación, lo cual en algunos casos fue causa de discapacidad.

Es necesario detectar precozmente estos síntomas para cumplir con las metas de la estrategia mundial contra la lepra 2016-2020, planteada por la OMS<sup>72</sup> donde se encuentra la disminución de la tasa de discapacidades.

## REFERENCIAS

1. Torres P. From Spain to the World: The only scientific publication about leprosy in Spanish has a long history. WHO Goodwill Ambassadors Newsletter For The Elimination of Leprosy [en línea] Junio 2016; (80):5. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.shf.or.jp/wsmhfp/wp-content/uploads/2019/03/nl080.pdf>
2. Torres P. Día Mundial de la lepra. Fontilles, Rev. Leprol [en línea] 2017; 31(3):165-166. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia>
3. CubaSí. Cuba: las tres verdades de la lepra. Cubasí.cu [en línea] 29 enero 2017. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://cubasi.cu/cubasi-noticias-cuba-mundo-ultima-hora/item/59830-las-tres-verdades-de-la-lepra>
4. Beldarraín-Chaple E. Historical Overview of Leprosy Control in Cuba. MEDICC Rev. [en línea] 2017; 19(1):23-30. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2017.V19.N1.5>
5. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 16ª ed. México: McGraw Hill; 2016. p. 56-90.
6. Betancourt López I. La concepción gubernamental del desarrollo local en Cuba: déficits y limitaciones. Terra. [en línea] 2016; 2:27-54. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://ojs.uv.es/index.php/TERRA/article/viewFile/8219/7882>
7. Cruz AT. Leprosy and Buruli Ulcer: The Major Cutaneous Mycobacteriosis. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p. 995-1013.e6.
8. Melgarejo Reyes WE, Nakazaki Azab JCF. Caracterización clínica, epidemiológica y de tratamiento en pacientes diagnosticados de lepra en dos hospitales de referencia del Perú durante los años 1987 a 1990 y 2000 al 2019. [Tesis]. Lima (Perú): Univ. Peruana Cayetano Heredia; 2020. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: [http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/7855/Caracterizacion\\_MelgarejoReyes\\_Wilder.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/7855/Caracterizacion_MelgarejoReyes_Wilder.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
9. Liu D, Zhang Q, Sun Y. Drug resistance in *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy in China. Clin Exp Dermatol. 2015; 40:908–911.
10. Muñoz-Medina CE, Leggio Lozada K, Navas AM. Lepra lepromatosa con reacción Tipo II: reporte de caso. CIMEL [en línea] 2017; 22(1):54-57. [Citado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.23961/cimel.v22i1.744>
10. Barbosa Sampaio P, Lessa Rossi T, Cerutti Junior C, Zandonade E. Spatial analysis of new

- cases of leprosy in the State of Espírito Santo, Brazil, between 2004 and 2009. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* [en línea] 2012; 45(3):380-384. [Citado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000300019>>
11. Gómez Echevarría JR, Hernández Ramos JM. Leprorreacciones. *Fontilles, Rev. Leprol*. [en línea]. 2001; 23(3):223-229. [Citado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <<http://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmc0946982>>
  12. Flores Alonso JO. Mycobacteriosis: Leprosy. En: Arenas R, Estrada R. *Tropical Dermatology*. Georgetown, Texas: Landes Bioscience, 2001. p. 115-123.
  13. Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos. *Fontilles Rev. Leprol*. [en línea] 2008; 26(4):311-314. [Citado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
  14. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Paraguay). Programa Nacional de Control de Lepra. *Manual de Normas de Procedimientos Programa Nacional de Control de Lepra Paraguay 2015*. Asunción: OPS/OMS; 2016. [Citado el 6 de diciembre de 2017]. Disponible en: <[http://www.paho.org/par/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=531-manual-de-normas-y-procedimientos-de-control-de-lepra-2015&Itemid=253](http://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=531-manual-de-normas-y-procedimientos-de-control-de-lepra-2015&Itemid=253)>
  15. Organización Mundial de la Salud. Lepra. Datos y cifras [en línea] 2019. [Citado el 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: <<http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>>
  16. Gómez Echevarría JR. Situación actual de la lepra: Últimos datos OMS. *Fontilles, Rev. Leprol* [en línea] 2018; 3(4):257. [Citado el 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
  16. Enjuto M, Ramos JM. Lepra en mujeres: estigma y dolor. *Fontilles, Rev. Leprol* [en línea] 2018; 31(4):271-289. [Citado el 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
  17. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas dermo-sifilogr*. [en línea] 2013; 104(7):554-563. [Citado el 1 de diciembre de 2017]. Disponible en: <<https://actasdermo.org/es-lepra-puesta-al-dia-definicion-articulo-S0001731012001548>>
  18. Gómez Echevarría JR. Lepra en América Latina. *Fontilles, Rev. Leprol* [en línea] 2015; 30(2):93-94. [Citado el 1 de diciembre de 2017]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
  19. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Lepra [en línea]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine, 2018. [Citado el 19 de septiembre de 2019]. Disponible en: <<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001347.htm>>
  20. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud. Lepra: Datos estadísticas/Lepra en las Américas [en línea] 2018. [Citado el 10 de noviembre de 2020].

Disponible en: <<https://www.paho.org/es/temas/lepra>>

20. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec. [en línea] 2020; 95(36):417-440. [Citado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334140/WER9536-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>>
21. Ministerio de Salud Pública (República de Cuba). Anuario estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP; 2020.
22. Bess Constantén S. Situación de Salud en Cuba. Indicadores básicos [en línea] 2016. [Citado el 19 de septiembre de 2019]. Disponible en: <<http://files.sld.cu/dne/files/2017/10/Cuba-2016.pdf>>
23. Villahermosa LG, Fajardo TT, Abalos RM, Balagon MV, Tan EV, Cellona RV, *et al.* A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* [en línea] 2005; 72(5):518-526. [Citado el 11 de Agosto de 2013]. Disponible en: <<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.72.518>>
24. Suarez García I, Gómez Echevarría JR, Moll Cervera F, Gómez Barroso D, Fine PEM. Declive de la lepra autóctona en una comunidad: Patrones y tendencias 1940-2015. *Fontilles, Rev. Leprol* [en línea] 2017; 31(2):119-32. [Citado el 19 de septiembre 2019]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
25. Sampaio PB, Rossi TL, Cerutti JC, Zandonade E. Spatial analysis of new cases of leprosy in the State of Espírito Santo, Brazil, between 2004 and 2009. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* [Internet]. 2012; 45(3):380-384. [Citado el 11 de agosto de 2013]. Disponible en: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822012000300019](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000300019)>
26. 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 and Hyg* [en línea] 2006; 74(5):868-879. [Citado el 3 de mayo de 2013]. Disponible en: <<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.868>>
27. Mir García YG, Ferrá Torres TM, Atrio Mouriño N, Hernández Rodríguez H, Rodríguez del Valle KM. Comportamiento de los estados reaccionales de la lepra en la provincia Camagüey. Cuba. *Fontilles, Rev. Leprol* [en línea] 2017; 31(3):177-197. [Citado el 11 de agosto de 2018]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
28. Organización Mundial de la Salud. Conferencia Internacional de Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1948. [Citado el 11 de agosto de 2018]. Disponible en: <<http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/SP/constitucion-sp.pdf>>
29. World Health Organization. Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. *Wkly Epidemiol Rec.* 2018;93(35):445-456.
30. Ruiz Fuentes JL. Reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de *Mycobacterium leprae* [tesis]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"; 2013.

