



I.S.S.D.F.

U.N.A.M.

11212
A.M.A.L.A.C.

15

2es.

CENTRO DERMATOLOGICO
" DR. LADISLAO DE LA PASCUA "

*POLIQUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA COMBI EN
PACIENTES CON LEPROA TRATADOS
EN EL CENTRO DERMATOLOGICO
DEL AÑO 1986 A 1996*

**TESIS DE POSGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA
Y MICOLOGIA**

266887

DRA. ROSA AMELIA MACIAS VARGAS

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

ASESOR: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F. 1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

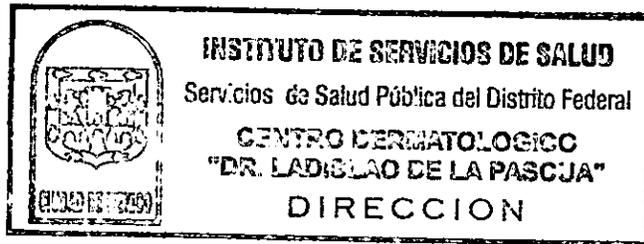
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

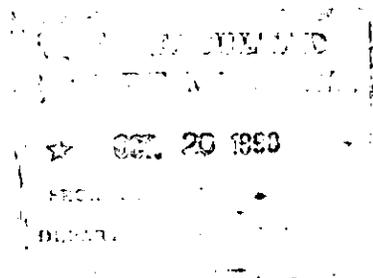
Vo. Bo.

Dra. Obdulia Rodríguez R.
Directora y Profesor Titular del Curso



Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto



DEDICATORIAS

A la Dra. Obdulia Rodríguez:

Con admiración y agradecimiento por su asesoría en la elaboración de este trabajo sin la cual no habría sido posible su realización.

Al Dr. Fermín Jurado:

Gracias por su orientación y apoyo.

Al Dr. Eduardo Castro:

Con agradecimiento por sus enseñanzas.

Al personal médico de este centro:

Gracias a todos y cada uno de ellos por su colaboración en mi formación médica.

A mis compañeros:

Por su amistad.

A mis padres:

Con amor y eterno agradecimiento.

A mis hermanos:

Con profundo cariño.

A mi esposo:

Por su amistad y apoyo constantes.

A mis hijos:

Motivo de mi inspiración.

INDICE

PRIMERA PARTE

REVISION DEL TEMA

INTRODUCCION	3
DEFINICION	5
SINONIMIA	5
ANTECEDENTES HISTORICOS	5
ETIOLOGIA	6
EPIDEMIOLOGIA	8
CLASIFICACION	9
INMUNOLOGIA	13
CUADRO CLINICO	16
DIAGNOSTICO	24
HISTOPATOLOGIA	27
MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN LEPROSIA	33
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	35
TRATAMIENTO	38
ETAPA PRESULFONICA	38

ETAPA SULFONICA	41
POLIQUIMIOTERAPIA	49
OTROS FARMACOS UTILES	51
MANEJO DE LOS ESTADOS REACCIONALES EN LA LEPRO	54
PREVENCION	58

SEGUNDA PARTE

PROTOCOLO DE TESIS	60
RESULTADOS	63
CONCLUSIONES	72
BIBLIOGRAFIA	73

INTRODUCCION

La lepra es un padecimiento endémico en muchos países incluyendo a México, tan antigua como la humanidad, de evolución crónica, afecta principalmente la piel y los nervios periféricos, aunque en su tipo progresivo todos los órganos y sistemas dotados de reticuloendotelio con excepción del sistema nervioso central pueden estar involucrados.

Es ocasionada por el *Mycobacterium leprae* bacilo intracelular e intercelular ácido alcohol resistente, de baja virulencia y mínima patogenicidad. Para su transmisión son necesarios dos factores : exposición íntima y prolongada con un paciente bacilífero y susceptibilidad del huésped para contraer la enfermedad.

Es una enfermedad única dado su gran polimorfismo, es decir las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependen del caso que se estudie, muestra dos tipos totalmente antagónicos, lepromatoso y tuberculoide, ambos de evolución y pronóstico diferentes, este conocimiento sobre polaridad fué un paso muy importante en la clasificación de la enfermedad.

El tratamiento y manejo de éstos enfermos, motivo de éste trabajo ha sido muy variado y sin duda la lepra es, el padecimiento en donde se ha ensayado un mayor número de sustancias, gran parte de ellas sin resultados satisfactorios y algunas con efectos nocivos para el enfermo.

En 1941 gracias al advenimiento de las sulfonas, se dá un paso muy importante en el tratamiento de la lepra, éstos fármacos fueron los primeros realmente útiles en el tratamiento de la lepra.

Se administró como medicamento único durante algunos años, posteriormente se ha usado en forma combinada con otros como rifampicina y clofazimina.

A partir de 1948 las sulfonas compuestas fueron sustituidas por el radical sulfónico D.D.S. o dapsona.

Y no fué sino hasta 1989 que la Organización Mundial para la Salud establece los esquemas actuales de tratamiento mencionados y establece también un tiempo de duración del mismo, 6 meses para los casos paucibacilares: indeterminados y tuberculoides y 2 años para los casos multibacilares: lepromatosos y dimorfos en los que los 24 meses de tratamiento no son suficientes: la curación no se lleva al cabo si se toman en cuenta los criterios clínico, bacteriológico e histopatológico por lo cual el tratamiento se tiene que prolongar por más tiempo y se considera que la duración no debe ser tan estricta y que se debe individualizar en cada caso.

En la actualidad se encuentra en estudio otros fármacos con acción micobactericida para el manejo de ésta enfermedad.

Lo anotado hasta ahora nos motivó para realizar este trabajo en el que se revisa la evolución de los casos manejados con poliquimioterapia en el Centro Dermatológico " Dr. Ladislao de la Pascua" desde el año de 1986 a 1996.

DEFINICION:

La lepra es una enfermedad infecciosa de baja transmisibilidad, de evolución crónica; aunque en su tipo progresivo puede haber afectación sistémica. Latapí. ^{4,9,47}

SINONIMIA:

La palabra lepra proviene del griego "lepros" que significa escamoso.

En hebreo se designaba con el nombre "tsará att" derivada de "tsará" que significaba "ser castigado por Dios" ^{9,47}. Otros nombres con los que se le designaba a este padecimiento son: Agoteria, elefantiasis de los griegos, elefantiasis de los árabes, gafedad, kushta, ladrerie, leontiasis, mal o enfermedad de Hansen, enfermedad o mal de san Lázaro, satiriasis, lauki, juzam, zaarath, gangrena seca.

En el Susrutha Samhita se designaba con el término kushta a la forma identificada como lepromatosa y rat vakta a la forma neural.

Otros nombres: malan, leontiasis, kushta hi, lieh, lieh fang, wu chi, egpu, bennu.

^{3,9,34,37}

ANTECEDENTES HISTORICOS:

Es una enfermedad tan antigua como la humanidad, se ignora a ciencia cierta donde y cuando apareció, se le menciona en documentos escritos por las más viejas civilizaciones y es descrita en el tratado de medicina de la india el Sushruta Samhita 600 A. C. ^{4,9}

El padecimiento existe en México desde el siglo XVI, fué introducida por los Conquistadores y posteriormente se extendió en el país hasta conformar focos delimitados y aumentar gradualmente hasta estabilizarse la tendencia debido a la cronicidad del padecimiento, su largo período de incubación y a la aparición de medicamentos adecuados para su tratamiento. ⁵

ETIOLOGIA:

A mediados del siglo XIX en Noruega con más de 2000 enfermos se inició el estudio científico de la lepra con Danielsen y Boeck en 1847. ³⁸ Con la publicación de su atlas *Om Spedalskhed*, sus estudios morfológicos y sus intentos de inoculación del bacilo y los resultados negativos de ellos reforzaron la teoría de la heredabilidad del padecimiento.

Posteriormente Armauer Hansen, médico Noruego del hospital de Bergen en 1873, hizo la descripción del agente etiológico y le llamó *Bacillus leprae* y en 1931 la Sociedad Americana de Bacteriologistas por recomendación de la Leonard Wood Memorial Conference, celebrada en ese año en Manila decidió llamarle *Mycobacterium leprae*. ¹¹

El *Mycobacterium leprae* pertenece a la clase de los actinomicetales, orden de los mycobacteriales, familia mycobacteriaceas y género mycobacterium. La característica fundamental es su ácido alcohol resistencia; morfológicamente es un bastoncillo alargado de 1 a 8 por .3 a .5 micras, rectilíneo y a veces con ligera incurvación en uno de sus extremos que son redondeados, algunos presentan ensanchamientos que les confiere aspecto difteroide.

Presenta granulaciones de 0.2 micras en número de 1 a 4 que hacen relieve a lo largo del cuerpo bacilar llamadas "granulaciones de Lutz Unna", consideradas como formas de resistencia o de reproducción. ³

Se caracteriza por su agrupación en globias, o en paquete de cigarros cuyo tamaño oscila entre 100 y 200 micras, su unión se debe a una sustancia llamada glea.

A la microscopía electrónica se observa que el bacilo está protegido por una membrana celular formada por dos capas, la externa de débil densidad, rodeada por un espacio claro producto del metabolismo de lípidos que es la glea, la membrana interna limita el citoplasma y está constituida por dos capas densas por un espacio de débil densidad. Esta membrana penetra en el citoplasma formando un aparato tubular llamado intracitoplasmático y que segrega el material formador de la membrana celular. En el citoplasma hay un aparato nuclear y unos corpúsculos homogéneos mas densos que el citoplasma y otros menos que éste y representan a los ribosomas. Se ha observado también la presencia de unas bandas que rodean transversalmente al bacilo y le dan el aspecto de caña de bambú, cuyo número es mayor en los más gruesos y éste índice bandas bacilo se considera exponente de potencialidad bacilar. ⁴

En su composición química contiene proteínas, carbohidratos y lípidos, éstos están formados por ácidos grasos neutros, fosfátidos y cuerpos ceroides en su cápsula, el ácido lepromínico es específico de la especie y el ácido micólico le da la característica de ácido alcohol resistencia, todas éstas sustancias son antigénicas y son de interés, ya que permiten conocer el estado inmunológico del enfermo. El glicolípido fenólico 1 es característico del *Mycobacterium leprae*. ^{3,40,46}

Es una bacteria intracelular e intercelular, no cultivable hasta ahora, se ha podido inocular en la almohadilla plantar del ratón Shepard 1960 pero el inóculo no progresó hasta que en 1966 Rees y Wedell lograron diseminar la infección extirpando o radiando el timo a los ratones.

Posteriormente (1971) Kirsheimer y Storrs consiguen inocularle en el armadillo de 9 bandas *Dasyus novemcinctus*, susceptible tal vez por ser poiquilotermo, homocigoto y por su baja temperatura 30 °C, y con vida media de 5 a 15 años. Es

un modelo animal ideal pero vive con dificultad en cautiverio, no se conoce aún con certeza si presenta la enfermedad en forma natural. ⁴

Se ha logrado también inocular al mono mangabey. ⁴⁰ Es un bacilo de baja virulencia y mínima patogenicidad, no existe otra enfermedad infecciosa en donde el enfermo presente tal cantidad de microorganismos en los tejidos y que pierda rápidamente esa patogenicidad cuando sale al exterior de la células en que vive. Aproximadamente un cm. cúbico de tejido infectado puede tener hasta 7 mil millones de bacilos.

Tiene un período de generación largo de hasta 20 días (HANKS). ^{3,4}

EPIDEMIOLOGIA:

La lepra afecta cualquier raza, predomina en el sexo masculino con relación de 2 a 1, se desconoce la causa de esto; a menudo se inicia el padecimiento en la niñez y adolescencia pero suele diagnosticarse en la edad adulta mas que por un largo período de incubación por un retraso en el diagnóstico que se explica por la falta de conocimiento por parte del personal médico que tiene la falsa idea de que ésta enfermedad ya no existe en la actualidad. ^{1,4}

Su distribución es mundial, se estima que existen 1,150 000 enfermos en el mundo, y las dos terceras partes del total en Asia. En América corresponden 140,000 casos en 1997. ⁶⁷

En México la endemia es de tipo medio con prevalencia de 0.6 por 10 000 habitantes.

En 1996 se encuentran registrados 3565 casos ⁶⁷ y se encuentran distribuidos en 3 focos principales: el centro occidental que comprende a los estados de Nayarit,

Jalisco, Colima, Michoacán, Guerrero, Durango, Guanajuato, Aguascalientes, Zacatecas, Querétaro, Estado de México y Distrito Federal.

El Peninsular que comprende los estados de Yucatán y Campeche y el Nororiental que incluye a Nuevo León y Tamaulipas. ⁴

La lepra predomina en países tropicales y subtropicales, es una enfermedad multifactorial en donde influye principalmente el estado inmunológico del paciente; factores como hacinamiento, convivencia con otro paciente infectante en forma íntima y prolongada, el riesgo de infección aumenta de 5 a 8 veces más entre los contactos de enfermos infectantes. No es hereditaria ni congénita, los niños hijos de madres enfermas nacen sanos. ^{40,41}

Se requieren dos factores para la transmisión de la lepra entre seres humanos: un factor de susceptibilidad probablemente genético y un contacto íntimo y prolongado con un caso bacilífero.

CLASIFICACION:

La lepra es un padecimiento único, polimorfo, ya que un mismo agente etiológico dá manifestaciones muy variadas; morfológicamente se encuentra una gran diferencia entre los enfermos, ésto ha sido motivo durante muchas décadas de discusiones en su clasificación. ³

Una buena clasificación debe ser lógica, útil y fácil de aplicar. ³⁴

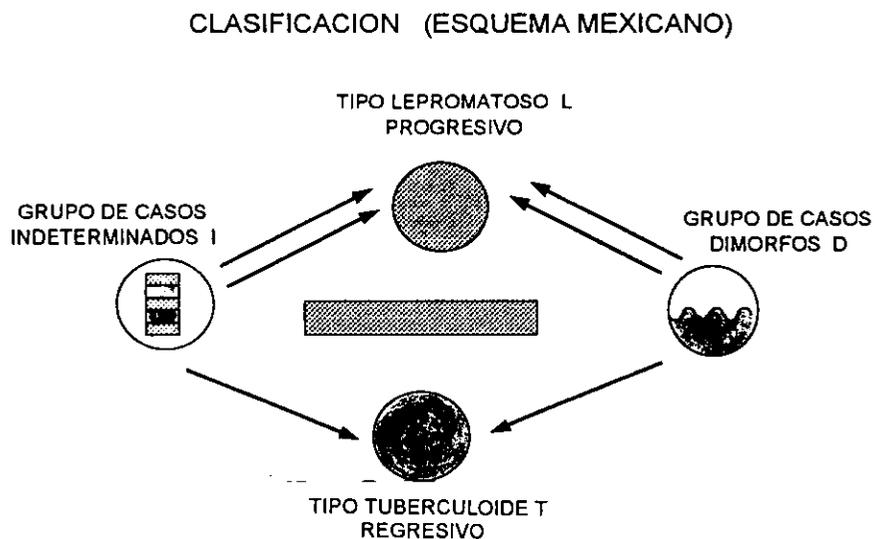
El concepto actual de la lepra difiere bastante del que se tenía hace algunas décadas, en ésto ha influido el reconocer la existencia de dos tipos polares de la enfermedad, (Rabello Jr 1938) opuestos y antagónicos: el lepromatoso progresivo y espontáneamente incurable y el tuberculoide regresivo y naturalmente curable. Este concepto de polaridad y antagonismo es uno de los grandes avances de la leprología contemporánea. ^{4,34}

La clasificación actualmente vigente es la del VI Congreso Internacional de Leprología celebrado en Madrid en 1953 (esquema no.1) se basa en 4 criterios: clínico, bacteriológico, inmunológico e histopatológico de los casos, se sostuvo el concepto de polaridad dos tipos antagonicos: lepromatoso y tuberculoide y se reconocen además 2 grupos, el indeterminado y uno nuevo el dimorfo o borderline, quedó además definido lo que debe entenderse por tipo, grupo y variedad.

Tipo: es el conjunto de caracteres clínicos y biológicos bien definidos con marcada estabilidad y mutua incompatibilidad.

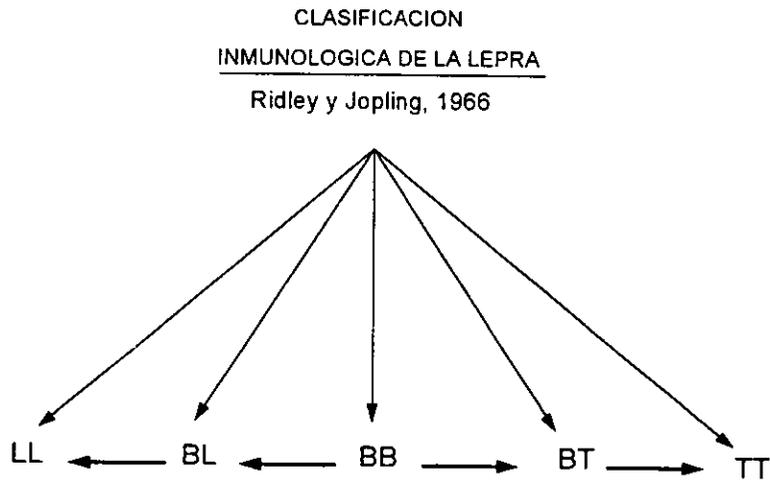
Grupo: es el conjunto de casos con caracteres comunes, definidos, menos estables y de evolución incierta.

Variedad: es la subdivisión de tipo o grupo.^{34,40}



Esquema 1 Clasificación de los casos VI congreso internacional de leprologia, Madrid, 1953

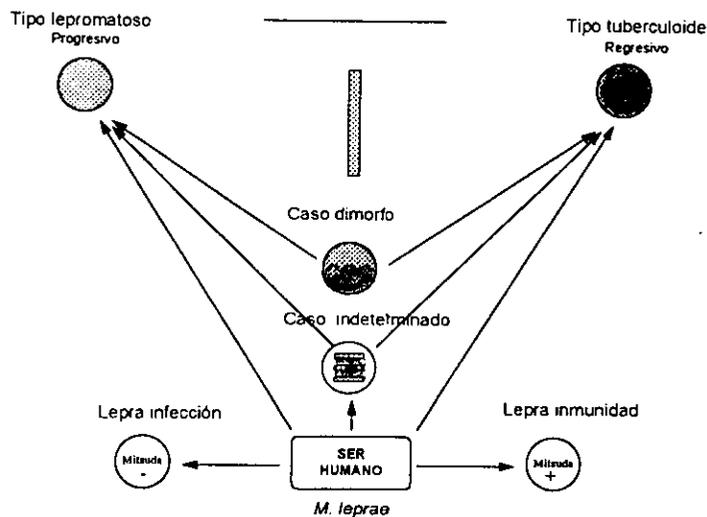
En 1966 Ridley y Jopling basados en aspectos inmunológicos proponen un esquema espectral en 5 grupos: el lepromatoso y tuberculoide con caracteres definidos y tres limítrofes, ambiguos, inestables que admiten cambios entre ellos, por lo tanto no reúnen los requisitos necesarios para que se les considere tipos (esquema No. 2)



Esquema 2 Clasificación inmunologica de la lepra

En los congresos siguientes a 1953 no se ha hecho modificación alguna al esquema de Madrid por lo que este continúa vigente.

Rodríguez O. afirma que los dimorfos que son siempre secundarios a casos indeterminados no deben colocarse al mismo nivel, sino que más bien se encuentran en el camino de éstos hacia los polos.



Esquema de clasificación elaborado por la Dr. Obdulia Rodríguez.

Existe además en lo que se refiere a tratamiento una corriente avalada por la O.M.S. en la que para fines de tratamiento se recomienda clasificar a los pacientes en multibacilares y paucibacilares.³⁴

INMUNOLOGIA

El conocimiento inmunológico de la lepra se inicia con los trabajos de los leprólogos Japoneses Hayashi y Mitsuda en 1919 y es hasta los años 60's en que los inmunólogos se interesan más en ella y la consideran un modelo inmunológico que no se repite con frecuencia en otras enfermedades, quizá solo en leishmaniasis; Durante los últimos años se han realizado más estudios y se comprueba que en la lepra lepromatosa se presenta una dicotomía inmunológica, por deterioro de la inmunidad celular específica ante *M. leprae* con inmunidad humoral normal; Cabe recordar que en las enfermedades producidas por micobacterias el mecanismo inmunológico necesario para la defensa contra éstos agentes es la respuesta celular timodependiente mediada por linfocitos T, mientras que la respuesta humoral mediada por anticuerpos es insuficiente y además puede ser perjudicial.

Los pacientes lepromatosos muestran una inmunidad celular específica ante *M. leprae* deteriorada en mayor o menor grado, traducida en la prueba de Mitsuda negativa puesto que ésta mide la respuesta celular de un organismo frente a *M. leprae*.

La respuesta deficiente a otros antígenos aplicados intradérmicamente: deficiente transformación de los linfocitos en linfoblastos frente a éste bacilo, deficiencia en linfocinas como el llamado factor de inhibición de migración de macrófagos MIF y al nivel de la zona paracortical de los ganglios linfáticos, ausencia de linfocitos que son sustituidos por histiocitos vacuolados con bacilos ⁴.

Estos pacientes son capaces de producir gran cantidad de anticuerpos, ya que sus linfocitos B son competentes y se encuentran desenfrenados al faltar los linfocitos supresores, éstos anticuerpos destruyen bacilos y tienden a formar complejos inmunes con los antígenos del bacilo y el complemento del suero y producen un estado inflamatorio que conduce a la conocida reacción leprosa que sólo se presenta en la lepra lepromatosa.

La presencia de inmunidad celular frente al bacilo de Hansen le permite a éste reproducirse dentro de los macrófagos que lo han fagocitado pero que son incapaces de digerirlo, esto explica la gran cantidad de bacilos que muestra un caso lepromatoso dentro de los macrófagos y su posibilidad de transmisión.^{4,40}

Opuestamente en la lepra tuberculoide la inmunidad celular es normal y tiene capacidad para digerir los bacilos fagocitados por los macrófagos, el bacilo es destruido casi al tiempo que se genera y no llega a presentarse en grandes cantidades en la piel, las mucosas ni los órganos y por lo tanto no se transmite.^{4,23}

Cuando una persona recibe en cantidad y por tiempo prolongado el bacilo de Hansen pueden suceder las siguientes posibilidades:

- 1.- La inmunidad celular específica ante este bacilo es normal, el organismo fagocita y digiere los bacilos rápidamente, no hay enfermedad, solo infección. Esto sucede en la mayor parte de las personas.
- 2.- La inmunidad celular no solo está normal sino exacerbada y el organismo a la vez que destruye al bacilo crea un estado de hipersensibilidad, tal vez a el o a algunos antígenos del mismo y en una segunda inoculación ya sea por reinfección o aplicación de lepromina producirá un granuloma tuberculoide y por lo tanto una lesión de lepra tuberculoide o positividad a la reacción de Mitsuda. La destrucción casi inmediata de los bacilos impide su reproducción y la probabilidad de liberación de antígenos con la consecuente liberación de anticuerpos.
- 3.- Deterioro parcial y cambiante de la inmunidad celular, los bacilos se reproducen en los tejidos y hay hipersensibilidad a ciertos antígenos, esto sucede en los casos dimorfos de lepra de inmunidad celular cambiante y de características variables, mezcla de lepromatoso y tuberculoide.

4.- Un grande a completo deterioro inmunológico, no hay digestión de bacilos aunque si fagocitosis de estos por los macrófagos, se reproducen ampliamente y destruyen a los macrófagos que se transforman en células vacuoladas llenas de bacilos (células de Virchow). Se libera exceso de antígeno de los bacilos sobre todo con los tratamientos que los destruyen y se forman anticuerpos ya que los linfocitos B se encuentran aumentados y se unen antígenos más anticuerpos y complemento para formar complejos inmunes que atraen a polimorfonucleares con la consecuente liberación de enzimas agresivas a tejidos y vasos. ^{4,46}

El defecto preciso en la inmunidad celular es discutido, se atribuye a pérdida de linfocitos cooperadores inductores CD4 más alteración de la proporción CD4/CD8 o producción inadecuada de citocinas y receptores para las mismas en especial interleucina 2. ⁴⁰

El mecanismo exacto de la falla en los casos lepromatosos es discutido, se habla de factores séricos que impiden la destrucción del bacilo por los macrófagos, también se menciona fallas en la cadena de las interleucinas y en la producción de gamma interferón para ordenar al macrófago la destrucción de bacilos ya fagocitados, se habla también de antígenos del propio bacilo que inhibirían a tales macrófagos; al existir esta falla el paciente lepromatoso no puede destruir bacilos, la falla es específica ante el *M. leprae* pero no ante otras bacterias.

Actualmente hay nuevos conocimientos del componente antagónico del *M. leprae* ya que puede ser totalmente diferenciado de otras micobacterias con las que comparte antígenos comunes, gracias al descubrimiento del glicolípido fenólico tipo 1 exclusivo del bacilo de la lepra. ^{4,40,46}

CUADRO CLINICO

Es muy variado y puede orientar hacia diversas enfermedades dependiendo del caso que se estudie.^{3,4,40}

LEPRA LEPROMATOSA:

Constituye el 60 % de los casos en México, aunque sus principales manifestaciones se encuentran en la piel y nervios periféricos, afecta cualquier órgano y sistema dotado de reticuloendotelio excepto al sistema nervioso central.

Es el tipo estable, sistémico, progresivo e infectante. Se divide en dos formas clínicas principales: Nodular y difusa.^{3,4,7,8,9}

Lepra Lepromatosa Nodular:

Se caracteriza por nódulos que pueden ir precedidos por lesiones circunscritas como manchas que pueden ser hipocrómicas, eritemato hipocrómicas o eritematosas, foliculares e infiltraciones localizadas en regiones descubiertas o frías.

Predominan en región supraciliar e interiliar, mejillas, nariz, pabellones auriculares, tronco, nalgas y extremidades, rara vez aparecen en piel cabelluda y pliegues cutáneos: palmas, plantas y glande, el tamaño varía desde varios mm. a cm.. Pueden aparecer desde unos cuantos a una cantidad numerosa, de color similar a la piel, eritematosos, rojo bronceados o pigmentados, de superficie lisa, de consistencia firme, a veces con telangiectasias en la superficie; se pueden ulcerar sobre todo cuando son muy grandes, deforman la región dando el aspecto en la cara de facies leonina, la pérdida de la sensibilidad es variable, a veces éstos nódulos tienen aspecto fibroso y se les llama nódulos histoides, se presentan principalmente en casos antiguos y en resistentes al tratamiento con sulfonas.^{1,3,4,40}

Placas infiltradas: Corresponden a nódulos "aplanados" que confluyen, se observan como áreas levantadas, circunscritas, de tamaño variable de 2 a 20 cm. o más, de

color rojo violáceo de superficie lisa localizados en tronco, cara o regiones glúteas, a menudo con trastornos de la sensibilidad.

La presencia de manchas con frecuencia precede a las placas infiltradas, éstas manchas pueden ser hipocrómicas o eritematosas, anulares, circulares, mal definidas, de contornos policíclicos, cuando el centro de éstas se vuelve eritematoso e infiltrado se transforman en placas que muestran trastornos de la sensibilidad y al evolucionar dejan zonas atróficas o cicatrices si se ulceran.

Se presenta madarosis y nódulos en párpados, conjuntivas, nódulos y engrosamiento de los nervicillos corneales, datos importantes para el diagnóstico temprano, puede haber iritis e iridociclitis. ^{1,4,9}



Foto No. 1 Lesiones características de la Lepra Lepromatosa Nodular.

(cortesía Dra. Obdulia Rodríguez R.)

Lepra Lepromatosa Difusa:

En México corresponde al 10 a 15 % de los casos. Predomina en los estados de Sinaloa principalmente también Colima, Michoacán, Morelos y sur del Distrito Federal ^{4,9,40}. Forma descrita magistralmente por Lucio y Alvarado en 1851 como lepra manchada o lazarina, redescubierta por Latapí en 1937 quien completó su estudio, la clasificó dentro del tipo lepromatoso y le dió el nombre de lepra lepromatosa difusa o lepra de Lucio, aunque debería ser llamada lepra de Lucio y Latapí. ^{4,9}

Se caracteriza por infiltración difusa, generalizada, que en la cara dá el aspecto de mixedema o cara de luna llena, con aspecto de buena salud, con piel lisa, brillante y turgente "facies succulenta" que con el paso del tiempo o al tratamiento toma aspecto seco, plegado, escamoso, atrófico "fase atrófica" ambos aspectos evolutivos son muy notorios en pabellones auriculares que pierden el vello fino y se tornan brillantes que con el tiempo se alargan por la atrofia; en mejillas y tórax anterior hay telangiectasias y quistes de milium (Latapí) y en las extremidades se presenta livedo reticular y aspecto de edema.

Esta variedad de lepra inicia con adormecimiento y anhidrosis de manos y pies con pérdida lenta y progresiva de cejas, pestañas y vello del cuerpo en diferentes grados, ésta alopecia se debe a que los folículos sebáceos y glándulas sudoríparas son ahogados por el infiltrado lepromatoso.

La afección de las mucosas sobre todo la nasal es una característica básica de la lepra lepromatosa y a veces precede por mucho tiempo a las manifestaciones cutáneas, inicialmente la mucosa se enrojece y congestiona, ocasiona congestión nasal continua con salida de mucosidad sanguinolenta o epistaxis franca cuando se ulcera, finalmente se produce atrofia de la mucosa y perforación del tabique cartilaginoso y la nariz se hunde dando aspecto de catalejo o nariz en silla de montar.

Las lesiones oculares son pocas, se observan escleróticas limpias y azuladas sin vasos sanguíneos por lo que se le compara con los "ojos de niño". ^{11,39,40}



Foto No. 2 Apariencia de un enfermo con Lepra Lepromatosa Difusa.

(Cortesía Dra. Obdulia Rodríguez R.)