31. González Prendes MA. Historia de la Lepra en Cuba. La Habana: Publicaciones del Museo Histórico de las Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay"; 1963.
32. Naaz F, Mohanty PS, Bansal AK, Kumar D, Gupta UD. Challenges Beyond Elimination in Leprosy. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6:222-8.
33. Ernst JD. Lepra (enfermedad de Hansen). En: Goldman-Cecil Tratado de medicina interna. 25th Ed. Elsevier España, S.L.U.; 2019. p. 2042-2047.
34. Cleary LC, Suraj S, Haburchak D, Turrentine JE. The armadillo factor: lepromatous leprosy. *Am J Med* [en línea] 2017; 130(10):1163-1166. [Citado el 18 de abril de 2018]. Disponible en: <<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.06.001>>
35. Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science.* 2016; 354(6313):744–747.
36. Bahia El Idrissi N, Iyer AM, Ramaglia V, Rosa PS, Soares CT, Baas F, *et al.* *In situ* complement activation and T-cell immunity in leprosy spectrum: An immunohistological study on leprosy lesional skin. *PLoS ONE* [en línea] 2017; 12(5):e0177815. [Citado 18 Abr 2018]. Disponible en: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177815>>
37. Nuñez Martí JM, Marrero Calvo MD. Salud dental en pacientes con lepra. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2018; 31(4):259-69.
38. Rumbaut Castillo RC. Historia de la Lepra en Cuba. Evolución del Programa de control. La lepra en Cuba, pasado y presente [conferencia]. En proyecto: Lepra en Cuba. Retos y Desafíos para disminuir la incidencia de la enfermedad. Junio 2019. Disponible en: <[https://www.researchgate.net/publication/334081660\\_Historia\\_de\\_la\\_La\\_Lepra\\_en\\_Cuba\\_Evolucion\\_del\\_Programa\\_de\\_control](https://www.researchgate.net/publication/334081660_Historia_de_la_La_Lepra_en_Cuba_Evolucion_del_Programa_de_control)>
39. Carrazana Hernández GB, Ferrá Torres TM. Estudio de la incidencia de lepra en la ciudad de Camagüey, Cuba. *Fontilles Rev. Leprol.* 1990; 17(4):353-362.
40. Ferrá Torres TM, Carrazana Hernández GB. Lepra en la ciudad de Camagüey, Cuba. *Fontilles Rev. Leprol.* 2001; 23(1):37-50.
41. Atrio Mouriño N, Rodríguez del Valle KM, Sallari Gutiérrez KY, Martín Ávila M, Sánchez Rodríguez ES. Eficacia de la rifampicina como profiláctico en contactos de primer orden de lepra. Municipio Camagüey, Cuba. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2019; 32(2):87-104.
42. Hurtado Gascón LC, González González L, Tejera Díaz JF, Portela Arrieta MC, Delgado Silva M, Rumbaut Castillo R, *et al.* Lepra tardía. Comportamiento clínico epidemiológico. La Habana. Período 2008-2016. *Fontilles, Rev. Leprol* 2017; 31(3):167-75.
43. Kumar B, Uprety S, Dogra S. Clinical Diagnosis of Leprosy. En: *The International Textbook of Leprosy.* American Leprosy Missions; 2018. p. 1-24.
44. Penna GO, Penna ML. Leprosy. En: *Conn's Current Therapy* 2019. 11.a ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2019. p. 561-567.
45. Bansal F, Narang T, Dogra S, Vinay K, Chhabra S. Serum macrophage migration inhibitory factor levels in leprosy patients with erythema nodosum leprosum. *Indian J Dermatol Venereol*

- Leprol [en línea] 2018; 84(5):573-577. [Citado el 17 noviembre 2018]. Disponible en: <<https://ijdv1.com/serum-macrophage-migration-inhibitory-factor-levels-in-leprosy-patients-with-erythema-nodosum-leprosum/>>
46. Subha L, Ravikumar R, Palanimuthukumaran PM. A clinical study of ocular manifestations of leprosy. *Research Journal of Medical and Allied Sciences* 2017; 1(2):160-165.
  47. Raju MS, John AS, Kuipers P. ¿Por qué algunos pacientes no completan la multiterapia? Perspectivas clasificadas de personas con lepra, sus cabeza de familia y vecinos en cuatro estados de la India? *Fontilles, Rev. Leprol.* 2015; 30(2):159-177.
  48. Ambooken B, George S, Azeez N, Asokan N, Xavier TD. Adverse drug reactions (ADR) necessitating modification of multidrug therapy (MDT) in Hansens disease: a retrospective study from Kerala, India. *Lepr Rev.* 2017; 88(2):197-207.
  49. Abreu Guillén GJ, Escalona Veloz R. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con estados reaccionales de lepra. *MEDISAN [en línea]* 2015; 19(7):852-860. [Citado el 25 de mayo de 2020]. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015000700005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000700005&lng=es)>
  50. Di Martino B, Rivero R, Mancia S, Rodríguez Masi S, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L. Eritema nudoso lepromatoso forunculoide. Presentación de un caso. *Fontilles, Rev Leprol.* 2014; 29(4):289-296.
  51. Cuevas Ortiz L, De la Hoz F, León CI, Guerrero MI, Gamboa LA, Araujo MJ. Caracterización clínica y sociodemográfica de casos nuevos de lepra en municipios endémicos y no endémicos de Colombia. *Rev. Salud Pública [en línea]* 2004; 6(Suppl. 1):50-63. [Citado el 10 de noviembre de 2013]. Disponible en: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-00642004000400003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0124-00642004000400003&script=sci_arttext)>
  52. Mir García YG, Hernández Rodríguez H, Atrio Mouriño N, García Perera A, Fernández Cervantes D. Lepra lepromatosa con inicio neural puro. A propósito de un caso. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2018; 31(5):343-347.
  53. Fuentes Gómez L, Rodríguez Ramírez Z, Rodríguez Poll AD. Lepra lepromatosa macular en la infancia. Presentación de un caso. *Multimed [en línea]* 2019; 23(3):571-579. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182019000300571&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000300571&lng=es)>
  54. Blanco Córdova CA, Claxton Louit M. Lepra lepromatosa. Presentación de un caso. *Medisur [en línea]* 2018; 16(4): 593-598. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000400015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000400015&lng=es)>
  55. Florat Gutiérrez D, Rodríguez del Valle KM, Camejo Rodríguez E, Marrero Chávez Y. Lepra: Comportamiento clínico-seroepidemiológico en el Consejo popular “la gloria”. Camagüey, Cuba, 2010-2015. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2017; 31(2):105-118.
  56. Urbina Torrija JR, García Salazar MP, Letón Pastor MM, Ruiz Pérez R. Epidemiología de la lepra a través del estudio de la frecuentación del Hospital Especializado de Trillo durante el período de 1993 a 1995. *Rev. Esp. Salud Pública.* 1997; 71(5):463-477.

57. Montiel Rodríguez S. La población de Cuba: su evolución y características actuales. *Estudios Geográficos*. 1996; 57(223):245-267.
58. Rodríguez Cabrera A, Collazo Ramos M, Calero Ricard JL, Bayarre Vea H. Intersectorialidad como una vía efectiva para enfrentar el envejecimiento de la población cubana. *Rev Cubana Salud Pública* [en línea] 2013; 39(2):323-330. [Citado el 10 de noviembre de 2013]. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662013000200012&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-34662013000200012&script=sci_arttext)>
59. Vega García E. ¿Hacia dónde vamos? *RESUMED* 1999; 12(2):55-6.
60. Castillo Menéndez MD, López Marques A. Reacciones en la Lepra. Trabajo presentado en la Jornada Nacional de Lepra. La Habana, Cuba; 2000.
61. Hoyos Gómez C, Cardona Castro N. Reacciones leprosas. *Rev CES Med* [en línea] 2016; 30(2):200-209. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/3392/2687>>
62. Pasin A, Fliess E. Etiopatogenia de los episodios reaccionales. En: *Leprológia*. Ciudad de Guatemala: Editorial Quetzal; 2012. p. 23-30.
63. Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos. *Fontilles, Rev Leprol*. 2008; 26(4):311-318.
64. Nova J, Sánchez G, Gil-Quiñones SR. Factores que determinan el tiempo de mejoría en pacientes con reacción lepromatosa tipo 1. *Dermatol Rev Mex*. [en línea] 2020; 64 (4):379-385. [Citado el 15 de septiembre de 2020]. Disponible en: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2020/rmd204c.pdf>>
65. Jaramillo L, Giraldo N, Arboleda M, Rodríguez G. Lepra neural pura de 18 años de evolución. *Infect*. [en línea] 2017; 21(1):56-60. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922017000100056&lng](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922017000100056&lng)>
66. Rodríguez Martínez TB, Martínez Rodríguez BA, Peláez Llorente M, Lao Fernández K, Borges Martínez MC. Estudios de neuroconducción a pacientes con neuropatía por lepra en el municipio Bayamo. *Cibamanz 2020*. Primer congreso virtual de Ciencias Básicas Biomédicas. Granma. Manzanillo, Cuba. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/viewFile/345/179>>
67. Serrano Coll HA, Cardona Castro N. Neuropatía leprótica: una mirada integral de la afección periférica causada por *Mycobacterium leprae*. *Salud Uninorte*. Barranquilla [en línea] 2017; 33(3):451-463. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<https://www.redalyc.org/pdf/817/81753881019.pdf>>
68. Huaman Huisa GG, Coronados Valladares Y. Paciente con discapacidad por lepra con reabsorción ósea. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación*. [en línea] 2020; 12(3):e506. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<http://revrehabilitacion.sld.cu/index.php/reh/article/view/506/592>>
69. Organización Mundial de la Salud. Lepra. Datos y cifras, 10 de septiembre de 2019. [Citado el 17 de julio de 2020]. Disponible en: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>>