La lepra lepromatosa difusa puede ser primitiva: pura y primitiva o secundaria cuando empieza como caso indeterminado, en la pura todos los nervios se afectan por igual y no hay desequilibrio muscular, en la secundaria si, aquí se pueden observar mano de predicador y mano en garra. ^{3,4,11,40}

LEPRA TUBERCULOIDE

Representa el polo opuesto de la lepra lepromatosa, éste es el tipo estable, no contagioso, regresivo y espontáneamente curable, afecta sólo piel y nervios periféricos. Este tipo de lepra es menos conocido y por lo mismo diagnosticado con dificultad.^{3,4}

Predomina en la mujer y en las edades extremas de la vida: en niños de menos de 3 años y en ancianos.

Clásicamente se aceptan dos formas clínicas: fija y reaccional. En piel se caracteriza por lesiones situadas de preferencia en cara, extremidades y nalgas, se manifiesta por nódulos y placas infiltradas; los nódulos son pequeños, de superficie brillante, bien limitados pueden ser únicos (Lepra tuberculoide infantil).^{4,11,40}

Las placas infiltradas varían entre 1 y 2 cm. hasta 20 ó 30 de forma circular, oval o anular que a veces confluyen y dan lugar a figuras caprichosas bien limitadas por un borde bien definido y más activo que a veces tiene aspecto liquenoide. Cuando son anulares el límite externo perfectamente definido cae perpendicularmente sobre el resto de la piel, en tanto que el interno muestra un declive suave. Es característico de todas éstas lesiones el trastorno en ellas de la sensibilidad. Este "adormecimiento" a veces es advertido por el paciente pero siempre se confirma a la exploración física.^{4,40}

En los niños menores de 3 años e incluso en lactantes se pueden observar lesiones únicas localizadas con mayor frecuencia en las mejillas y constituyen la lepra tuberculoide infantil que se considera el exponente máximo de la inmunidad celular, éstas lesiones involucionan espontáneamente (Rodríguez O.).

Se pueden observar también aunque con menos frecuencia lesiones nodulares que siguen un trayecto lineal sobre el nervio afectado con más frecuencia el nervio cubital, radial o medio, con alteración de la sensibilidad, es posible también encontrar

lesiones palmares con engrosamiento de nervios a nivel del antebrazo, y tiende a la curación espontánea y dejan zonas de atrofia con disestesia, útil ésto para diagnóstico retrospectivo. No hay afección de mucosas ni anexos.⁴



Foto No 3 Lesiones típicas de caso con Lepra Tuberculoide.

(cortesía Dra. Obdulia Rodríguez R.)

CASOS INDETERMINADOS

Son los casos de principio de la lepra, que aún no presentan características bien definidas de uno u otro tipo, son difíciles de diagnosticar en ocasiones por escasez de signos y síntomas, en esta etapa es importante el diagnóstico para el tratamiento oportuno que evitará la presencia de secuelas.

Clinicamente se manifiesta solo por la presencia de manchas hipocrómicas, anhidróticas, anestésicas con alopecia mal definida.

Pueden ser únicas o numerosas, se presentan en tronco, mejillas, cara anterior de cuello y nalgas, el tamaño es variable de límites, mal definidos, a veces solo se encuentra una zona anestésico con alteración de la sudoración, lo que da lugar a que no se pegue el polvo en esa área y dé la apariencia de una mancha que desaparece al lavar la región (signo de la mugre de Castañeda). ^{1,3,4,9,11 34,40}

Los cambios en número, extensión, aspecto y color de las manchas indican actividad y evolución de la enfermedad hacia uno de los 2 tipos polares o bien hacia el grupo dimorfo.

Las neuritis son importantes en estos casos y nos referiremos a ellas más adelante.
No hay bacilos en las lesiones ni hay lesiones viscerales.



Foto No. 4 Paciente con Lepra caso Indeterminado.

(cortesía Dra. Obdulia Rodríguez R.)

CASOS DIMORFOS

Casos dimorfos o interpolares, o borderline. Son casos agudos o subagudos que provienen de los casos indeterminados. Son inestables debido a que cambia su sustrato inmunológico, en ocasiones están más cerca del polo lepromatoso y otras veces más cerca del polo tuberculoide, por lo tanto sus características, bacteriológicas e histopatológicas varían según el lugar que ocupen en el espectro en un momento dado, son casos de difícil clasificación, motivo de discusión entre leprólogos, para fines prácticos deben considerarse como lepromatosos ya que casi todos evolucionan hacia ese polo, por lo tanto deben ser tratados y manejados como tales.^{4,40}

Clínicamente se caracterizan por placas infiltradas, nodoedematosas o eritematoescamosas, de forma circular, anular, en la cara pueden tomar la forma de mariposa o bien lesiones nodulares aplanadas o conocidas como lesiones en "pastilla", (Latapí) el borde externo es difuso en declive y en el centro el borde es neto como cortado a pico, tienden a la simetría y cuando son abundantes dejan entre sí zonas de piel aparentemente normal (aspecto de queso Gruyere).^{1,4,40}

En general aparecen bruscamente a partir de zonas anestésicas o manchas hipocrómicas de un caso indeterminado que ha pasado inadvertido, puede haber afección del estado general con duración de varias semanas a meses. A menudo hay edema en la cara y manos, conjuntivitis y congestión nasal, el ataque neural puede ser intenso cuando el caso se carga hacia el polo tuberculoide y hay pérdida de la sensibilidad en casi todos los casos.⁴

Las lesiones involucionan lentamente aún sin tratamiento dejando zonas atróficas.

Cuando el caso está más cerca del polo tuberculoide se constituyen los casos llamados actualmente borderline tuberculoide que corresponde a los antiguamente conocidos como tuberculoide reaccionales.^{4,40}



Foto No. 5 Enfermo de Lepra caso Dimorfo.

(cortesía Dra. Obdulia Rodríguez R.)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico tiene gran trascendencia ya que a partir de este es posible una terapéutica y profilaxis eficaces lo que permite una mayor seguridad y rapidez en la curación del enfermo, objetivo primordial de la lucha contra esta enfermedad. ³

Para hacer el diagnóstico de ésta patología se debe pensar que existe todavía, conocer su gran polimorfismo, que se puede presentar en cualquier persona, no sólo en aquellos de pocos recursos, sino también en quienes cuentan con ellos y en quienes tienen poca o ninguna cultura.

La clínica es fundamental no solo orienta sino que decide tanto el diagnóstico como la clasificación de los casos, la diferencia de otros padecimientos con los que puede confundirse y establece el tratamiento y el manejo del enfermo.

Ante un caso de lepra se deben tomar en cuenta para su diagnóstico de certeza y su clasificación 4 criterios que son los siguientes: Clínico, bacteriológico, inmunológico e histopatológico. ^{3,4,34}

BACILOSCOPIA:

Los bacilos pueden encontrarse en mucosa nasal, linfa cutánea o en lesiones, los frotis de la misma se tiñen con Ziehl Neelsen, se utilizan dos índices: el índice bacteriológico y el índice morfológico.

El bacteriológico representa la cantidad de bacilos enteros o granulosos expresados en cruces que hay en una preparación o campo ^{3,4}, como se muestra en el siguiente esquema.

Índice bacteriológico

+	1-10	Bacilos por 100 campos
++	1-10	Bacilos por 10 campos
+++	1-10	Bacilos en casi todos los campos
4 +	10 - 100	Bacilos en casi todos los campos
5+	100 -1000	Bacilos en casi todos los campos
6+		Incontables

Índice morfológico: indica el porcentaje de bacilos que se tiñen bien y aparecen enteros a diferencia de los granulosos que han perdido su ácido alcohol resistencia, se considera que estos no son viables y que este índice ayuda o dá idea del grado de infectabilidad. ^{3,4}

Tienen baciloscopias positivas los pacientes lepromatosos y los dimorfos cercanos al polo L.

LEPROMINOREACCION:

Es un procedimiento que ayuda en la clasificación de los casos, para esto se utiliza la lepromina que se prepara con tejidos lepromatosos humanos **H** o bien de armadillo **A**, éste antígeno contiene cuando es integral elementos tisulares y bacilos muertos por el calor pero antigénicamente activos, cuando es purificada solo tiene bacilos.^{3,4}

Reacción de Mitsuda.

Es la respuesta a los 21 días de la intradermoreacción. Cuando es positiva se forma un nódulo en el sitio de la aplicación que debe medir por lo menos 0.5 cm. Este puede ulcerarse. Esta prueba mide el grado de inmunidad celular de la persona ante los antígenos de *Mycobacterium leprae*, es positiva en los casos tuberculoideos, negativa en los lepromatosos, en los dimorfos e indeterminados la positividad irá de acuerdo al sitio que ocupe el caso en el espectro inmunológico.

Es útil para la clasificación del caso, para el pronóstico y para conocer la evolución futura del paciente o de los contactos.

Es útil también esta reacción para conocer la respuesta de una persona que ha recibido bacilos ante dicho germen, si es positiva habla de buena inmunidad celular si es negativa indica dos cosas:

- a) No ha recibido bacilos en cantidad suficiente para estimular dicha respuesta inmune o
- b) que no existe tal respuesta inmunocelular ante el bacilo. Tiene valor en la investigación epidemiológica e inmunología.

Reacción de Fernández:

Es la respuesta que se lee a las 24-48 horas y solo demuestra sensibilidad.^{4,40}

HISTOPATOLOGIA

Este estudio tiene gran valor para el diagnóstico de certeza de lepra y la clasificación de un caso. El tejido a examinar puede ser tomado de piel, nervios periféricos y órganos como hígado, riñón o ganglios linfáticos, generalmente se toma de piel y de ésta en áreas con infiltración, nódulos o placas infiltradas o del lóbulo de la oreja.

LEPRA LEPROMATOSA

La imagen histológica de los casos lepromatosos en general es: epidermis normal o atrófica, dermis y parte de hipodermis infiltrada por células de aspecto espumoso que conserva núcleos, con protoplasma vacuolado lleno de bacilos, a la tinción de Fite Faraco son las células de Virchow características de la lepra lepromatosa, éste infiltrado puede formar nódulos o ser difuso, es perivascular, perianexial o perineural.

Los bacilos pueden encontrarse aislados o en globias, dentro o fuera de las células de Virchow, en las paredes de los vasos y en nervios, este infiltrado no se pega a la epidermis sino que deja una banda libre de tejido conjuntivo llamada de Unna en los casos nodulares.

En la forma histoide se encuentran histiocitos alargados que forman remolinos y falta de anexos.

Lepra lepromatosa difusa.

En los casos difusos muestran hiperqueratosis y acantosis en las fases tempranas y los infiltrados son dispersos, la epidermis se atrofia en las etapas finales.

LEPRA TUBERCULOIDE

En los casos tuberculoideos se forma un granuloma tuberculoide con células epitelioides, células gigantes tipo langhans y muchos linfocitos, este granuloma se sitúa en dermis y se pega a la epidermis sin banda de Unna y alrededor de vasos y anexos, puede haber destrucción de nerviecillos o engrosamiento de estos y no hay alteración epidérmica.⁴

CASOS INDETERMINADOS

Dá una imagen inespecífica casi de piel normal con infiltrado de linfocitos e histiocitos alrededor de anexos y vasos, es excepcional encontrar bacilos y los nerviecillos pueden estar engrosados.

CASOS DIMORFOS

Es posible encontrar una imagen lepromatosa o tuberculoide o mezcla de las mismas predominando una u otra según el sitio del espectro donde se encuentre el caso; para clasificarlos es necesario tomar en cuenta los datos clínicos e inmunológicos.⁴⁰

PRUEBAS INMUNOHISTOQUIMICAS:

Facilitan la detección de inflamación y de bacilos en nervios. La afección endoneural puede confirmarse con anticuerpos contra proteína S-100.

MICROSCOPIA ELECTRONICA:

Se puede utilizar en casos con neuropatía importante, se toma biopsia de nervios y se encuentra desmielinización en casos de lepra lepromatosa, se encuentra también degeneración axónica de fibras desmielinizadas y amielínicas con abundantes bacilos en macrófagos y células de Schwann, neoformación de vasos endoneurales con células endoteliales inmaduras, en casos tuberculoides el daño es más intenso con fibrosis intersticial notoria y ausencia de bacilos en casos dimorfos.

Los métodos nuevos con que se cuenta para facilitar el diagnóstico temprano son complicados y de difícil aplicación.⁴⁰

PRUEBA DE LA HISTAMINA:

Se utiliza para confirmar o para conocer el trastorno de la sensibilidad, la respuesta a esta prueba es incompleta ya que falta el eritema reflejo por estar suprimido el eritema secundario o reflejo por estar suprimido el reflejo axónico.^{3,11}

PRUEBAS SEROLOGICAS:

Se utilizan transformación de linfocitos, pruebas de absorción de anticuerpos fluorescentes para lepra (ILA-ABS) antígeno específico de *Mycobacterium leprae*. Ac. contra análogos sintéticos de glicolípido fenólico de *M. leprae* (PGL I).

MANIFESTACIONES AGUDAS DE LA LEPRO

La evolución crónica de la lepra que no causa sintomatología general puede interrumpirse por la presencia de estados agudos o subagudos, todos los casos de lepra pueden dar este tipo de manifestaciones menos los indeterminados.

Estos estados reaccionales se clasifican en tipo I y tipo II.^{3,4,9}

TIPO I:

Se presenta este tipo de reacción en pacientes interpolares y subpolares, nunca en casos de lepra lepromatosa difusa ni lepra tuberculoide fija.

Interviene la inmunidad celular que se mejora: reacción de reversa, o se deteriora: reacción de degradación.⁴

Reacción de Reversa

Se observa en casos BL que se deslizan en el espectro inmunológico hacia el polo tuberculoide sin llegar a ser completamente polares. Se puede presentar en enfermos en tratamiento sulfónico o con poliquimioterapia, también cuando reciben aplicación de BCG u otras vacunas y en ocasiones en forma espontánea.

Clínicamente se manifiesta por placas eritematosas, infiltradas, nodoedematosas, bien limitadas, de forma circular o anular disestésicas; con gran ataque neural, más evidentes en cara y tronco; cursa con fiebre, astenia y mialgias.

Baciloscópicamente positiva, con bacilos aislados y granulosos, con Mitsuda negativa, histológicamente muestra células vacuoladas con infiltrado de linfocitos, escasas células. epitelioides y pocos bacilos.

Estos casos son los anteriormente conocidos como Tuberculoide Reaccionales (Souza-Lima) y se explican como una recuperación parcial de la inmunidad celular hacia el bacilo que ocasiona un estado de gran hipersensibilidad que produce daño en la piel y principalmente en nervios y que da lugar a grandes secuelas.^{4,40,54,55}

Reacción de Degradación

Se presenta en casos tuberculoides subpolares y BT. Está relacionado con tratamiento insuficiente e interrumpido, en éstos casos hay un deterioro de la inmunidad celular y se manifiesta clínicamente por la presencia de nuevas lesiones con características de lepromatosa.

Muestran reacción de Mitsuda negativa y baciloscópicamente presencia de bacilos íntegros; histológicamente con estructura lepromatosa con escasos bacilos.

TIPO II:

Es la más frecuente, se manifiesta por síntomas generales, viscerales, neurales y cutáneos, se observa aproximadamente en el 60% de enfermos, algunos la presentan una sola vez, otros en forma constante o subintrante.

Se caracteriza por fiebre alta, cefalea, anorexia, artralgias, pérdida de peso, astenia y adinamia. Se desencadena por medicamentos: poliquimioterapia y halógenos; infecciones y estados fisiológicos.

En este tipo de reacción hay anticuerpos contra antígenos de bacilos degenerados y complejos inmunes que atraen polimorfonucleares que producen alteraciones vasculares y liberan hidrolasas.

Puede observarse en ella cualquiera de estos tres síndromes dermatológicos: Eritema nudoso, Eritema polimorfo o Eritema necrosante.

Eritema Nudoso

Es el más frecuente, está constituido por nudosidades profundas y dolorosas diseminadas a tronco, extremidades y cara, que evolucionan por brotes durante varios días o semanas, dejan descamación e hipodermatitis. En países endémicos de lepra la presencia de eritema nudoso muy diseminado y que sube a brazos y cara debe descartarse siempre el diagnóstico de lepra sobre todo si se repite varias veces. ^{4,9,40}

Eritema Polimorfo

Se caracteriza por manchas eritematosas y pápulas a veces con ampolla central conocidas como lesiones en diana, se presentan en tronco y extremidades, evolucionan en una a dos semanas y desaparecen sin dejar huella. ^{4,9}

Eritema necrosante

O fenómeno de Lucio, descrito magistralmente por Rafael Lucio en 1852 y llamado así por Latapí en 1937, es casi exclusivo de la lepra lepromatosa difusa aunque puede verse en casos nodulares avanzados, se debe a una vascularitis leucocitoclástica con necrosis de pequeños vasos en la dermis. Se manifiesta al principio como manchas eritematosas, ardorosas, mal definidas que van tomando colores mas intensos hasta llegar al café oscuro; de formas caprichosas, abigarradas, que recuerdan figuras zoomórficas o geométricas; si la evolución es seca dan lugar a cicatrices superficiales y si la evolución es húmeda se forman ulceraciones de bordes netos con centro hipocrómicos y límites hiperpigmentados.

Se inician en pies y piernas, posteriormente a miembros superiores y excepcionalmente se observa en tronco y cara y pueden presentarse a nivel de tubo digestivo y ocasionar diarreas intensas que llegaban a causar la muerte antes del tratamiento sulfónico, tienen duración de 3 a 4 semanas.^{3,4,9,11}

Los casos difusos cuando están en tratamiento si tienen reacción dejan de presentar eritema necrosante y es sustituido por eritema nudoso.

La reacción leprosa cursa con exacerbación de las neuritis y dá lugar a trastornos tróficos, puede haber adenomegalias, hepato y esplenomegalias, orquiepididimitis e iridociclitis. Puede ocasionar insuficiencia renal crónica y amiloidosis secundaria.⁴

En los exámenes de laboratorio se encuentran anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y aumento de la sedimentación globular, falso VDRL positivo. Aumento de la IgG, disminución del complemento, baciloscopías y leprominoreacción negativas y en la histopatología, daño vascular que afecta vasos de diferente calibre y a diferente niveles de la piel.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN LEPROSIS

Todos los casos de lepra pueden tener alteración neural y se discute si la afectación del nervio es antes que la piel o es posterior, y también si la invasión al nervio es ascendente a partir de las terminaciones nerviosas en la piel o descendente recibiendo los bacilos por vía linfática. ^{4,63,64}

La neuritis es intersticial y perineural, las fibras nerviosas se afectan por compresión y varían el tipo y la intensidad de la neuritis según la clasificación del caso; en los casos tuberculoides y en los dimorfos e indeterminados cercanos al polo T se forman granulomas en el interior y alrededor de los fascículos nerviosos con caseificación lo cual produce destrucción del nervio; este tipo de neuritis suele ser irreversible y en estos casos existen las peores secuelas postneuríticas.

En cambio en la lepra lepromatosa se presenta a menudo una neuritis más moderada ya que se forman granulomas histiocitarios con bacilos alrededor del nervio y en su interior comprimiendo las fibras y la destrucción es más tardía, en estos casos el tratamiento puede hacer recuperar en parte la alteración neural.

La afección neural puede dar las siguientes manifestaciones clínicas:

1.- Engrosamiento de los troncos nerviosos: los afectados con mayor frecuencia son: cubital, mediano, radial, ciático poplíteo externo y ciático poplíteo interno además el nervio facial y auricular.

Al examen físico se palpa el nervio engrosado, duro, doloroso y en la lepra tuberculoides arrosariado. ^{4,40,63,64}

2.- Disestesias: se manifiesta como alteración de la sensibilidad al dolor, calor y rara vez al tacto, el trastorno puede darse a nivel de las lesiones cutáneas, en piel aparentemente sana o en el área inervada por el nervio afectado.

3.- Motilidad: se produce parálisis de los músculos con flexión de segmentos y extensión de otros ocasionando deformidad gradual de la región.

4.- Troficidad: Son posteriores y secundarios a trastornos de la sensibilidad y motilidad, se presentan a nivel de piel, huesos y articulaciones, con menos frecuencia los músculos. En cara el nervio facial ocasiona parálisis facial de tipo periférico, lagofthalmos, con exposición de la esclerótica e incapacidad para proteger la córnea, conocido éste como signo de Benito Hernando, puede observarse asimetría facial y cuando se afectan todas las ramas del nervio facial no se produce ésta, se afectan todos los músculos dando la facies Antonina.^{3,4,63}

Extremidades superiores: los nervios que se afectan en orden de importancia y frecuencia son: cubital, mediano y radial. Las alteraciones derivadas del ataque a estos nervios se manifiestan sobre todo en las manos.

Se producen trastornos de la sensibilidad que originan quemaduras y traumatismos, posteriormente desequilibrio muscular y atrofia de los músculos interóseos y lumbricales y de las eminencias tenar e hipotenar que dará lugar a la mano de simio.

^{3,4,40,63}

Puede producirse también flexión de los dedos meñique y anular y ocasionar la "mano de predicador", si el proceso avanza hacia los nervios mediano y radial se altera la función de oponencia del pulgar y hay flexión de las primeras y terceras falanges y se producen dedos en "bayoneta" y la "mano en garra".

Puede afectarse una mano o las dos por igual o en diferente intensidad.^{3,4,63}

En la lepra lepromatosa difusa los nervios se afectan al mismo tiempo y con la misma intensidad por lo que suele no haber estos desequilibrios musculares y se presenta lo que se llama "manos de trapo o polichinela", es decir atróficas, sin fuerza, por amiotrofia de los lumbricales e interóseos.^{4,11,63}

Miembros inferiores: el nervio ciático poplíteo externo es el más afectado tanto en su

rama tibial anterior como la músculo cutánea; los trastornos de la sensibilidad se manifiestan en las regiones inervadas por éste nervio. La parálisis de los músculos produce el pie caído, el enfermo apoya la punta del pie para evitar que se arrastre y levanta mucho la rodilla dando la llamada "marcha equina".

El pie cambia de posición: equino varo u equino valgo y los puntos de apoyo se modifican también, se producen callosidades debido al roce y trauma continuos y debido a la anestesia en esas áreas el paciente continúa apoyando el pie terminando por producirse una ulceración generalmente profunda y difícil de cicatrizar y formándose lo que se conoce como "mal perforante plantar", éste se presenta aprox. en el 15-25% de los casos de lepra y su localización más frecuente es en la cabeza del primer metatarsiano, talón y punta de los dedos.⁴

En lepra la alteración de los reflejos osteotendinosos es excepcional y se observa sólo en casos con grandes mutilaciones.⁴

Lesiones osteoarticulares: son causa de las mutilaciones y pueden ser:

- a.- Específicas: cuando se producen por la presencia del bacilo en el hueso o articulación y que dan lugar a granulomas lepromatosos.
- b.- Inespecíficas: que son las más frecuentes y se deben a trastornos neurovasculares que provocan osteolisis de las falanges, lesión progresiva y no resolutive que ocasiona acortamiento de los dedos principalmente de las manos.
- c.- Infecciosa: Debido a gérmenes asociados procedentes de ulceraciones en piernas o mal perforante plantar.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debido al gran polimorfismo de esta enfermedad el diagnóstico diferencial debe hacerse con múltiples enfermedades.

Lepra casos indeterminados:

Las manchas hipocrómicas de estas deben diferenciarse de: pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, dermatitis solar hipocromiante y con manchas hipocrómicas residuales, la base para su diferenciación como en muchas otros padecimientos será la alteración de la sensibilidad presente en los casos de lepra.

Lepra lepromatosa nodular:

Debe diferenciarse de otros procesos granulomatosos crónicos como: la leishmaniasis anérgica difusa que también presenta nódulos y en casos crónicos alteración de nervios periféricos. La presencia de leishmania en frotis de cortes histológicos y sobre todo la ausencia de bacilos establece el diagnóstico de leishmaniasis. Con linfomas, sin embargo en ellas existe el prurito persistente que no se presenta en lepra, la ausencia de báculos y el cuadro histopatológico descartan el diagnóstico; Con enfermedad de Von Recklinhausen por la presencia de neurofibromas que desaparecen a la presión "nódulos fantasma"; con otras lesiones tumorales como fibrohistiocitomas y también con xantomas nodulares, tuberosos y eruptivos, en todos estos falta la alteración de la sensibilidad y bacilos en la baciloscopia y en el examen histopatológico.^{4,63}

Lepra lepromatosa difusa:

Con mixedema por el aspecto de la piel, con alopecia areata por la ausencia de cejas y pestañas, con nefropatías crónicas el edema crónico manifestado en la piel (signo del godette positivo) los exámenes de laboratorio y el estudio integral del enfermo aclararán el diagnóstico.

Lepra tuberculoide:

Con dermatofitosis, lupus eritematoso cutáneo, esporotricosis, psoriasis y granuloma anular.

Lepra casos dimorfos:

Con granuloma anular, pitiriasis rosada, eritema anular centrífugo y linfoma cutáneo.

Reacción leprosa:

Puede dar lugar a confusión con: salmonelosis y paludismo por el ataque al estado general y exantema a veces presente en estas enfermedades, con lupus eritematoso sistémico, vasculitis y otras enfermedades febriles ^{4,40,63}

Con las alteraciones neurológicas: cuando los trastornos neurológicos son las manifestaciones predominantes en lepra, poco frecuente ⁶³ es necesario hacer el diagnóstico diferencial con Siringomielia: es una enfermedad congénita de la médula espinal y el tallo cerebral y es una de las enfermedades que más se confunde con lepra, sobre todo cuando predominan las alteraciones sensitivas y troficas, no existen las hipertrofias características de la lepra y está abolida la sensibilidad al dolor y temperatura, este hecho es el que las hace semejantes, el diagnóstico se establece en base al estudio integral de caso con los criterios necesarios para hacer el diagnóstico de lepra ^{3,63}.

Neuritis hanseniana: con neuritis diabética principalmente. ⁴⁰.

TRATAMIENTO

El manejo y tratamiento de la lepra es uno de los objetivos principales para la curación y erradicación de la misma.

En su historia, la lepra ha atravesado por tres etapas: la primera, de segregación en la que el enfermo era excluido de la comunidad, la segunda: la de internamiento: es la etapa de los leprosarios y la sulfona, la tercera: de poliquimioterapia: en la que se permite revertir el concepto de aislamiento físico por el de tratamiento químico, conservando al enfermo dentro de su entorno familiar.⁶⁵

El tratamiento debe ser ambulatorio; tiene por objeto: la curación, romper la cadena de transmisión y prevenir la resistencia y las deformidades, no deberá aislarse al enfermo, y en caso de estados reaccionales o necesidad de intervenciones quirúrgicas estos se deberán atender en cualquier institución de salud.⁴⁰

En cuanto al tratamiento mismo lo podemos dividir en tres etapas y son las siguientes: etapa presulfónica , etapa sulfónica y etapa de poliquimioterapia.

ETAPA PRESULFONICA

Considerada desde que se menciona la lepra en la historia de la humanidad hasta 1941, fecha memorable en que se usaron las sulfonas por primera vez .⁴⁷

En esta etapa el mayor problema que se enfrentó referente a la terapéutica antileprosa lo constituyó el desconocimiento de la enfermedad como se tiene en la actualidad, es decir: dos tipos polares, diametralmente opuestos: lepromatoso y tuberculoide; el primero de evolución progresiva e incurable en forma espontánea y el segundo autolimitado y espontáneamente curable.

Por estos hechos no conocidos se abrigaron esperanzas en algunas sustancias por mucho tiempo como específicas contra la enfermedad; sin duda esta aparente eficacia fué obtenida en los casos tuberculoides.

Durante esa época se ensayó gran cantidad de fármacos con la finalidad de encontrar alguno que curara la enfermedad, la mayoría sin base científica pero con el mismo propósito.

A continuación se mencionarán algunas de las que tuvieron mayor aceptación entre los diferentes leprólogos. ⁴⁷

Aceite de chaulmoogra: producto obtenido de semillas de frutos de árboles de la familia flacurtiáceas, fué durante siglos el tratamiento de los enfermos de lepra, se usó por vía oral, parenteral y tópica; se abandonó su uso al comprobarse su ineficacia. ^{9,44,47}

Yoduros: empleados por primera por Danielssen basado en una destrucción hipotética de células leprosas y liberación de bacilos y toxinas. Ensayados por Muir y Wade que señalaron el desencadenamiento de estados reaccionales y con efectos terapéuticos nulos; como se sabe en la actualidad, son perjudiciales en enfermos de lepra por la aparición de reacción leprosa. ⁴⁷

Colorantes: como el azul de metileno utilizado por vía intravenosa, no demostró ser eficaz en el tratamiento de la lepra pero producía intensa coloración azul en la piel y en ocasiones, síncope y agravamiento de la enfermedad. ⁴⁸

Otros tratamientos: fueron como el uso del ácido pirogálico, nieve carbónica y electrofulguración. Se usaron también sin ningún efecto sobre la enfermedad: arsénico, vitamina D, mercuriales, sales de oro, bismuto, hierro, neosalvarsán, estricnina, aceite de hígado de bacalao, cantáridas, quinina, veratrina, hidroterapias, sangrías, baños de azufre, de mar, sal, ejercicios y buena alimentación. ⁹

Seroterapia y hemoterapia: utilizadas por varios leprólogos por considerarlos como benéficos en las alteraciones neurales y por mejorar el estado general de los enfermos; Navas con su experiencia en 70 enfermos en Colombia no logró curación alguna. Por sus efectos indeseables se abandonó su uso.⁴⁹

Las transfusiones también se emplearon por considerar que la capacidad inmunológica de un paciente lepromatoso puede incrementarse por hemotransfusión de sangre completa de donadores Mitsuda positivo por el paso de linfocitos competentes inmunológicamente.⁹

Plualvarina: usada en la década de los 20's cuya fórmula se mantuvo en secreto, posteriormente se supo que contenía acetato de talio. Torroella encontró atrofia papilar y, atrofia retrobulbar del nervio óptico causadas por la intoxicación crónica con esta sustancia en varios enfermos, otros efectos colaterales fueron: trastornos gastrointestinales severos, psicosis y alopecia universal; no se observó ningún efecto terapéutico y muchos pacientes quedaron con pérdida completa de la visión⁵⁰.