# ERITEMA MULTIFORME REACCIONAL COMO DEBUT DE LEPROMATOSA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Beatriz Mantecón Fernández\*, Yenisey Gleidis Mir García\*\*

\*Especialista de Primer y Segundo grado en Dermatología, Máster en Infectología y Medicina tropical. Profesora Auxiliar. Jefa de cátedra de Dermatología. Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

\*\*Especialista de Primer y Segundo grado en Dermatología. Especialista de Primer y Segundo grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Máster en Educación Médica. Profesora Asistente. Subdirectora docente Hospital Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

(Recibido el 14/03/2021; Aceptado para su publicación: 24/05/2021)

## RESUMEN

Los fenómenos reaccionales de la lepra son complicaciones inflamatorias que a menudo se presentan como verdaderas emergencias médicas durante el curso del tratamiento o incluso después de culminarlo. El eritema multiforme reaccional es una representación clínica de los estados reaccionales que se presentan como consecuencia de depósitos de complejos inmunes en pacientes multibacilares. Se realiza la presentación de un caso de una paciente femenina que presentó lesiones cutáneas en diana, acompañadas de fiebre, artralgia y malestar general compatibles con eritema multiforme. Se constatan además nódulos eritematosos diseminados en cara, tronco y miembros. La paciente refiere haber presentado lesiones similares en numerosas ocasiones que mejoraron con el empleo de esteroides. Se concluye como un eritema multiforme reaccional como debut de lepra lepromatosa.

**PALABRAS CLAVE:** Eritema Multiforme, Lepra

## SUMMARY

The reactive episodes of leprosy are inflammatory complications that often present themselves as true medical emergencies during or even after completing treatment. Reactional multiform erythema is a clinical representation of reactive states that occur as a consequence of immune complex deposits in multibacillary patients. We present a case of a female patient who presented targeted skin lesions, together with fever, arthralgia and general malaise compatible with erythema multiforme. Erythematous nodules were also found scattered on the face, trunk and limbs. The patient reports having presented similar lesions on numerous occasions that improve with the administration of steroids. It is diagnosed as a lepromatous leprosy debut in the form of reactional erythema multiforme.

**KEYWORDS:** Erythema Multiforme, Leprosy

## INTRODUCCIÓN

La lepra ha afligido a la humanidad desde tiempos inmemorables, estigmatizada durante siglos, es una de las enfermedades más antiguas que se recuerda.<sup>1</sup> Es producida por el *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), el cual se reproduce muy despacio, por lo que los síntomas visibles

Correspondencia a: Dra. Yenisey Gleydis Mir García. Correo electrónico: mgyenisey.cmw@infomed.sld.cu

pueden tardar de 10 a 20 años en aparecer, afecta principalmente la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores, además de los ojos y algunas otras estructuras. El Día Mundial de la Lepra invita a reflexionar y pensar que ésta, con más de 200.000 nuevos casos detectados al año durante los últimos diez años, sigue constituyendo un grave problema de salud pública para millones de personas en el mundo, y que todavía queda mucho por hacer ya que afecta a la población más pobre y marginada del mundo, y aunque muy antigua está lejos todavía de estar eliminada.<sup>2,3</sup>

Como enfermedad infectocontagiosa es la principal causa de deformidades e incapacidades en la población mundial (sin diagnóstico y tratamiento adecuado y temprano), lo que implica una gran repercusión social.<sup>4,5</sup> La lepra es un diagnóstico con consecuencias médicas, sociales y emocionales de largo alcance.<sup>6</sup> Sin embargo no es más que una dolencia escasamente contagiosa y totalmente curable, sobre todo cuando se diagnostica precozmente.<sup>7,8</sup> No obstante atención especial debe prestarse a las reacciones leprosas.<sup>9,10</sup>

Su curso en ocasiones es interrumpido por un conjunto de manifestaciones clínicas agudas, que se denominan reacciones leprosas; causadas por varios factores que en determinado momento pueden romper el equilibrio existente entre el bacilo y el estado inmunológico del huésped y producir la aparición de estas reacciones. Se conocen 2 tipos de reacciones:<sup>11</sup>

Reacción de Tipo I: debida a modificaciones en la inmunidad por células y que incluye a la reacción de reversión.

Reacción de Tipo II: debida a modificaciones en la inmunidad humoral y formación de inmunocomplejos circulantes y que incluyen el Eritema Nodoso Leproso, Eritema Multiforme y el fenómeno de Lucio.

Demostradas causas desencadenan las reacciones, pero indudablemente el bacilo de Hansen es uno de los factores imprescindibles para que se produzcan pues son las formas lepromatosas avanzadas intensamente positivas en donde más aparecen y también las formas dimorfas y no se observan en las formas indeterminadas.<sup>12-15</sup>

Indudablemente una serie de factores como son fármacos, fisiológicos como la menstruación, gestación o parto, enfermedades interrecurrentes, tuberculosis, vacunaciones, estrés, hacen que se rompa el equilibrio entre el *M. leprae* y la inmunidad del huésped desencadenando la enfermedad.

El riesgo estimado de que un paciente con Lepra experimente al menos un episodio de reacción puede ser tan alto como 60% en pacientes multibacilares (MB) sometidos a poliquimioterapia (PQT), según algunas series.<sup>16</sup> Estas reacciones se caracterizan por:

Reacción Tipo I: caracterizada por la reactivación de lesiones antiguas y la aparición de nuevas lesiones que presentan placas eritematosas infiltradas, y que están frecuentemente acompañadas por daño neural. Afecta a pacientes con las formas Borderline de la Lepra. Las reacciones que se desplazan hacia el polo tuberculoide se llaman de ascenso (o reacción reversal). Las reacciones que se desplazan hacia el polo lepromatoso se llaman de descenso. Ambas son efecto de la hipersensibilidad retardada (en la clasificación de Gell y Coombs corresponden a la reacción de tipo IV).<sup>17</sup> La reacción de tipo 1 se origina por el aumento de la respuesta inmu-

nitaria mediada por células contra los antígenos de *M. leprae*, con mayor expresión de citocinas del patrón Th1, como la IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ .<sup>18</sup>

Reacción Tipo II: que incluyen al Eritema Nodoso Leproso (ENL), Eritema Multiforme y al Fenómeno de Lucio. Estas reacciones ocurren más frecuentemente en lepra lepromatosa y con menor incidencia en lepra borderline Lepromatosa, 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, y está mediada por la liberación de TNF $\alpha$  y las IL6, IL8 y IL10. En la clasificación de Gell y Coombs corresponde a las reacciones de tipo III.<sup>16-18</sup>

Es un verdadero síndrome con depósito de inmunocomplejos en la piel, extravascularmente, nervios, cámara anterior del ojo, testículo, sistema osteomioarticular, vísceras, etc. y por tanto una severa complicación. Su sintomatología clínica es muy polimorfa por afectar a diversos órganos y tejidos. Existe malestar general, astenia, cefalea, algias musculares, disminución del apetito, vómitos acompañados de fiebre de 38 a 39 grados, la fiebre es la más característica casi siempre se inicia con temperaturas de 37,5 y 38 con remisiones matutinas y en las grandes reacciones alcanza los 39 y 41 grados. Es característica su forma de agujas y sin terapia específica se puede prolongar varias semanas y puede preceder al cuadro dermatológico.

Son varias las lesiones dermatológicas que aparecen, entre la más frecuente está el eritema nodoso y el Eritema Multiforme como parte de estos estados reaccionales que tiene muy baja frecuencia lo que nos motivó a realizar esta presentación de caso.

## PRESENTACIÓN DE CASO

### Historia de la enfermedad actual

Paciente blanca, femenina, de 38 años de edad con antecedentes de Tetralogía de Fallot para lo cual no lleva tratamiento, refiere que hace aproximadamente tres meses comenzó con lesiones en la piel que ella lo describió como “ronchitas llena de agua y bolitas de color rojo” que primero le aparecieron en la cara y con el transcurso de los días fueron extendiéndose al resto del cuerpo, cogiéndole los brazos y las piernas, acompañada de fiebre de 37,5 y 38 grados por las tardes, que remitían con la administración de dipirona intramuscular. Además de dolores en las articulaciones y en general en todo el cuerpo por lo que acudió a su médico de familia quien le puso tratamiento con 30 mg de prednisona, benadrilina y dieta hipoalérgica pensando en un eritema multiforme de etiología no precisada, resolviendo dichas lesiones, pero al cabo del mes de terminado el tratamiento, la paciente nuevamente comienza con lesiones con las mismas características descritas anteriormente, por lo que acude nuevamente al médico de familia quien le impone nuevamente tratamiento con esteroide, antihistamínicos, dieta hipoalérgica y al no mejorar las lesiones y no desaparecer la fiebre fue remitida por su médico de familia a nuestro servicio de Dermatología decidiéndose su ingreso para mejor estudio y tratamiento.

- APP: Tetralogía de Fallot.

- APF: Madre: HTA
- Hermanas: No refiere.
- Alergia: No refiere
- Transfusiones: No refiere
- Operaciones: No refiere.
- Vacunación. Actualizada
- Traumatismos: No refiere.

### **Datos positivos al examen físico**

Temperatura al ingreso: 38 grados.

SOMA: dolores articulares y musculares.

*Examen dermatológico:* Se observa cuadro cutáneo diseminado constituido por lesiones en placas eritematosas, anulares de bordes regulares y turgentes algunas de ellas centradas por una vesícula, otras por ampollas y otras con un centro violáceo en más de una decena, y que miden aproximadamente 1 a 1,5 cm de diámetro distribuidos en cara región superior del tórax, miembros superiores e inferiores. Se constatan además lesiones nodulares e infiltraciones a nivel de los salientes, siendo más relevantes en región supraciliar, pómulos y pabellones auriculares, así como nódulos eritematosos escasos en número en brazos y piernas, no lesiones en la mucosa, alteración de la sensibilidad en algunas lesiones, no engrosamiento de los troncos nerviosos. Ver Fotos 1 y 2.

### **Complementarios**

- Hb: normal
- Leucograma: Ltos: 13×10<sup>l</sup>
- PMN: 0,85
  - L: 0,10
  - M: 0,10
  - E: 0,04
- Eritro: 33mmol/l
- Conteo de eosinófilos: 400×10<sup>l</sup> /l
- Baciloscopia: Codificación 6
- Citoria: Albúminas: trazas
  - Ltos: 10×ml
  - Hties y cilindros: 0×ml

- Exudado vaginal: Algunas levaduras
- USG Abdominal: normal.
- Biopsia de piel: A la histopatología se observa ampolla subcórnea de contenido fibrino leucocitario, infiltrado dérmico superficial y profundo, constituido por histiocitos espumosos de disposición perivascular, perineural y perifolicular, acompañado de un denso infiltrado neutrofilico sobreimpuesto. Se ven además imágenes de vasculitis leucocitoclástica (necrosis fibrinoide e infiltrado neutrofilico intraparietal). Coloración de Fite Faraco positiva para BAAR.
- Resto de los exámenes: Normales.

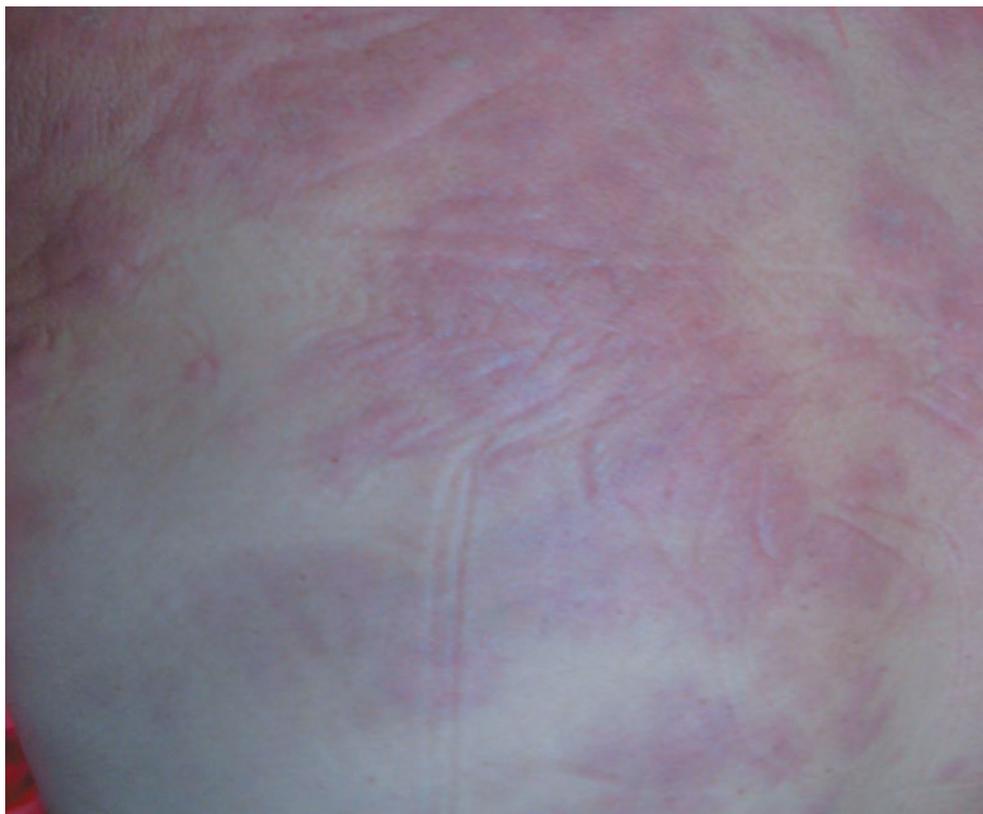
### **Diagnóstico final**

Eritema multiforme reaccional como debut de lepra lepromatosa

Se inicia tratamiento según esquema multibacilar de la OMS (rifampicina, clofazimina y dapsona) y prednisona con buena evolución de las lesiones.



**Foto 1.** Eritema multiforme



**Foto 2.** Eritema multiforme

## DISCUSIÓN

El eritema multiforme es una variante poco frecuente de la reacción lepromatosa de tipo II, que se presenta mayoritariamente como pápulas y placas eritematosas en blanco de tiro centradas por ampollas; casi invariablemente se caracteriza por vasculitis de los vasos sanguíneos pequeños, daño endotelial, depósito de fibrina, y extravasación de glóbulos rojos.<sup>19</sup>

Vijendran P y colaboradores<sup>20</sup> en su investigación encontraron que de un total de 256 pacientes con diagnóstico de Lepra, 79 presentaron leproreacciones, la forma clínica en la que se observó el mayor número de reacciones fue la lepra lepromatosa con el 74% de los casos, siendo la forma más frecuente la reacción de tipo 2, y dentro de ésta, el ENL puro 67% de los casos. En dicha serie el eritema multiforme puro representó sólo el 3,8% de los casos reaccionales.

Otra investigación realizada en Paraguay durante un período de 10 años, de 250 pacientes con diagnóstico de lepra, el 30,4% presentó algún episodio reaccional, siendo el más frecuente, la reacción tipo 2, y dentro de ésta el eritema nodoso leproso.<sup>21</sup>

El eritema multiforme es considerado una variante poco frecuente de la reacción lepromatosa de tipo II, cuya identificación recaerá casi exclusivamente en el dermatólogo, por lo que resulta

imperioso tenerlo presente de tal forma a no retrasar el diagnóstico de lepra y del estado reaccional, lo cual es crucial para prevenir las discapacidades causadas por la afectación neural que acompañan a estos episodios.

La imagen social de la lepra ha cambiado en los últimos decenios y se considera cada vez más como cualquier otro problema de salud pública, en la medida en que se hace más frecuente la atención de estos enfermos.<sup>22-24</sup>

Tovar Cock AJ<sup>25</sup> en su investigación sobre consideraciones éticas de la lepra como enfermedad estigmatizante plantea que, debido a que la persona que padece lepra es sometida a circunstancias especiales, éstas repercuten en el intercambio social, lo que al mismo tiempo genera condiciones de estrés prolongado y sostenido, razones por las que esta persona se vuelve desconfiada, hostil, ansiosa y en ocasiones, aturrida. Estos rasgos conducen al paciente a hacer consciente de un sentimiento de inferioridad, lo que, a la vez, le produce inseguridad y constante ansiedad.