Margarita de Jalisco: arbusto del que se extraía un líquido de sus hojas, se administraba por vía oral y parenteral, no se documentó sustancia activa alguna por lo que se retiró su uso.⁵¹

Muchos leprólogos abandonaron el uso de las sustancias anteriormente mencionadas dada su ineficacia y efecto nocivo de algunas, estando concientes de que no contaban con algún medicamento efectivo, sin embargo el manejo de estos enfermos lo hicieron a base psicoterapia, tratamiento de las enfermedades asociadas, estas medidas aportaron beneficios a los pacientes.⁴⁴

ETAPA SULFONICA

El año de 1941 marca el inicio de la etapa sulfónica y de curación de la lepra.

SULFONAS:

Son un grupo de drogas que tienen en común el radical diamino difenil sulfona que es el principio activo y fué sintetizada por Fromm y Whittmann en 1908.¹⁰

En 1937 Tuller resintetizó la D.D.S. y más tarde en ese mismo año Tillitson la modificó y solubilizó para convertirla en la sal sódica de la p.p. D.D.S. N,N Sulfonato de didextrosa mejor conocida como promín.

Promín: Fué utilizado por Rist, Block y Hamon para controlar el desarrollo de M. tuberculosis en cobayos; basados en estos estudios Cowdry y Ruangsire emplearon el promín en la lepra murina.

En marzo de 1941 Faget y colaboradores inician el tratamiento de la lepra humana en Carville, La. con promín por vía oral en 10 pacientes a dosis de 0.5 a 1.gr. por lapsos cortos provocando reacciones severas principalmente hemólisis cambiando esta vía por la endovenosa.

En México el promín se usó por primera vez el 16 de diciembre de 1946 por Latapi en enfermos de lepra del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".

4,9,10,11,35,65,68

La investigación del promín condujo a la síntesis de nuevos derivados como la diasona, sulfetrone, promacetina y promizol por vía oral, todos estos derivados de la 4'4' D.D.S. (sulfona madre)¹⁰

Diamino difenil sulfona: Desde 1948 se le considera la droga de elección para el tratamiento de la lepra(10). Es un polvo blanco y cristalino, con un punto de fusión de 175 °C, muy estable, poco soluble en agua, soluble en ácido clorhídrico y benceno, insoluble en soluciones alcalinas.^{47,63} Se presenta en tabletas de 25, 50 y 100 mg. El mecanismo de acción de las sulfonas en general y de la D.D.S. en particular es discutido; se piensa que como las sulfonamidas, son antagonistas competitivas del ácido para amino benzoico, previenen la utilización de éste por las bacterias, necesario para la síntesis del ácido fólico; se ha demostrado también que tiene una acción antiinflamatoria, inhibe la actividad lisosomal e interfiere con la mieloperoxidasa H2O2, que media el sistema citotóxico de los polimorfonucleares, así confiere protección de daño tisular autooxidativo.^{33,65}

Su absorción es a través del tracto gastrointestinal, lenta y casi completamente, las concentraciones plasmáticas se alcanzan en unas tres horas y su vida media es de 10 a 50 horas; se distribuye en el agua y se reparte en todos los tejidos, tiende a permanecer más en la piel, músculo, hígado y riñón y hay reabsorción intestinal hacia la bilis; se acetila en el hígado y éste fenómeno está genéticamente determinado, no es dosis dependiente; el 70 a 80% de la droga se excreta por la orina.⁶⁸

Es un medicamento muy noble, sencillo de administrar por vía oral, a dosis terapéuticas prácticamente no dá lugar a fenómenos colaterales importantes y su costo es mínimo en comparación con otros fármacos; la dosis recomendada es de 1 a 2 mg. por Kg. de peso por día; 50 a 100 mg. diarios son suficientes para obtener una respuesta terapéutica satisfactoria. Su efecto es bacteriostático.³³

Como inconvenientes se ha señalado su acción lenta que puede desencadenar reacción leprosa y que a veces el paciente puede desarrollar resistencia y ésta puede ser de 2 tipos: primaria y secundaria.

La primaria es muy rara y es la que se presenta en individuos no tratados e infectados con bacilos resistentes y los que desde el inicio no responden al tratamiento.^{33,94}

La secundaria es la que se observa en el curso del tratamiento, son enfermos que dejan de responder a este, e incluso presentan nuevas lesiones, este tipo de resistencia aparece cuando el enfermo ha tomado la D.D.S. en forma irregular y en dosis insuficientes. Para evitar que esto suceda se recomienda que desde el principio se administre la D.D.S. en la dosis correspondiente, que no se suspenda y que se asocie a otra droga antileprosa.

Entre los efectos colaterales la anemia es la más frecuente, es ferropénica, transitoria y no suele ser severa³³. Los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa(G6FD) desarrollan más fácilmente anemia hemolítica, a dosis bajas.

Por otra parte hay evidencia de factores genéticos y raciales en la producción de la hemólisis por D D.S., es más frecuente en poblaciones asiáticas y africanas y rara vez en las poblaciones latinoamericanas. En México es excepcional detectar la deficiencia de G6FD⁶⁸ y puede deberse también a defectos de fabricación.

Otros efectos colaterales que prácticamente no ocurren cuando se administra el medicamento a dosis terapéutica son: metahemoglobinemia, agranulocitosis, hepatitis tóxica, exantema cutáneo, psicosis y neuritis.^{33,65,68}

Acedapsona: Es la 4,4 Diacetil diamino difenil sulfona, es un derivado bisustituído de la D.D.S.(47); es un producto inyectable de acción prolongada que se administra a dosis de 225 mg cada 60 6 75 días en forma I.M. profunda con buena respuesta de las manifestaciones cutáneas y neurológicas; su inconveniente son los bajos niveles que se alcanzan de D.D.S. en sangre (Jacobson) lo que favorece la sulfonoresistencia en casos multibacilares y se recomienda usar con otros medicamentos antileprosos incluso con D.D.S.³³

Sulfonamidas de acción prolongada: Se utilizan desde 1958; la Sulfametoxipiridazina principalmente en casos tuberculoides y dimorfos con alteraciones neuríticas graves, la dosis aconsejada es de 250 a 300 mg. por día, vía oral; se observa mejoría clínica más rápida que con la D.D.S., las modificaciones bacteriológicas son más lentas y es frecuente que el enfermo desarrolle resistencia al medicamento en poco tiempo, además su costo es mayor, aproximadamente 5 veces más que la DDS

33

Pueden producir dermatosis medicamentosas tipo Síndrome Stevens Jhonson.⁴

RIFAMPICINA

La rifampicina la aisló Sensi en 1957 del *Streptomyces mediterranei* los primeros resultados en lepra fueron comunicados en el VIII Congreso Internacional de Leprología en 1963 por Opromolla⁷² al obtener buenos resultados en el tratamiento de 11 enfermos lepromatosos con rifamicina SV a dosis de 500 mg. cada 12 horas durante 120 días, otros estudios comprobaron la efectividad clínica.⁴⁷

Pertenece al grupo de las rifamicinas, el principio químicamente activo es la 3-4 (metil 1-piperacínil-iminometil) rifamicina SV tiene color rojo ladrillo, soluble en agua y disolventes orgánicos, su pH es ácido y es estable a la temperatura ambiente. Es un ión bipolar con peso molecular de 822, su presentación comercial es en cápsulas de 150 y 300 mgs.

Es el fármaco de mayor poder bactericida de la poliquimioterapia.

Mecanismo de acción: Inhibe la polimerasa del ARN mensajero, y la información genéticamente del ADN no pasa al citoplasma de la bacteria por lo que el metabolismo proteico se detiene y la célula muere.

Metabolismo: Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal se metaboliza en el hígado por desacetilación y se elimina por la bilis en un 70% y por la orina en un 20%, la máxima concentración se alcanza entre 2 a 4 horas. Se difunde por todo el organismo, penetra en las células fagocíticas y traspasa la barrera placentaria y hematoencefálica, en bilis alcanza concentraciones 100 veces mayores a las del plasma, parte del fármaco se elimina por orina, sudor, saliva y lágrimas. ^{47,65,70}

Dosis: 10 a 20 mg.kg/peso/día En lepra desde que se demostró que la administración mensual es tan bactericida como la dosis diaria se incluyó en el esquema de esa manera. ⁶⁵

Efectos colaterales: Produce una coloración naranja en orina, en heces, sudor y lágrimas; pueden presentarse náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, fatiga, somnolencia, fatiga, cefalea, mareo, ataxia, hemoptisis, dolor y debilidad en extremidades ocasionalmente erupción en piel, trombocitopenia, eosinofilia, hemólisis, insuficiencia renal aguda y crónica, hepatopatía e ictericia, proteinuria, y hematuria. ⁷⁰

Efectos terapéuticos: Clínicamente, con 600 mg. diarios, su acción es rápida sobre las lesiones cutáneas y mucosas. La mejoría clínica en los 6 primeros meses es más rápida que con D.D.S. o clofazimina ^{70,73}. Sin embargo, se han notificado casos en los cuáles la respuesta clínica a la rifampicina ha sido muy pobre o nula después de 6 meses de tratamiento. ^{47,73,74}

Varios autores consideran que el número de episodios reaccionales durante el tratamiento con rifampicina no es mayor que con otros medicamentos, aunque se ha observado que la primera reacción que se presenta es de mayor intensidad, en comparación a las que había tenido el enfermo antes de recibirla, pero las subsecuentes son de menor grado. ⁴⁷

Algunos leprólogos consideran que la rápida muerte intracelular de los bacilos, disminuye la incidencia del depósito de complejos inmunes causantes de la reacción leprosa, de esta manera se explica la frecuencia más baja de ésta y su menor intensidad.^{47,75,76}

Sin embargo otros opinan que tratándose de un fármaco bactericida de acción rápida, que inhibe el metabolismo bacteriano al romperse la membrana celular, hay liberación de antígenos y con la alta tasa de anticuerpos circulantes da lugar a episodios reaccionales frecuentes, por los depósitos de complejos inmunes.^{47,77}

La pérdida de viabilidad del bacilo es la primera respuesta medible a la terapia con rifampicina. Posteriormente hay un retardo en el cambio de la morfología, que se hace manifiesto después del primer mes, ya sea si se administra en forma continua o intermitente; la disminución del índice bacteriano es más lenta pero constante durante los primeros seis meses, después de 4 años la variación de este no es más rápida que en los pacientes tratados con D.D.S. o clofazimina.^{47,78}

Interacción con otros medicamentos : Aumenta la eliminación de la D.D.S. cuando son usadas en terapia combinada^{47,79,80}. Tiene la capacidad de reducir los efectos farmacológicos de los corticoesteroides cuando son administrados juntos⁸¹ También induce la producción de enzimas microsomales implicada en el metabolismo de los anticonceptivos orales, disminuyendo su efectividad o haciéndolos inefectivos.^{47,82}

CLOFAZIMINA

Su nombre químico es 3-(p-cloro-anilina)-10(p-cloro-fenil)-2,10-2 (isopropilimino)-fenazina.

Es un colorante iminofenazínico derivado de la anilina aposafranina³³. Fue sintetizada por Vincent Barry y Cols. en 1954, en 1962 Chang obtuvo buenos resultados en lepra murina y en 1962 Browne y Hogerzeil la usaron en pacientes con lepra.⁴⁷

En 1965 Browne hace la observación de la pigmentación en los tejidos, señala el efecto antiinflamatorio del fármaco y su efecto supresivo sobre el desarrollo de exacerbaciones agudas de la lepra lepromatosa.⁸³

Mecanismo de Acción: Interfiere con la síntesis del ADN bacteriano al intercalarse con las bases de guanina de *Mycobacterium leprae*. Tiene efectos antibacterianos sobre gérmenes gram positivos al aumentar la actividad de la fosfolipasa A2 bacteriana y libera enzimas hidrolíticas. Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores se deben probablemente a la estimulación de la síntesis de prostaglandinas E2 en los glóbulos blancos, polimorfonucleares y macrófagos; su acción antibacteriana es similar a la D.D.S.. Estimula el consumo de oxígeno y la generación de radicales libres por los neutrófilos; modifica la función de las células linfoides al inhibir la estimulación inducida con mitógenos. Tiene efectos antiinflamatorios en dosis de 200 a 300 mg. por día, en esta dosis se recomienda no se prolongue más de 3 meses⁶⁵.

A dosis convencionales no tiene efectos tóxicos.

Metabolismo: Su absorción varía de un paciente a otro y está relacionada con el tamaño de los cristales del medicamento, si son gruesos, esta es aproximadamente del 20%, pasa lentamente a la sangre y de allí, rápidamente a los órganos, donde es captada principalmente por las células del sistema reticulo endotelial; es altamente lipofílica, se acumula inicialmente en el tejido adiposo, después en ganglios linfáticos mesentéricos e intestinales, bazo, hígado, riñones, mesenterio, vesícula biliar, músculo, huesos y piel en donde se deposita en forma de cristales. Atraviesa la barrera placentaria.^{47,84}

Los niveles plasmáticos varían de acuerdo a los esquemas de dosificación, a dosis de 100 mg. tres veces por semana dá una concentración media de 0.5 microgramos por c.c.; la vida media de eliminación es de alrededor de 70 días. Tiende a depositarse en forma de cristales en diferentes órganos y tejidos por varios meses, una vez suspendida su administración, se empiezan a disolver lentamente que se detectan por mucho tiempo en la orina a la que dá una coloración rojiza.

Se excreta por la orina el 0.1 de la dosis, el 35% por heces, y una pequeña cantidad se elimina por la secreción sebácea, sudoral y lacrimal, en la leche materna alcanza concentraciones mayores que en el plasma, le dá también una coloración naranjada.^{47,84,85}

Efectos terapéuticos: La mejoría clínica se observa entre el primer y tercer mes de tratamiento, y más ostensible después del sexto mes, La infiltración difusa de la piel, nódulos y placas infiltradas involucionan, dejando en su lugar, pigmentación, descamación y atrofia de las zonas infiltradas; en las caras extensoras de miembros inferiores y superiores puede dar un patrón ictiosiforme.⁴⁷

Las lesiones mucosas cicatrizan y en 4 a 8 semanas aprox. puede controlarse la reacción leprosa y los estados reaccionases tipo I; éstos últimos requieren mayor tiempo para que desaparezcan las molestias neuríticas, hasta 6 meses. Ocasionalmente reaparece parte del vello, cejas y pestañas, sudoración y recuperación de la sensibilidad sobre todo cuando el daño aún no ha alcanzado grandes magnitudes.^{47,86}

Esta mejoría proporcionada por la clofazimina, restablece en parte, el estado anímico de los enfermos, observándose en ellos, mejor apetito, ganancia de peso y recuperación de su capacidad de trabajo; sin embargo la pigmentación muy acentuada en algunos enfermos los predispone contra el medicamento, por su efecto antiestético.

Efectos Colaterales: el más frecuente y que se presenta en forma más temprana es la pigmentación rojiza de la piel, se observa aprox. 10 días después de iniciado el tratamiento, más acentuada en las lesiones, áreas expuestas a la radiación solar, partes salientes de la cara, palmas y plantas; con el tiempo se hacen más oscuras⁸⁷ su intensidad varía en cada paciente, se puede presentar también en mucosas, esputo, secreción nasal, leche materna, heces y orina, conjuntiva y córnea.

Se presentan ocasionalmente síntomas gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y anorexia, al suspender el medicamento remiten éstos síntomas.