Los pacientes con lepra, han sido rechazados en todos los tiempos, hemos podido llegar a convivir y aceptar a la pandemia del VIH/SIDA<sup>26,27</sup> en solo unos años y, sin embargo, aún en nuestros días somos incapaces de aceptar a la lepra, enfermedad tan milenaria como el mismo surgimiento del hombre. Se considera que hasta tanto no se logre comprender las tres verdades de la lepra, se presentarán episodios de estados reaccionales causados siempre por el gran daño psicológico que el rechazo causa a los enfermos.

En Cuba se desarrollan varias investigaciones<sup>28-30</sup> que tributan al proyecto titulado "Lepra en Cuba. Retos y Desafíos para disminuir la incidencia de la enfermedad" donde se hace énfasis en la importancia de adaptar las acciones según el contexto local, para avanzar en el cumplimiento de la estrategia mundial de lepra 2016-2020.

## CONCLUSIONES

Aunque las lesiones necróticas a veces se han observado en las reacciones de tipo II, pocos casos de eritema multiforme se informaron como estado reaccional de la Lepra. El eritema multiforme es considerado una variante poco frecuente de la reacción Lepromatosa de tipo II, cuya identificación recaerá casi exclusivamente en el dermatólogo, por lo que resulta imperioso tenerlo presente de tal forma a no retrasar el diagnóstico de lepra y del estado reaccional, lo cual es crucial para prevenir las discapacidades causadas por la afectación neural que acompañan a estos episodios.

## REFERENCIAS

1. Díaz Almeida J. Lepra. En: Manzur Katrib J, Díaz Almeida J, Cortés Hernández M, Ortíz González P, Sagaró Delgado B, Abreu D, editores. Dermatología. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 200.
2. Torres P. Día Mundial de la lepra. Fontilles, Rev. Leprol [en línea] 2017; 31(3):165-166. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia>>

3. CubaSí. Cuba: las tres verdades de la lepra. Cubasí.cu[en línea] 29 enero 2017. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <<http://cubasi.cu/cubasi-noticias-cuba-mundo-ultima-hora/item/59830-las-tres-verdades-de-la-lepra>>
4. Beldarraín-Chaple E. Historical Overview of Leprosy Control in Cuba. MEDICC Rev. [en línea] 2017;19(1):23-30. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <<https://doi.org/10.37757/MR2017.V19.N1.5>>
5. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 16ª ed. México: McGraw Hill; 2016. p. 56-90.
6. Betancourt López I. La concepción gubernamental del desarrollo local en Cuba: déficits y limitaciones. Terra. [en línea] 2016; 2:27-54. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <<https://ojs.uv.es/index.php/TERRA/article/viewFile/8219/7882>>
7. Cruz AT. Leprosy and Buruli Ulcer: The Major Cutaneous Mycobacteriosis. En: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p. 995-1013.e6.
8. Melgarejo Reyes WE, Nakazaki Azab JCF. Caracterización clínica, epidemiológica y de tratamiento en pacientes diagnosticados de lepra en dos hospitales de referencia del Perú durante los años 1987 a 1990 y 2000 al 2019. [Tesis]. Lima (Perú): Univ. Peruana Cayetano Heredia; 2020. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <[http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/7855/Caracterizacion\\_MelgarejoReyes\\_Wilder.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/7855/Caracterizacion_MelgarejoReyes_Wilder.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>
9. Liu D, Zhang Q, Sun Y. Drug resistance in *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy in China. Clin Exp Dermatol. 2015; 40: 908–911.
10. Muñoz-Medina CE, Leggio Lozada K, Navas AM. Lepra lepromatosa con reacción Tipo II: reporte de caso. CIMEL [en línea] 2017; 22(1):54-57. [Citado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <<https://doi.org/10.23961/cimel.v22i1.744>>
11. Gómez Echevarría JR, Hernández Ramos JM. Leprorreacciones. Fontilles, Rev. Leprol. [en línea]. 2001; 23(3):223-229. [Citado el 12 de enero de 2020]. Disponible en: <<http://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmc0946982>>
12. Mir García YG, Ferrá Torres TM, Atrio Mouriño N, Hernández Rodríguez H, Rodríguez del Valle KM. Comportamiento de los estados reaccionales de la lepra en la provincia Camagüey. Cuba. Fontilles, Rev. Leprol [en línea] 2017; 31(3):177-197. [Citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <<https://www.leprosy-information.org/resource/revista-de-leprologia?aresult=0>>
13. Mir García YG, Hernández Rodríguez H, Atrio Mouriño N, García Perera A, Fernández Cervantes D. Lepra lepromatosa con inicio neural puro. A propósito de un caso. Fontilles, Rev. Leprol. 2018; 31(5):343-47.
14. Bonivento P, Blanco Fernández OT, Cantillo García AM. Lepra y estados reaccionales. A propósito de un caso y revisión bibliográfica. Duazary [en línea] 2010;7(1):71-78. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/download/311/278/>>

15. Hagge DA, Parajuli P, Kunwar CB, Rana D, Thapa R, Kapil D. Opening a Can of Worms: Leprosy Reactions and Complicit Soil-Transmitted Helminths. *EBioMedicine*. [en línea] 2017; 23:119-124. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2817%2930343-2>>
16. Muñoz Molina L, Constanza Corrales L, Hernández Barbosa R, Navarrete OJ. La lepra: patología con conciencia histórica. *Enf Inf Microbiol* [en línea] 2012; 33(1): 32-43. [Citado el 12 de julio de 2020]. Disponible en: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2013/ei131f.pdf>>
17. Miranda AM, Antunes SL, Nery JA, Sales AM, Pereira MJ, Sarno EN, Erythema multiforme in leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(Supl 1): 34-42.
18. Nova J, Sánchez G. Reacciones por lepra en un centro de referencia nacional de Colombia. *Biomédica* 2013; 33(1):99-106.
19. Han X, Jessurun J. Severe Leprosy Reactions Due to *Mycobacterium lepromatosis*. *Am J Med Sci* 2013; 345(1): 65-69.
20. Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, Mitra D, Badad A, Neema S. Rare atypical presentation in type 2 Leprosy reaction: a case series. *Int J Dermatol* 2014; 53(3):323-326.
21. Martínez G, Di Martino B, Bolla L. Características clínico epidemiológicas de la lepra en la cátedra de dermatología del Hospital de Clínicas – Paraguay. Período 2003-2013. *Fontilles, Rev Leprol* 2013; 29(3):181-189.
22. Hoyos Gómez C, Cardona Castro N. Reacciones leprosas. *Rev CES Med* [en línea] 2016; 30(2):200-209. [Citado el 10 de noviembre de 2017]. Disponible en: <<http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v30n2/v30n2a08.pdf>>
23. Torres P. Inclusión social: Marco de referencia para ILEP. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2017; 31(2):85.
24. Scientific Review Committee. Informe de la reunión: reunión primaveral de la iniciativa para la investigación de la lepra. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2019; 32(3):175-194.
25. Tovar Cock AJ. La lepra una enfermedad estigmatizante: Consideraciones éticas. [Tesis] Chía (Colombia): Universidad de La Sabana; 2019. [Citado el 21 de junio de 2020]. Disponible en: <<https://intellectum.unisabana.edu.co/bitstream/handle/10818/37499/ALVARO%20TOVAR%20COCK.%20LA%20LEPRA%20ENFERMEDAD%20ESTIGMATIZANTE.%20DR.%20C3%81LVARO%20JULIO%206.%202019.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>
26. Rodríguez Rojas JL, Mir García YG, Atrio Mouriño N, Zayas Calas YS, Hernández Rodríguez H. Lepra lepromatosa asociada a VIH/SIDA. Presentación de un caso. *Fontilles, Rev. Leprol.* 2019; 32(3):163-68.
27. Ferreira Martins C. El proyecto de la Fundación Fontilles en la región del norte Araguaia: desde 1996 a 2013 (Parte II). *Fontilles, Rev. Leprol.* 2015; 30(2):95-118.
28. Hurtado Gascón LC, Rumbaut Castillo RC. Lepra, una mirada desde la infancia. Cuba 2019. En: *Lepra en Cuba. Retos y Desafíos para disminuir la incidencia de la enfermedad. Conferencia: Día mundial de la lepra. Cuba, junio 2019.* Disponible en: <<https://www.researchgate.net/>