POLIQUIMIOTERAPIA

Las sulfonas fueron las primeras drogas antileprosas empleadas con resultados efectivos; sin embargo con la monoterapia sulfónica la mejoría era lenta, el tiempo de tratamiento muy prolongado, con la consecuente suspensión del fármaco por parte del enfermo⁶⁵, lo que favorece la resistencia, esta frecuencia es del 1 a 5% aproximadamente.

La aparición de otros medicamentos antileprosos como la rifampicina y clofazimina trajeron grandes perspectivas a la solución del problema de la sulfono resistencia, pero no en forma de monoterapia, porque también se ha comunicado la presencia de bacilos viables después del uso de la rifampicina durante 5 años y la clofazimina durante 6 años, por lo que se hizo necesario combinar dichos medicamentos.⁵

En 1981 la Organización Mundial de la Salud instituye el uso de un esquema terapéutico a base de poliquimioterapia llamado esquema Combi, recomendó para fines prácticos de tratamiento y para el uso de dicho esquema clasificar a los pacientes en Multibacilares y Paucibacilares.^{33,66,67}

- Multibacilares: incluye a los casos lepromatosos y dimorfos.
- Paucibacilares: casos tuberculoides e indeterminados.

El esquema multibacilar consta de tres drogas y son: DDS, Rifampicina y Clofazimina que de acuerdo con el esquema establecido por la O.M.S. se administran de la siguiente manera:

DDS	100 mg	
Rifampicina	600 mg	Una vez al mes supervisado
Clofazimina	300 mg	

Y DDS 100 mg diarios y Clofazimina 50 mg diarios autoadministrados.

En el esquema paucibacilar se utiliza solo DDS y rifampicina

DDS	100 mg	
		Una vez al mes supervisado
Rifampicina	600 mg	

y DDS 100 mg diarios autoadministrado.

Tiempo de duración: la O.M.S. recomienda que estos esquemas para los casos MB el esquema se debe llevar al cabo en forma ininterrumpida por un tiempo de 24 meses consecutivos, y en caso de que esté se interrumpiera tendría que completarse los 24 meses de tratamiento pero que no fuera un lapso mayor de 36 meses.

Para los casos PB el tiempo de tratamiento se recomienda sea de 6 meses continuos y en caso de interrumpirse, tomarlo por un período no mayor a 9 meses.

Sin embargo como se mencionó al principio de este trabajo, en la práctica y como veremos más adelante los esquemas de tratamiento no pueden ser estrictos sino que cada caso se debe manejar y tratar en forma individual. ^{4,5}

La duración óptima del tratamiento todavía no ha sido determinada.⁸⁹

El uso de estos esquemas lo han realizado prácticamente todos los países en donde se encuentra distribuida la enfermedad, se consideran seguros, eficaces, con buena tolerancia por la mayor parte de los pacientes.

Entre sus inconvenientes se encuentran: no disponibles en forma libre lo que limita a veces su uso, el relativo largo tiempo de administración para casos MB ocasionan estados reaccionales con mayor frecuencia en los primeros meses de inicio del esquema.

Se han comunicado recaídas después de la terminación del tratamiento en el 1% de los casos.^{97,98}

En cuanto a su efectos colaterales con la terapia en forma combinada se han asociado a muy pocos efectos severos.

OTROS FARMACOS UTILES:

Desde hace varios años se ha realizado la investigación de otros medicamentos que tengan utilidad en el tratamiento de la lepra, principalmente bactericidas potentes que se puedan usar en casos con intolerancia o en un momento dado resistencia a alguna de las drogas de los esquema Combi según sea el caso: paucibacilar o multibacilar.⁶⁵

En la 7^o reunión de la O.M.S del Comité de expertos en lepra celebrada en Ginebra en 1997 se consideró la posibilidad de acortar el tiempo de tratamiento de la poliquimioterapia agregando al esquema actual la administración de ofloxacina a dosis de 400 mg.. A continuación se mencionaran las drogas que se ha encontrado son eficaces en el tratamiento de la lepra.⁶⁶

FLUOROQUINOLONAS:

Son derivados de ácido nalidíxico, interfieren con la replicación del DNA bacteriano por inhibición de la subunidad A de la enzima DNA girasa; de este grupo se estudió la acción bactericida contra *M.leprae* las siguientes: ofloxacina, pefloxacina y esparfloxacina.

La ofloxacina se ha usado en enfermos de lepra y ha demostrado gran efectividad por tener potente efecto bactericida.

Esta quinolona, a dosis de 400 mg. destruye el 99.99% de *M.leprae* en un tiempo de 1 y 2 meses de tratamiento, incluso en los bacilos con mutantes resistentes a la rifampicina.

Es bien absorbida y tiene una vida media de 7 horas; su excreción es a través de la orina.

Tiene como efectos secundarios: náusea, diarrea, cefalea, insomnio y alucinaciones, esta sintomatología se comunica que raramente requiere la interrupción del medicamento. Su inconveniente es su alto costo.^{66,97}

TETRACICLINAS

De este grupo de medicamentos la minociclina es la que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de lepra.

Tiene efecto bactericida, con propiedades lipofílicas, lo que le permite penetrar en la pared celular.

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis proteica de la célula bacteriana, interviene en sus funciones al unirse a la subunidad 30 S del ribosoma e impide el mensaje genético dentro del cordón de aminoácidos; su vida media es de 16 a 18 horas.

Metabolismo: se absorbe en la porción superior del tracto gastrointestinal del 95 al 100%, tiene propiedad quelante con la melanina y el hierro, no debe administrarse con antiácidos; su excreción es a través de la orina principalmente.

Efectos colaterales: trastornos gastrointestinales dosis mayores de 2 gr. al día que provocan desde náuseas hasta úlceras en esófago. También se han comunicado urticaria, síndrome de Stevens Johnson e hiperpigmentación cutánea, con predominio en áreas fotoexpuestas. No debe usarse en el embarazo y en menores de 12 años ya que se produce coloración marrón de los dientes.^{65,101}

Dosis: 100 mg. por día asociada con rifampicina y ofloxacina en dosis única para el tratamiento de lepra casos paucibacilares.⁶⁶

MACROLIDOS

De este grupo se han estudiado la roxitromicina y la claritromicina; por su mayor efectividad existen más investigaciones sobre la última.

Claritromicina: tiene actividad bactericida; inhibe la síntesis proteica bacteriana por ligadura a la subunidad ribosomal 50S y evita la elongación de la cadena proteica.

Metabolismo: se absorbe por el tracto gastrointestinal y se transforma en su metabolito activo: 14 hidroxclaritromicina, tiene vida media-de 6 a 7 horas; se excreta por orina en el 38% de la dosis y por heces el 40%.

Dosis: se recomienda 500 mg. al día por periodos de 28 y 56 días para el tratamiento de la lepra lepromatosa⁶⁵, también su inconveniente es su alto costo.

MANEJO DE LOS ESTADOS REACCIONALES EN LA LEPROA

Se consideran estados reaccionales a las manifestaciones clínicas, baciloscópicas, inmunológicas e histopatológicas que se presentan en forma aguda o subaguda durante el curso crónico de la lepra o como forma de presentación de la misma.^{106,108}

Pueden ser ocasionados por estados fisiológicos y por las mismas drogas antileprosas así como también por focos infecciosos por lo que debe buscarse para indicar el manejo adecuado.

En el transcurso de estos episodios reaccionales se deben continuar los esquemas de tratamiento utilizados.

En el manejo de la reacción leprosa (reacción tipo II) se han utilizado diversas drogas algunas de acción únicamente sintomática, pero a partir de 1966 con el descubrimiento de la talidomida para el manejo de estos episodios lo comunicó Sheskin que fue el primero que encontró su efecto beneficioso sobre la reacción leprosa, lo que posteriormente fue confirmado por otros leprólogos.^{4,65}

REACCION TIPO I

En este tipo de reacción el ataque por lo general es severo y masivo a los nervios, en estos casos está indicado el uso de corticoesteroides con el fin de prevenir secuelas irreversibles.

La B Metil prednisona a dosis de 1 mg / kg. peso día y se sugiere el siguiente esquema de uso⁶⁵:

60 mg. día en dos tomas la primer semana, 40 mg. al día la segunda semana, y si hay respuesta favorable descender a 30 mg. en una toma la tercera y cuarta semanas; 20 mg. día la quinta y sexta semanas y continuar el descenso a razón de 5 mg. día cada dos semanas (15,10,5 mg) a las doce semanas. ^{65,102}

Antes de suspender los corticoides es conveniente que el enfermo reciba antiinflamatorios no esteroideos y que continúe tomándolos durante un periodo mayor al del esquema anotado para evitar brotes post tratamiento.

REACCION TIPO II

El desconocimiento exacto de su naturaleza dificulta el tratamiento efectivo para todos los casos ya que los mismos medicamentos antileprosoos pueden producirla debido a la liberación de antígenos. ^{108,109}

El aumento en la dosis de clofazimina debe ser hasta 300 mg. día ya que es útil en la neuritis por su efecto antiinflamatorio además de que previene o reduce las recidivas. ^{4,40,65}

En casos leves con el reposo y los inflamatorios no esteroideos los casos evolucionan favorablemente.

En casos mas severos se agrega talidomida a dosis de 200 a 300 mg. al día y disminuyendo la dosis de acuerdo a la evolución.

A continuación se describirá esta ultima droga:

TALIDOMIDA

Como hemos señalado antes, fué Sheskin quien observó y comprobó que la talidomida es capaz de controlar rápidamente los brotes reaccionales aun cuando no tiene acción antileprosa alguna, fué confirmada su eficacia en distintos países y en México, Saúl fué el primero que la usó en 1967.

En 1969 Latapí y colaboradores publican un trabajo sobre su experiencia con este fármaco en México. ¹⁰⁷

Mecanismo de acción: bloquea la producción de IgG e impide la llegada de polimorfo nucleares. ⁶⁵

Efectos: con dosis de 200 a 300 mg. diarios produce mejoría y desaparición de la fiebre en 2 a 3 días así como de las artralgias; mejoría del estado general con involución de las lesiones de eritema nudoso y eritema polimorfo en 3 a 4 días, en la reacción tipo eritema necrosante la mejoría es mas lenta y se requieren dosis mas altas, hasta 600 mg. diarios. ^{4,65}

Mas recientemente se ha comunicado el uso y utilidad de otras sustancias como la ciclosporina y la pentoxifilina con resultados variables. ¹⁰⁵

PENTOXIFILINA

Su formula 1-5 oxyemoxil 3,7 dimetixantina. Pertenece al grupo de metilxantinas, con propiedades hemorreológicas al favorecer la flexibilidad y deformabilidad de los hematíes y disminuir la viscosidad de la sangre.

Los beneficios en pacientes con reacción leprosa se produce por la supresión de la producción de monocitos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y por la inhibición de la estimulación leucocitaria del TNF alfa y la interleucina 1 (IL 1). Tiene también efecto inhibitor sobre la activación y proliferación de los linfocitos T frente a mitógenos.

Dosis: 400 mg tres veces al día como manejo del dolor y fiebre en los primeros 5 días de inicio del tratamiento y progresiva desaparición de las nudosidades dentro de las 2 semanas de tratamiento.

Contraindicaciones: su manejo debe ser cuidadoso en enfermos con alergia a la teofilina y cafeína y en personas con hipotensión ortostática por su efecto hipotensor.

65,105

PREVENCIÓN

El control de la lepra no es sino la lucha misma contra la enfermedad y debe basarse en los siguientes puntos:

1. DIAGNÓSTICO TEMPRANO

En esta fase es fácil su curación sin secuelas, evitará que existan contactos verdaderos y cortar así la posibilidad de nuevos casos.

La detección de los casos en etapas iniciales se puede lograr con la participación de personal médico con entrenamiento en dermatoleprología ya que las manifestaciones más evidentes de la enfermedad están en la piel.⁴

2. TRATAMIENTO Y MANEJO DEL ENFERMO.

Es el mejor método profiláctico y debe ser ambulatorio y natural.

3. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

Es necesario conocer cómo adquirió la enfermedad y sobre todo, a quienes puede transmitirla, el estudio se hace a través de la revisión de los contactos a los que se deberá de examinar periódicamente buscando en ellos manifestaciones tempranas.

La lepra es una enfermedad médico social, por que es infecto contagiosa, crónica y en muchas ocasiones causa deformidades e invalidez, es por lo tanto necesario conocer al enfermo y a su entorno para darle un tratamiento y un manejo adecuados.

Las grandes dificultades en la atención del enfermo son: la reacción leprosa, la resistencia a los medicamentos, el abandono del tratamiento y los prejuicios.

La lepra persiste en México como en otros países, en efecto, a pesar de contar con medicamentos y medios de diagnóstico seguros, se siguen viendo nuevos casos ⁴, la enfermedad predomina en estratos socioeconómicos y educativos bajos, el 75% son débiles sociales. La lepra existirá en tanto no se modifiquen las condiciones socioeconómicas y de salud pública; cualquier persona debe tener acceso a los sistemas de salud donde médicos bien enterados del problema puedan manejar a estos pacientes. ^{4,40}

PROTOCOLO DE TESIS

POLIQUIMIOTERAPIA CON ESQUEMA COMBI EN PACIENTES CON LEPROSOS TRATADOS EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO DR. "LADISLAO DE LA PASCUA" DEL AÑO 1986 A 1996

PROBLEMA.

¿ Cuantos pacientes con lepra están o han estado en tratamiento con poliquimioterapia en el Centro Dermatológico Pascua ?

HIPOTESIS.

La poliquimioterapia multibacilar y paucibacilar es efectiva en el tratamiento de la lepra, por lo tanto, todos aquellos pacientes que cumplen el esquema deben estar bacteriológicamente negativos o curados.

OBJETIVOS.

- 1) Determinar cuantos pacientes con lepra han estado en tratamiento con poliquimioterapia hasta el momento actual.
- 2) Cuántos pacientes lo han cumplido.
- 3) Estado actual.

JUSTIFICACION.

Los enfermos de lepra fueron el origen del actual Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", que inició sus actividades como dispensario antileproso hace más de 60 años (2 de enero de 1937) y es aquí donde se lleva al cabo desde entonces el estudio y manejo de la mayor parte de estos pacientes.

En un principio no se contaba con un tratamiento eficaz, hasta que aparece el promín en 1941, a partir de ese año la terapéutica antileprosa ha evolucionado hasta llegar a lo que actualmente se conoce como poliquimioterapia, medio efectivo para el tratamiento de la lepra. Su uso se inició en este Centro en 1986.

El motivo que justifica este trabajo es el conocer la casuística de pacientes con lepra tratados en esta institución con poliquimioterapia para determinar la eficacia del esquema propuesto por la Organización Mundial de la Salud y conocer la situación real de los pacientes.

DISEÑO

A. TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo,abierto, transversal, descriptivo.

B. MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes del archivo de lepra de pacientes activos registrados durante el período comprendido entre 1932 y 1996 para clasificar aquellos que se encontraban en tratamiento con poliquimioterapia Combi multibacilar o paucibacilar, estratificándolos de acuerdo al sexo, edad, clasificación, tratamiento y evolución.

Criterios de inclusión:

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de lepra en tratamiento con poliquimioterapia esquema Combi estudiados y manejados del año 1986 a 1996

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de lepra que no recibieron tratamiento con esquema Combi.

VARIABLES.

De interés primario:

Edad
Sexo
Tipo de lepra
Tiempo de evolución
Fecha de inicio de tratamiento
Fecha de la terminación de tratamiento
Leprominoreacción
Baciloscopías
Estudio histopatológico

De interés secundario:

Lugar de origen
Lugar de residencia
Ocupación

DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION.

Se inició la revisión del expediente con la toma de datos de las variables siguientes: número de expediente, sexo, edad y clasificación del caso, enseguida se procedió a buscar datos para conocer si el paciente había iniciado en algún momento de su evolución el esquema de poliquimioterapia Combi. En caso de ser así, se anotaron los datos de las variables restantes como son: tipo de esquema, fecha de inicio y terminación del mismo, fecha de la última consulta, tratamiento actual, así como fecha de estudio y fecha probable de inicio de la enfermedad, estudio histopatológico, baciloscópico y leprominoreacción; Se tomó también en cuenta el lugar de origen, de residencia y ocupación del enfermo.

RESULTADOS

Se revisó un total de 1268 expedientes de pacientes activos de 1932 a 1996, de los cuales 714 corresponden al sexo masculino y 554 al femenino.

De los 1268 pacientes, 229 fueron tratados con el esquema Combi y son los que se incluyen en este estudio por lo que de aquí en adelante me referiré únicamente a ellos.

PACIENTES QUE REALIZARON EL ESQUEMA COMBI

De los 229 enfermos, 114 se habían estudiado antes de 1986 y se incluyeron en el esquema y constituyen el 49.78% del total, los 115 restantes fueron estudiados después de esa fecha.(50.22%).

La siguiente tabla muestra el número de pacientes que cumplieron con el esquema Combi por año.

Tabla 1. Número de pacientes que realizarón el esquema Combi.

	Anteriores a 1986	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	total
Femenino	40	3	2	5	2	1	10	4	4	4	1	4	80
Masculino	74	4	9	6	11	8	12	5	7	7	6	0	149
Totales	114	7	11	11	13	9	22	9	11	11	7	4	229

Fuente: Archivo de lepra del CDP

En 1986 se inició la poliquimioterapia en el Centro Dermatológico Pascua, gracias a que los leprólogos de esta institución se enteraron de la actividad de la Clofazimina y de la Rifampicina en los casos de lepra. En este período el porcentaje al que se le administró la poliquimioterapia fué de 23.8%.

En el siguiente cuadro se agrupan estos casos por año y se anotan también los pacientes que se trataron durante ese lapso pero que no recibieron el esquema.

Tabla 2. Inicio de poliquimioterapia con los medicamentos que forman parte del esquema Combi.

	1986	1987	1988	Total
Con Tx	7	11	11	29
Sin Tx	33	29	31	93
Total	40	40	42	122

Fuente: Archivo de lepra del CDP

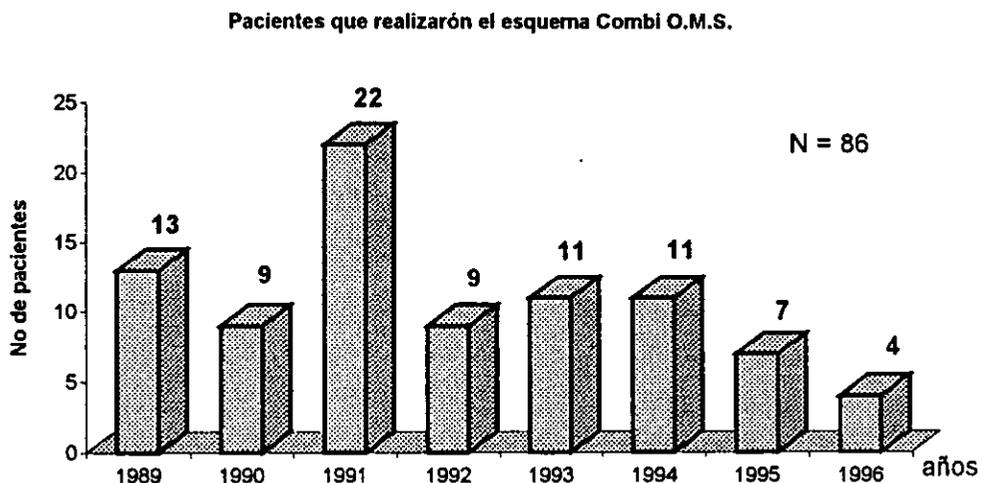
INICIO DEL ESQUEMA COMBI O.M.S.

Se inició a partir de 1989 con los esquemas establecidos por la O.M.S. y en el siguiente cuadro se señala el número de casos que tomaron el esquema por año, son un total de 86 y corresponde al 42.6% de los pacientes atendidos de 1989 a 1996.

Tabla 3 Pacientes que realizarón el esquema Combi O.M.S.

1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	Total
13	9	22	9	11	11	7	4	86

Fuente: Archivo de lepra del CDP



Gráfica 1

CLASIFICACION POR SEXO

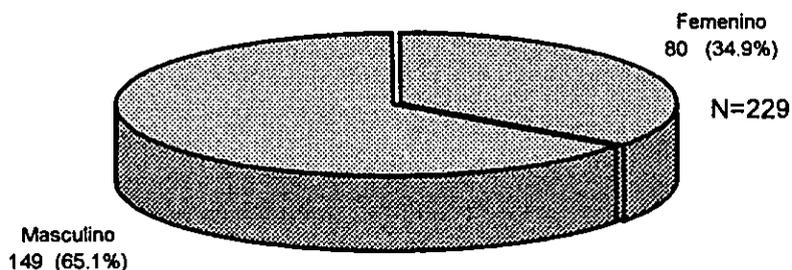
Del total de 229 pacientes que tomaron el esquema Combi, 114 de estos fueron pacientes vistos antes de 1986 pero que se incluyeron en el esquema a partir de esta fecha; los 115 restantes son enfermos que acudieron al centro después de 1986.

De los 229 casos 149 son del sexo masculino y 80 del femenino lo que da una proporción de 1.8 respectivamente.

Tabla 4. Distribución por sexo de los pacientes que tomaron el esquema Combi

Sexo	Femenino	%	Masculino	%	Total
No. casos	80	34.9%	149	65.1%	229

Fuente: Archivo de lepra del CDP



Gráfica 2 pacientes que tomaron el esquema Combi

CLASIFICACION POR GRUPOS DE EDAD

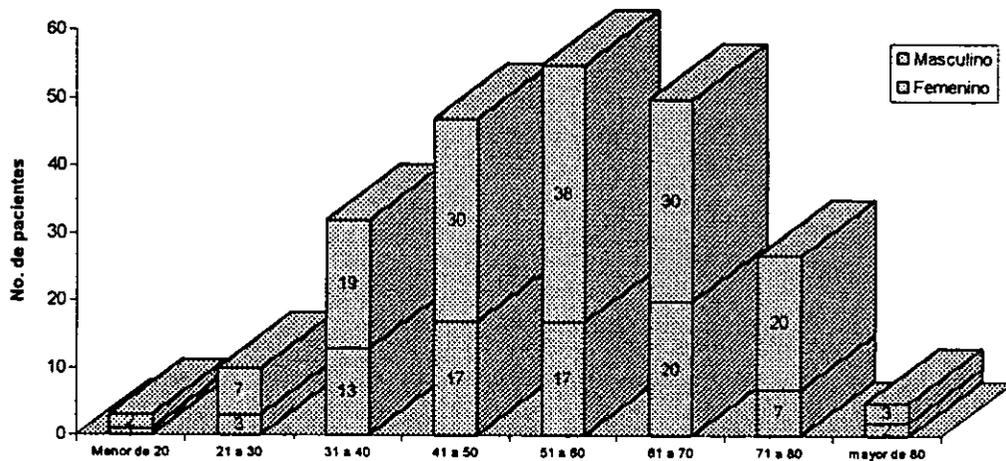
Se agruparon estos casos por rangos de 10 años para conocer la edad en la cual se inicia el esquema de tratamiento.

Se observa una mayor frecuencia en el rango de 40 a 70 años.

Tabla 5 Pacientes que realizaron el esquema Combi por grupo etario

	< 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	> 80	total
Femenino	1	3	13	17	17	20	7	2	80
Masculino	2	7	19	30	38	30	20	3	149
Total	3	10	32	47	55	50	27	5	229

Fuente: Archivo de lepra del CDP
Edad media global 53 años



Gráfica 3 Pacientes que tomaron el esquema Combi por grupo etario

CLASIFICACION DEL CASO

En cuanto a la clasificación de los pacientes:

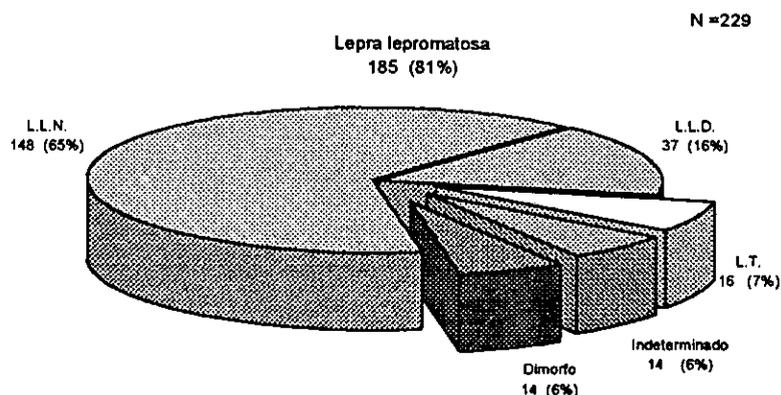
- 185 pacientes corresponden a Lepra Lepromatosa:
 - ⇒ De la forma nodular son: 148: casos; 108 hombres y 40 mujeres.
 - ⇒ De la forma difusa son : 37 casos; 23 hombres y 14 mujeres.
- 16 pacientes son de Lepra Tuberculoide: 3 del sexo masculino y 13 del femenino.
- Se clasificaron 14 pacientes como Lepra caso indeterminado: 6 del sexo masculino y 8 del femenino.
- 14 pacientes más son de Lepra caso dimorfo: 9 del sexo masculino y 5 del femenino.

Estos resultados se muestran en la siguiente tabla

Tabla 6 Clasificación clínica de los 229 pacientes que realizaron el esquema Combi:

Diagnóstico	Masculino		Femenino		Total	%
	No. de casos	%	No. de casos	%		
L.L.N.	108	47.16	40	17.46	148	64.62
L.L.D.	23	10.04	14	7.42	37	17.46
L.T.	3	1.31	13	5.67	16	6.98
Indeterminado	6	2.67	8	3.05	14	5.72
Dimorfo	9	3.93	5	1.31	14	5.24
Total	149	65.11	80	34.91	229	100

Fuente: Archivo de lepra del CDP



Gráfica 4 Clasificación diagnóstica de los pacientes

TIPO DE ESQUEMA

Esquema utilizado: en base al diagnóstico del caso, fué el tipo de esquema que se utilizó y se separan de acuerdo a la fecha de estudio como se muestra en las dos tablas siguientes:

Tabla 7. Pacientes registrados antes de 1986.

Tipo de esquema	Multibacilar	%	Paucibacilar	%	Totales
Hombres	72	63.2%	2	1.8%	74
Mujeres	37	32.5%	3	2.6%	40
Total	109	95.6%	5	4.4%	114

Fuente: Archivo de lepra del CDP

Tabla 8 Pacientes registrados de 1986 a 1996.

Tipo de esquema	Multibacilar	%	Paucibacilar	%	Totales
Hombres	71	61.7%	4	3.5%	75
Mujeres	23	20.0%	17	14.8%	40
Total	94	81.7%	21	18.3%	115

Fuente: Archivo de lepra del CDP



Gráfica 5



Gráfica 6

TIEMPO DE DURACION DEL ESQUEMA

En cuanto al tiempo que los pacientes tomaron el esquema Combi se clasifican de la siguiente manera:

Esquema multibacilar:

Lo tomaron 199 pacientes que corresponden al 86.89% del total.

- 46 lo hicieron en forma completa es decir 24 meses y son casos de Lepra lepromatosa.
- 99 casos lo tomaron por mas de 24 meses:
 - ⇒ 93 son de lepra lepromatosa
 - ⇒ 6 son casos dimorfos lepromatosos
- 35 pacientes lo tomaron en forma incompleta más de 12 meses pero menos de 24, de estos son:
 - ⇒ 31 casos de lepra lepromatosa y
 - ⇒ 4 casos dimorfos lepromatosos

Esquema paucibacilar:

Lo llevaron al cabo 30 pacientes que corresponde al 13.10% del total.

- 5 pacientes tuberculoides lo cumplieron en forma completa durante 6 meses.
- Lo cumplieron por un tiempo mayor a 6 meses:
 - ⇒ 10 casos indeterminados con lepromino reacción negativa
 - ⇒ 5 de lepra tuberculoide
 - ⇒ 4 casos dimorfo tuberculoide
- 4 pacientes lo tomaron en forma incompleta: mas de 3 meses y menos de 6;
 - ⇒ 2 son casos dimorfo tuberculoides y
 - ⇒ 2 casos indeterminados lepromino reacción positiva

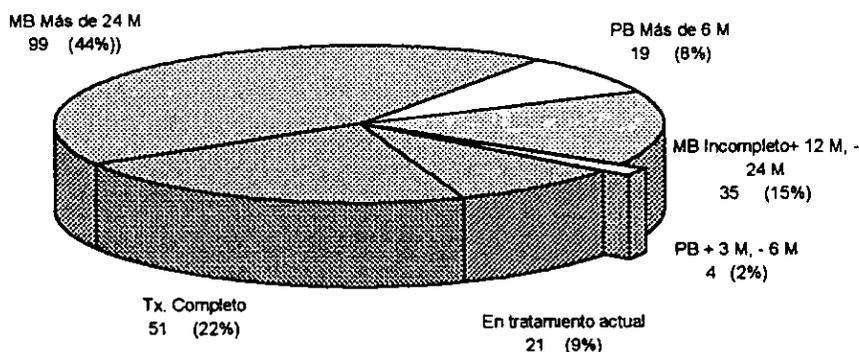
Tabla 9 Tiempo que tomaron el esquema Combi:

	L.L	L.T	Dimorfo L	Dimorfo T	Indeterminado	Total
Tx. Completo	46	5	0	0	0	51
MB Más de 24 M	93	0	6	0	0	99
PB Más de 6 M	0	5	0	4	10	19
MB Incompleto + 12 M, - 24 M	31	0	4	0	0	35
PB + 3 M, - 6 M	0	0	0	2	2	4
En tratamiento actual	15	0	4	0	2	21

Fuente: Archivo de lepra del CDP

Tiempo de duración del esquema Combi

N=229



Gráfica 7 Tiempo de duración del esquema Combi

PACIENTES EN TRATAMIENTO

Se encuentran en tratamiento hasta septiembre del 97: un total de 21 casos: 19 pacientes con esquema MB; 15 son casos de lepra lepromatosa, 4 dimorfos lepromatosos y 2 indeterminados con esquema PB lepromino reacción positiva.