publication/334082945\_Lepra\_una\_mirada\_desde\_la\_infancia\_Cuba\_2019>

29. Rumbaut Castillo RC, Aldana O, Hurtado Gascón LC. Último domingo de enero, un día más para reflexionar y actuar. Fontilles, Rev. Leprol. [en línea] 2019; 32(1):5-6. [Citado el 21 de junio de 2020]. Disponible en: <[https://www.researchgate.net/publication/332974281\\_ULTIMO\\_DOMINGO\\_DE\\_ENERO\\_UN\\_DIA\\_MAS\\_PARA\\_REFLEXIONAR\\_Y\\_ACTUAR?ev=project](https://www.researchgate.net/publication/332974281_ULTIMO_DOMINGO_DE_ENERO_UN_DIA_MAS_PARA_REFLEXIONAR_Y_ACTUAR?ev=project)>
30. Ruiz Fuentes JL, Rumbaut Castillo RC, Hurtado Gascón LC, Pastrana F. Leprosy in children: a Cuban experience on leprosy control. BMJ Paediatrics Open [en línea] 2019;3(1):e000500. [Citado el 21 de junio de 2020]. Disponible en: <doi: 10.1136/bmjpo-2019-000500>

# EL GRUPO DE TRABAJO 1 AGCL EVALÚA LOS DESAFÍOS Y LA RUTA A SEGUIR PARA LA LEPROA DURANTE EL COVID-19

Arielle Cavaliero<sup>a</sup>, Benedict Quao<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Leprosy Flagship, Novartis, Suiza

<sup>b</sup>National Leprosy Programme, Ghana

(Este trabajo es una reproducción de Lepr Rev 2020; 91(4):421-424)

## INTRODUCCIÓN

El Comité de Operaciones de Emergencia para la Lepra (LEOC, en inglés) se creó para asesorar y resolver los desafíos relacionados con la pandemia que afectan los programas nacionales de lepra.

La LEOC propuso desarrollar una plataforma para incrementar la diseminación de la información, asesoramiento y control de la situación en los programas nacionales de lepra y facilitar la resolución de los desafíos operativos relacionados con la pandemia. El objetivo de la LEOC era unir expertos para afrontar necesidades potenciales, evaluar cómo apoyar las necesidades de información de los directores de programas nacionales y colaborar con otros dos grupos de trabajo AGCL para intercambiar información.

## METODOLOGÍA

El LEOC celebró 8 reuniones entre abril y agosto de 2020. Evaluó el impacto del COVID-19 sobre el suministro de la poliquimioterapia (PQT) y ayudar a completar el trabajo sobre el asunto de la OMS y Novartis. Dos encuestas ofrecieron información de expertos técnicos y de campo para comprender mejor su distribución durante la pandemia.

### ENCUESTA A LOS DIRECTORES DE PROGRAMAS NACIONALES DE LEPROA

El LEOC entrevistó a los directores nacionales de programas de lepra para conocer sus necesidades inmediatas y evaluar la utilidad del documento directivo de la OMS-AGCL-ILEP sobre actividades relacionadas con la lepra durante los primeros meses de la pandemia.<sup>1</sup> El Programa Global para la Lepra OMS envió la encuesta a 222 países y territorios, de los cuales respondieron 34 países, incluyendo 10 países considerados prioritarios.

El LEOC colaboró con los encuestados que respondieron y países que no lo hicieron, como la India, para resolver desafíos operativos.

*Correspondencia a:* Arielle Cavaliero, Leprosy Flagship, Novartis, Switzerland. (E-mail: arielle.cavaliero@novartis.com)

## ENCUESTA A ONGs Y CSOs

El LEOC creó un segundo estudio que llegó hasta los miembros de ILEP que trabajan en países endémicos con la petición de que lo adelantaran a otras Organizaciones de la Sociedad Civil (CSO, en inglés) en los distintos países. Respondieron a la encuesta ONG/CSO 26 organizaciones de 12 países. La LEOC identificó sobretodo asuntos relacionados con la distribución de la medicación en las respuestas de los encuestados y propuso un seguimiento del tema con ONGs/CSOs.

## RESULTADOS

### ENCUESTA A LOS DIRECTORES DE LOS PROGRAMAS NACIONALES DE LEPROSIS

El 70% de las respuestas (26 países) afirmaron que el brote estaba impactando a su programa.

#### 1) Suministro de medicamentos

Veinte programas reportaron que el suministro de PQT no había sido afectado. Sin embargo, 13 países respondieron que hubo retrasos en el suministro, distribución y/o falta de medicación en sus instalaciones. Siete países reportaron que, aunque los medicamentos estaban disponibles en el centro sanitario, las restricciones sobre viajes habían dificultado su acceso por parte de los pacientes. Estos países distribuían a los pacientes más de un mes de tratamiento PQT, tanto como podían. Un programa reportó que el suministro de la PQT en su país estaba muy afectado. Otros adujeron problemas con la disponibilidad de medicación para leproreacciones y los desafíos que representaba el tener que cuidar de manera continúa los afectados por úlceras y/o discapacidades.

#### 2) Servicios de apoyo (heridas, discapacidades y atención social)

Un país afirmó que los retrasos en los cuidados de las heridas y discapacidades debidos al COVID-19 causaban una acumulación de retraso en la atención de los pacientes de lepra. Las restricciones a la movilidad afectaban negativamente el acceso al tratamiento en otro país. En un tercer país, el cierre de las clínicas sanitarias dificultaba el suministro de PQT. Algunos países destacaron temas relacionados con el control de las leproreacciones, cuidados de las discapacidades, el inicio de actividades comunitarias y el control de la afectación neural. Una respuesta insistió en la necesidad de reforzar el sistema sanitario, mientras que otra advertía del impacto del COVID-19 para el acceso a las necesidades básicas.

#### 3) Apoyo general para la labor de los programas nacionales de lepra

Algunos de los encuestados solicitaron más directrices, incluyendo cómo mantener los servicios y cuidados de discapacidades y grupos de auto-ayuda.

Los miembros LEOC revisaron los resultados de las encuestas, identificaron los países más afectados e hicieron el seguimiento con los directores de programas para evaluar las necesidades.

## EVALUACIÓN DE ONGs Y CSOs

Entre los temas comunes destacaban la paralización de la difusión y actividades comunitarias, la reducción o eliminación de la búsqueda de nuevos casos o cribajes y una significativa disminución de las evaluaciones de la afectación neural, los servicios para discapacidades y el cuidado de las úlceras. Se informó de que el suministro de PQT estaba habitualmente disponible, pero en algunas áreas el acceso para los pacientes era limitado. Expresaron su incertidumbre sobre los posibles afectados por COVID-19 en las comunidades con lepra. Las ONGs y CSOs informaron de su participación en la distribución de ayuda humanitaria por el confinamiento, las limitaciones a la movilidad y la clausura de los distintos programas.

## DISCUSIÓN

1) Los miembros LEOC facilitaron un intercambio entre los expertos técnicos y los de campo (ONGs) para expandir su ayuda y alcanzar los colaboradores locales y analizar conjuntamente el tema de los suministros. El seguimiento y mantenimiento de la distribución era el mayor problema debido sobre todo a las restricciones de movilidad. Diez países necesitaron un seguimiento adicional en el tema del suministro de PQT. Los socios de Novartis Kalwe permanecieron in situ durante el confinamiento para mantener activo el suministro de PQT. Los expertos en la cadena de suministro de Novartis y los de compra de la OMS se reunieron con los representantes nacionales para resolver estos temas. El LEOC se aseguró de que la PQT llegara a los individuos diagnosticados de lepra a tiempo. Se mantienen las relaciones para la evaluación continua y el abordaje de posibles nuevos temas.

2) Las ONGs y CSOs para lepra ampliaron sus objetivos para afrontar las mayores necesidades de pobreza generadas durante el período de crisis.<sup>4</sup> Las ONGs de India, Bolivia, Nigeria, Bangladesh, Nepal, Myanmar y Sri Lanka respondieron sobre las necesidades básicas emergentes, como alimentos y agua potable y defendieron que las personas afectadas por lepra no resultaran excluidas de los programas de ayuda gubernamentales.

3) Las limitaciones a la movilidad han impactado negativamente sobre el diagnóstico y tratamiento, sobre los grupos de autoayuda, cuidado de úlceras y la producción y pruebas de aplicaciones/dispositivos para discapacidades. Las prohibiciones también afectan la búsqueda activa de casos, el rastreo de contactos y la distribución de la quimioterapia preventiva.

4) Hay que destacar más las necesidades para la salud mental y el bienestar, ya que el COVID-19 ha exacerbado la vulnerabilidad de la comunidad afectada por lepra. Las pandemias también causan estrés y afectación negativa sobre el personal sanitario que quizás necesiten atenciones distintas que el de los pacientes.<sup>3</sup>

5) Para apoyar mejor a los distintos países en la respuesta al COVID-19, la AGCL

no sólo debe ofrecer directrices, ya que los directores de programas nacionales para la lepra pueden necesitar apoyos adicionales para conseguir los objetivos marcados a nivel nacional. Algunos países pueden necesitar asistencia técnica para implementar directrices.

6) Las directrices deben ser accesibles y ampliamente distribuidas. La comunidad de la lepra debe colaborar conjuntamente con organizaciones como las organizaciones dermatológicas para que la información sobre las directrices lleguen a más gente.

7) Se necesita un plan a largo plazo con directrices flexibles para distintas áreas y contextos. Las situaciones ya han cambiado desde que se llevó a cabo este estudio en abril y continuarán cambiando.

## **PRÓXIMOS PASOS**

La LEOC desarrolló una plataforma para incrementar el intercambio de información, evaluando y controlando la situación en los programas nacionales de la lepra. Resolvió muchos problemas sobre la cadena de abastecimiento en muchos países. La GPZL ha establecido otro grupo de trabajo COVID-19 para aplicar las recomendaciones LEOC junto a los directores de programa durante la pandemia y más allá.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores desean dar las gracias a todos aquellos que respondieron a las encuestas, incluyendo a los directores de programas nacionales y a las organizaciones no gubernamentales y de la sociedad civil. Nuestra sincera gratitud al Secretariado de la GPZL, Courtenay Dusenbury, Christine Fenenga y Jessica Cook, por su liderazgo y dedicación, así como a todos los miembros del LEOC.

## **REFERENCIAS**

1. WHO-ILEP-GPZL. Advice about leprosy and COVID-19. *Lepr Rev*, 2020; 91(2): 228–230. <https://leprosyreview.org/article/91/2/20-0040>.
2. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. *Weekly Epidemiol Rec*, 2019; 94(35/36):389–412. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1>.
3. Leszcz M, Maunder R et al. Psychological support for health care workers during the Covid-19 pandemic. *CMAJ*, 2020; 192: E660. doi:10.1503/cmaj.75864. <https://www.cmaj.ca/content/192/24/E660>.
4. Molyneux DH, Aboe A, Isiyaku S, Bush S. COVID-19 and neglected tropical diseases in Africa: impacts, interactions, consequences. *Int Health*, 2020; 12(5): 367–372, <https://academic.oup.com/inthealth/article/12/5/367/5877805>.



# DECLARACIÓN DEL COMPROMISO ILEP PARA LA PARTICIPACIÓN DE LAS PERSONAS AFECTADAS POR LEPROA

## ANTECEDENTES

La participación de las comunidades y personas afectadas no es un concepto nuevo en la atención sanitaria primaria y programas de enfermedades. Los planteamientos basados en derechos humanos hacia ETDs incluyendo lepra, enfatizan que cualquier interacción debe estar basada en los principios de participación, no-discriminación y responsabilidad.<sup>1</sup> La OMS ha publicado Directrices específicas para consolidar la participación de las personas afectadas por la lepra en los servicios de la lepra.<sup>2</sup> Sin embargo, la participación activa de las personas afectadas por la lepra no es siempre una realidad.

## LA ESTRATEGIA EASI

Resulta esencial motivar a las personas afectadas por lepra para que tengan éxito los programas de lepra. Con la experiencia de haber experimentado la enfermedad, la discapacidad y la discriminación asociadas, presentan una voz y perspectiva únicas, aportan pasión a su labor y acercan los programas a las comunidades diseñadas para beneficiarse ILEP y sus miembros adoptan la estrategia EASI para garantizar que las personas afectadas por la lepra dispongan del espacio y el apoyo para una participación significativa y efectiva.



<sup>1</sup> Aproximación a las Enfermedades Tropicales Desatendidas basadas en los Derechos Humanos. Organización Mundial de la Salud, 2010 [http://www.who.int/neglected\\_diseases/human\\_rights\\_approach\\_to\\_NTD\\_Eng.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/human_rights_approach_to_NTD_Eng.pdf).

<sup>2</sup> <https://apps-who.int/iris/bitstream/handle/10665/205169/B4726.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

## LA ESTRATEGIA EASI

- **Educación:** Derechos Humanos, Capacitación, Auto-representación, Toma de decisiones
- **Soporte:** Auto-organización, Capacidad de influencia, Transformación, Cambio
- **Abordar/eliminar barreras:** Físicas, Institucionales, Actitudinales
- **Incluir:** En actividades de programa, En la toma de decisiones, En sus aportaciones.

### Compromiso ILEP

---

En relación a la estrategia EASI y dentro de su área de influencia, ILEP y sus miembros asociados se comprometen a trabajar hacia los siguientes resultados:

- **Toma de decisiones:** Se apoya a las personas afectadas por lepra para participar en el desarrollo, control y evaluación de las políticas relacionadas con la lepra, directrices y prácticas preferentes a todos los niveles.
- **Programas:** Las personas afectadas por la lepra sistemáticamente participan en todas las fases de los programas de lepra desde planificar, implementar, controlar y evaluar. Se valoran sus conocimientos, capacidades, experiencia y relaciones en estos papeles.
- **Liderazgo, red de contactos y participación:** Se apoya a las personas afectadas por lepra para que asuman sus tareas de liderazgo en los grupos de auto-cuidado, grupos de apoyo y otras importantes redes de tipo local, nacional e internacional, para buscar reuniones y crear capacidad local, animar a participar a nuevos miembros y a compartir sus experiencias con otros.
- **Defensa:** Que las personas afectadas por lepra participen activamente en la defensa de todas las personas afectadas, los derechos humanos, la abolición de todas las leyes discriminatorias, regulaciones y prácticas con acceso universal a servicios de calidad plenamente integrados en sistemas sanitarios locales consolidados.
- **Representación pública:** Se apoya a las personas afectadas por la lepra a participar activamente para ser portavoces sobre lepra en foros locales, regionales y globales y en campañas relacionadas o ponentes en eventos públicos.
- **Investigación:** Se apoya que las personas afectadas por lepra participen en la planificación y puesta en práctica de investigaciones relacionadas con la lepra.
- **Género:** Se presta especial atención para asegurar la participación igualitaria de las mujeres afectadas por lepra en cada una de estas acciones.

### **FORMACIÓN IMPARTIDA POR EL DR. JOSÉ RAMÓN GÓMEZ ECHEVARRÍA, DIRECTOR MÉDICO DE LEPRO DE FONTILLES, EN BARCELONA Y VALENCIA**

#### **BARCELONA – Máster Medicina Tropical**

El fin de semana del 30 de abril, 1 y 2 de mayo me he desplazado a Barcelona para participar en la docencia del Máster de Medicina Tropical de Barcelona organizado por la Universidad Autónoma de esta ciudad. Hemos participado en el módulo de Dermatología Tropical hablando de Lepra y Úlcera de Buruli. Las sesiones, dada la pandemia del COVID-19, han sido semipresenciales.

La Universidad Autónoma de Barcelona en su Máster de Medicina Tropical se desplaza todos los años a Fontilles un fin de semana recibiendo en el Sanatorio la docencia de Dermatología Tropical. Este año no se ha podido desarrollar de esta manera, esperamos recibirlos en breve cuando la situación mejore.

#### **VALENCIA – Máster de Cooperación al Desarrollo**

El día 14 de mayo me desplazé a Valencia para participar en la docencia de Lepra y Úlcera de Buruli en el Máster de Cooperación al Desarrollo que organiza la Universitat de València. Las sesiones fueron semipresenciales debido a la pandemia.

En años anteriores dicho Máster también se desplazaba a Fontilles para recibir esta formación.

## **CURSOS INTERNACIONALES DE LEPROLOGÍA 2021**

Si la situación actual debida a la pandemia por COVID-19 lo permite, los Cursos Internacionales de Leprología se realizarían en las siguientes fechas:

### **62ª EDICIÓN.**

Dirigido a personal sanitario con interés en el mundo de la Cooperación sanitaria.

Del 4 al 8 de octubre de 2021

### **57ª EDICIÓN.**

Dirigido a Médicos Dermatólogos que deseen especializarse en Leprología y Médicos interesados en la lucha contra la Lepra y en patología dermatológica tropical.

Del 22 al 26 de noviembre de 2021

Para más información pueden contactar a: [rosana@fontilles.org](mailto:rosana@fontilles.org)

# HACIA LA LEPRA CERO. ESTRATEGIA MUNDIAL CONTRA LA LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN) 2021-2030

Organización Mundial de la Salud\*

\*Esta nota es una reproducción, tal como aparece en INFOLEP:

<https://www.leprosy-information.org/resource/towards-zero-leprosy-global-leprosy-hansen-disease-strategy-2021-2030>

La Estrategia mundial contra la lepra 2021-2030 “Hacia cero lepra” se elaboró mediante un amplio proceso de consultas con todos los principales interesados durante 2019 y 2020. Los directores de programas nacionales contra la lepra, los organismos técnicos, los expertos en salud pública y la lepra, los organismos de financiación y personas o miembros de comunidades directamente afectadas por la lepra.

La Estrategia tiene como objetivo contribuir a la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Está estructurado en cuatro pilares:

- (i) implementar hojas de ruta integradas y de propiedad nacional para combatir la lepra en todos los países endémicos;
- (ii) ampliar la prevención de la lepra junto con la detección activa integrada de casos;
- (iii) manejar la lepra y sus complicaciones y prevenir nuevas discapacidades;
- (iv) combatir el estigma y garantizar el respeto de los derechos humanos. La interrupción de la transmisión y la eliminación de enfermedades son aspectos fundamentales de la estrategia.

*Texto completo, en inglés, disponible en Internet: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340774/9789290228509-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>*





### **DR. PRABHAKARA RAO**

Desde India, nos llega la triste noticia de la pérdida de nuestro amigo y colaborador, el Dr. Prabhakara Rao, fallecido por COVID-19.

El Dr. Rao era el actual director de la Gandhi Memorial Leprosy Foundation en Chilakalapalli y presidente de la ONG MODE. Durante los últimos 55 años, se había dedicado a luchar contra el impacto de la lepra entre la población más pobre de India y a formar a otros médicos y al personal sanitario local a diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Fontilles, GMLF y MODE colaboran en proyectos de lucha contra la lepra en India desde el año 2014.

Nuestro más sentido pésame a sus familiares y allegados.

Descanse en Paz.

# S♥S INDIA



Desde India nos llegan noticias muy preocupantes. Con más de 350.000 nuevos casos diarios, la propagación de la COVID-19 ha colapsado los hospitales, faltan camas, oxígeno, material de protección y personal, para atender a todas las personas con COVID-19 o afectadas por cualquier otra enfermedad.

Además de la crisis sanitaria, las medidas para contener el virus, los confinamientos y las restricciones, han provocado una crisis humanitaria con miles de familias, que vivían del salario que conseguían cada día, sin nada que comer. Otras personas, trabajadores desplazados a las grandes ciudades, se encuentran en asentamientos sin poder trabajar ni enviar dinero a sus familias.

Una vez más, en Fundación Fontilles nos hemos volcado a ayudar a las personas más vulnerables. Compartimos contigo su situación y te invitamos a hacerles llegar tu ayuda a través de Fontilles. GRACIAS.

**fontilles**  
salud  desarrollo



Juan Lorca Salañer  
Presidente de Fontilles

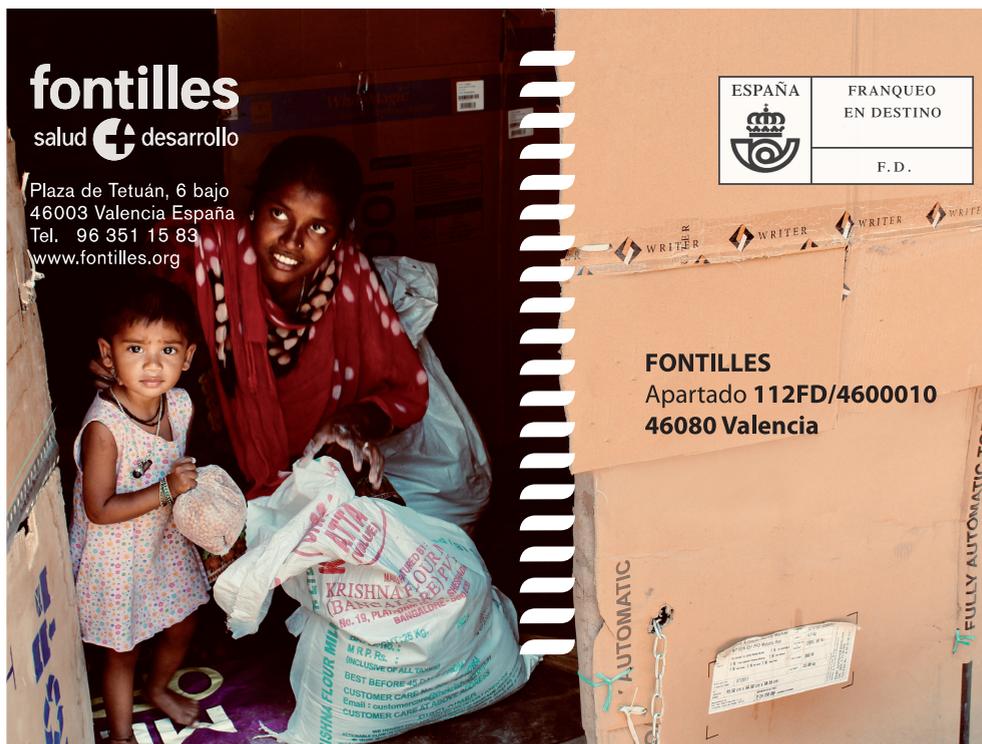
**La historia de Fontilles** es la de una fundación que trabaja por la salud de las personas más vulnerables. Durante 112 años, en España, conseguimos cambiar la historia de más de 3.000 personas afectadas por la lepra que encontraron, además, un hogar y una familia en el Sanatorio de Fontilles. El papel de Fontilles fue, además, fundamental para lograr la eliminación de la lepra en España.

En la actualidad, seguimos trabajando para que ninguna persona sufra marginación o rechazo a causa de su estado de salud o condición social, y para que todas tengan unos servicios sanitarios adecuados que les permiten llevar una vida digna allí donde se encuentren.

## Fontilles, una historia de salud y solidaridad de más de 100 años.

Partimos de un enfoque local, ofreciendo atención sanitaria a personas mayores dependientes y personas discapacitadas y enfermos crónicos en el Centro Geriátrico Borja y el Hospital Ferrís, donde atendemos a más de 200 personas cada año; hasta lo global, a través de nuestros proyectos de cooperación al desarrollo, dando atención integral a personas afectadas por lepra y otras enfermedades olvidadas, facilitando el desarrollo y la mejora sanitaria y de sus condiciones de vida.

**Nuestra historia y las historias de todas las personas a las que ayudamos cada año son posibles gracias a la solidaridad de nuestros donantes y amigos. Hoy, con tu ayuda, puedes formar parte de esta historia de Salud y Solidaridad. ¿Nos ayudas?**



**fontilles**  
salud  desarrollo

Plaza de Tetuán, 6 bajo  
46003 Valencia España  
Tel. 96 351 15 83  
[www.fontilles.org](http://www.fontilles.org)

ESPAÑA	FRANQUEO EN DESTINO
F. D.	

**FONTILLES**  
Apartado 112FD/4600010  
46080 Valencia

KRISHNA FLOUR MILLS  
MRP No. INCLUSIVE OF ALL TAXES  
BEST BEFORE DATE  
CUSTOMER CARE  
CUSTOMER CARE (TOLL FREE)  
CUSTOMER CARE (TOLL FREE)

WRITER WRITER WRITER WRITER

AUTOMATIC

FULLY AUTOMATIC TOP





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

No  
necesita  
sello

**fontilles**  
salud  desarrollo

Apartado 112FD/4600010  
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

**Banco Santander:**  
**IBAN/BIC: ES42 0049 3564 65 2014015186**

fecha y firma