ESTADO ACTUAL

De los pacientes que realizaron el esquema Combi:

- 146 se encuentran en vigilancia epidemiológica
- 62 se desconoce su estado actual ya que no han acudido a la consulta en este centro
- 21 se encuentran en tratamiento hasta septiembre de 1997

CONCLUSIONES

1. De los pacientes atendidos por lepra en el Centro Dermatológico Pascua de 1986 a 1996, 229 han realizado el esquema de poliquimioterapia. 114 de estos pacientes fueron registrados antes de 1986 y habían recibido tratamiento con monoterapia sulfónica y fueron incluidos dentro del esquema. Los 115 enfermos restantes fueron registrados de 1986 a 1996 y llevaron al cabo el esquema de poliquimioterapia.
2. De los casos manejados el sexo masculino predominó sobre el femenino, como se ha comunicado en estudios previos.
3. La edad media de los pacientes que se incluyeron en el esquema de tratamiento fue de 53 años, que es la edad promedio observada en estos enfermos.
4. En la clasificación de los casos se encontró un predominio del tipo lepromatoso y de éste la forma nodular.
5. El tipo de esquema que tomó el mayor número de los pacientes fue el multibacilar.
6. La mayoría de los enfermos de lepra realizaron el esquema multibacilar durante más de 24 meses, y esto se explica porque en los exámenes de control baciloscópico e histopatológico del paciente se encontró la presencia de bacilos, por lo que hubo necesidad de prolongar el esquema.
7. Con lo mencionado anteriormente se concluye que el esquema Combi es efectivo cuando se lleva al cabo en forma regular; el tiempo de duración del multibacilar debe prolongarse en la mayoría de los casos. Los 24 meses recomendados por la O.M.S. no fueron suficientes ya que los pacientes tratados en este Centro se mostraban baciloscópicamente positivos después de ese lapso, y el tratamiento se prolongó hasta su negativización.
8. De los pacientes que tomaron el esquema Combi la mayor parte de ellos se encuentran en vigilancia epidemiológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruíz M R, Parish . Tratado de Dermatología Pediátrica, 1º Ed. México. Interamericana. 1989: 452-461.
2. Languillón J, Carayón A. Précis de Léprologie, París; Masson et Cie, 1961
3. Terencio A J. Lecciones de Leprología Alicante: Fontilles. Ed. 1973.
4. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 13º Ed. México. Méndez Cervantes Ed. 1998:85-137.
5. Manual de procedimientos operativos para el control de la lepra. Secretaría de Salud. Abril 1996.
6. Ayala, Uribe M. G. La lepra en la sagrada escritura. Hans. 1977; 1:190-191.
7. Valenzuela O.L. Tratamiento de la lepra con rifampicina. Tesis de Postgrado. Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". México. 1979.
8. Terencio A J. Estado Actual de la terapéutica de la lepra. Fontilles. XI (6); 1978:583-591.
9. De Ovando PSF. Evaluación clínica y bacteriológica de la asociación clofazimina. Rifampicina en el tratamiento de pacientes con lepra lepromatosa Sulfonoresistente. Tesis de Postgrado C.D.P. México. 1981.
10. Rodríguez RO. Tratamiento actual de la lepra. Rev Hosp Gral México. 1953; XVI: 197-207.
11. Rodríguez RO. La lepra y los niños. Tesis U.N.A.M. México. 1949.
12. Munguía G. Diagnóstico temprano de la lepra. Tesis de Postgrado C.D.P. México. 1979.
13. Latapí F. Lepra: breve informe para el médico general en Dermatología clínica. México. 1972:583-620.
14. Frenken JA. Diffuse Leprosy of Lucio and Latapí. Dewit Inc Netherland Antillers. 1963:1-20.
15. Latapí F, Chévez A. La lepra Manchada de Lucio: Memorias del V Congreso de la lepra. Edit Cenit. La habana. 1948:410.
16. Latapí F. Clasificación de la lepra: Memorias del V Congreso Internacional de

- la lepra. Edit Cenit. 1946:525-540.
17. Opromolla D V A. First results of the use of rifampicin S V in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Leprosy*. 1963(31):522.
 18. Opromolla D V A and Tonello C J S. Antibiotics in leprosy with special reference to rifampicin. *Lepr Rev*. 1975;46(suppl):141-145.
 19. Gatti J C, Cardama J E, Baliña M L y Cols. Rifampicina en la terapéutica de la lepra lepromatosa. *Resúmenes XI Congreso Internacional de la lepra*. México. 1978:220.
 20. Yawalkar S J, Vischer W. Lampren en la lepra. *Lepr Rev* 1979;50(2):135-144.
 21. Moraila G. Clofazimina en la lepra sulfonaresistente. Tesis de Postgrado. C.D.P. México. 1979.
 22. Calderón E. Los antimicrobianos y su aplicación en la clínica. Monografía I.M.A.N. 1975;1:17-20.
 23. Conalty M L, Barry V C and Jina A. The antileprosy agent B 663 (Clofazimine) and reticulo endotelial system. *Int J Lepr*. 191;39:479-492.
 24. Cornejo V J Lepra grupo dimorfo. Tesis de Postgrado. C.D.P. México. 1979.
 25. Desikan K V, Ramanujan D, , Ramu G, et al. Descubrimiento en la autopsia de un caso de lepra lepromatosa tratado con clofazimina. *Fontilles*. 1976;X(4):444.
 26. Yawalkar S J, Vischer W. Lampren clofazimine en la lepra. División farmacéutica Ciba Geigy S.A. 1979.
 27. Castro C A. Clofazimina (G 30.320, B 663 lampren) *Dermatología Rev Mex*. 1977;1(2):49-56.
 28. Morrison N E, Morley G M. The mode of action of clofazimine DNA binding studies. *Int J Lepr*. 1976;44:133-134.
 29. Morrison N E, Morley G M. Clofazimine binding studies with deoxiribonucleic acid. *Int J Lepr*. 1976;44:475-481.
 30. Walters M F R. G 30 320 or B 663 Lampren (Geigy) Antibacterial action of G 30 320 in lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 1969;40:21-47.
 31. Sheskin J. Tratamiento de la leproreacción lepromatosa con especial referencia a la talidomida; *Resúmenes XI Congreso Internacional de la Lepra* .

- México. 1978:214-215.
32. Isamn S. Histoquímica de la pigmentación de la B 663; Pigmento ceroides en macrófagos. *Int J Lepr.* 1977;45(4):343-354.
 33. Rodríguez R O. Tratamiento actual de la lepra. *Rev Mex Derm.* 1987;XXXI;1(4):29-33.
 34. Rodríguez R O. Lepra: clasificación y terminología. *Rev C.D.P.* 1992;1(1):27-34.
 35. Latapí F. Lepra y leproso. *Gac Méd de México.* 1944;74:182.
 36. Rodríguez R O. ¿Se eliminará la lepra en México para el año 2000?. *Rev C.D.P.* 1996;5(1):3-4.
 37. Reverte C J M. La lepra en la historia. *Fontilles.* 1980;12:569-592.
 38. Terencio A J. La lepra regresa a Europa. *Fontilles.* 1979;12:285-289.
 39. Saúl A, Novales J. La lépre de Lucio. *Latapí. Acta Leprol.* 1983;1(3):115-132.
 40. Arenas R. *Dermatología: Atlas, Diagnóstico y tratamiento.* 2ª Ed. Tomo 2. 1996:278-285.
 41. Saúl A. Early signs of leprosy in children. In *modern problems in paediatrics.* Bassel, Karger. 1978:142-150.
 42. Skinsnes O K. Origen of chaulmoogra oil. Another version. *Ed. Int J Lepr.* 1972;40:172-173.
 43. Lozano L J. Accidentes ocasionador por el aceite de Chaulmoogra y sus derivados en el tratamiento de la lepra en México. *El Ateneo, Buenos Aires.* 1941:412-415.
 44. Rodríguez RO. *Tratamiento moderno de la lepra.* La prensa Médica Mexicana. 1950;15:247-250.
 45. Uriarte V. *Guia de medicamentos.* Ed. Sianex, México. 1991:210-211.
 46. Sang Wae and Cols. Detection of phenolic glycolipid - Y Antigen and antibody in sera from new and relapsed lepromatous patients treated various drugs regimens. *International Journal of leprosy.* 1991;59(4):25-31.
 47. González VJ R. *Tratamiento de la lepra: revisión bibliográfica.* Tesis de postgrado C.D.P. México. 1982.
 48. González U, Lozano LJ. *El tratamiento de la lepra por el azul de metileno.* La

- lepra en México. El Ateneo, Buenos Aires. 1941:746-785.
49. González J. Contribución al estudio en México de la lepra. Patogenia, sintomatología. Saroterapia en la lepra en México. El atenea, Buenos Aires. 1941:409-412.
 50. González U J. Toxic thallium. Thallium potical neuritis of lepers: La lepra en México. El Ateneo, Buenos Aires. 1941:409-412.
 51. Lille J M. Nota acerca de la farmacología de la *Karwinskia latifolia* en la lepra en México. El Ateneo, Buenos Aires. 1941:787-789.
 52. Sharp E A, Payne E H. The present status of the sulfones in therapy. *Int J Lepr.* 1948;16:157.
 53. Faget G H, Pogge R C, Johansen, et al. El tratamiento de la lepra con promin: Un informe del progreso observado. *Pub health Rep.* 1943;58:1789.
 54. Sehgal V N. Reactions in leprosy; clinical aspects. *Int J Dermatol.* 1987; 26(5):278-285.
 55. Sehgal V N, Srivastava G, Sundharma J A. Immunology of reactions in leprosy. *Int J Dermatol.* 1988;27:157-161.
 56. Binford C H, Meyers W M, Walsl E P. *JAMA.* 1982;247:2283-2292.
 57. Moore V J. A review of side effects experienced by patients taking clofazimine. *Lepr Rev.* 1983;54:327-335.
 58. Castro C A. Clofazimina. *Dermatología Rev Mex.* 1977;21:49-56.
 59. Latapí F, Chévez, Zamora A. Interpretación actual de la lepra de Lucio: Memorias del V Congreso Internacional de la lepra. La Habana, Edit Cenit. 1949:109.
 60. Estrada G. Algunos aspectos inmunológicos de la lepra. 2ª parte. *Infectología.* 1985;5:271-279.
 61. Campos C. *Terapéutica Dermatológica.* Tesis de postgrado C.D.P. México. 1983.
 62. Fiytche T J. Residual sight threatening lesions in leprosy patients completing multidrug therapy and suiphone monotherapy. *Lepr Rev.* 191;62:35-42.
 63. Navarrete F Gisela. Nervios periféricos en lepra: Estudio clínico e histopatológico. Tesis de Postgrado. C.D.P. México. 1982.

64. Bresani F. Síndrome Neural en lepra. De. R.P.S.M. Lima, Perú. 1956.
65. Giménez M F. Tratamiento de la lepra. *Piel* 1997;12:548-554.
66. Action programme for the elimination of leprosy. Status report updated. 1997. World Health Organization:1-25.
67. Lepra al día. O.M.S. 1997: Noviembre.
68. Flores G, Saúl A. Anemia hemolítica en pacientes tratados con D.D.S. *Dermatología Rev Mex.* 1990; XXXIV(2):101-103.
69. Rodríguez C R. Vademecum Académico de medicamentos. Tomo Y. UNAM. 1984:158-159.
70. Uriarte V. Guía de medicamentos. De. Sianex SA. México. 1991:212-216.
71. Arenas R, Avila R A. *Dermatología Rev Mex.* 1994; 38(2): 95-98.
72. Opromolla D V A. Primeros resultados de la rifamicina SV en la lepra lepromatosa: Memoria del VIII Congreso Internacional de leprología, Río de Janeiro, Brazil. 1963:39.
73. Gatti J C. Combined Therapy in leprosy. *Lepr Rev.* 1975;46(Suppl): 155-160.
74. Saúl A, Peyro E. Los nódulos histoides de la lepra lepromatosa: resúmenes del XI. Congreso Internacional de la lepra. México. 1978:71.
75. Gatti J G; Cardamo F J. Baliña. Rifampicina en la terapéutica de la lepra lepromatosa. *Fontrilles.* 1978;11:565-571.
76. Resumen de los acuerdos sobre terapia del X Congreso Internacional de la lepra. *Fontilles.* 1973;9:252-253.
77. Terencio A J, Gervanzoni B, Raviolli R. Conclusiones sobre la rifampicina en la lepra los siete años de tratamiento. *Fontilles.* 1980;12:425-436.
78. Osawa T. Therapeutic effect of rifampicin on leprosy; On the changes of the morphological index of *M. leprae* in patients. *La lepra.* 1974;43:26-27.
79. Balakrishnan S, Sheshadri P S. Influence of rifampicin on D.D.S. excretion in urine. *Lepr Rev.* 1979;51:54-59.
80. Peters R. Tissue levels of dapsone during combined dapsone rifampicin therapy. *Int J Lepr.* 1979;47(suppl):408-409.
81. Edwards R P, Evans R J, Galley J M. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet.* 1974;2:549-551.

82. Sholhick J L, Stoler B S, Katz D B. Rifampicin oral contraceptives and pregnancy. *SAMA*. 1976;236:1382.
83. Browne S G. B 663 possible antiinflammatory action in lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 1965;36:9-11.
84. Karat A B A. Long term follow up of clofazimine (lamprene) in the management of reactive phases of leprosy. *Lepr Rev*. 1975;461(suppl):105-109.
85. Castro C A. Clozafamine 630 320 B663 lampren. *Dermatología Rev Mex*. 1977;21:49-56.
86. Bopp C, Germini R, Berherd et al. B663 lampren en el tratamiento de la hanseniasis. *Dermatología Rev Mex*. 1972;16:295-302.
87. Browne S G. Red and black pigmentation developing during treatment of leprosy with B663. *Lepr Rev*. 1965;36:17-20.
88. Cree Y A, Coghill G. Effects of treatment on the histopathology of leprosy. *J Clin Pathol*. 1995;48(2):304-307.
89. Style A. Early diagnosis and treatment of leprosy in the United States. *Am Fam physician*. 1995;52(1):172-178.
90. Jamil S, Keer J T. Use of polymerase chain reaction to assess efficacy of leprosy chemotherapy. *Lancet* 1993;31:264-8.
91. Ji B, Jamet P. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. *J infect dis*. 1993;168(1):188-190.
92. Sampaio E P, Kaplan G. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J infect Dis*. 1993;168(2):408-414.
93. Lalwani A K, Tam TA, Gelber R H. Lepromatous leprosy nasal manifestations and treatment with minocycline. 1992;101(3):261-264.
94. Gelber R H, Rea T H. Primary dapsone resistant Hansen's disease in California: experience with over 100 *Mycobacterium leprae* isolates. *Arch Dermatol*. 1990;126(12):1584-1586.
95. Rao P S, Ramachandran A. Ofloxacin containing combined drug regimens in the treatment of lepromatous leprosy. *Lepr Rev*. 1994;65:181-189.

96. Multidrug therapy for radical leprosy control: 7-9.
97. Vega N. Sulfonorresistencia. *Dermatología Rev Mex.* 1977;21:183-189.
98. Malacara M. Nuevas drogas en el tratamiento de la lepra. *Semana Médica de México.* 1959,XXII(2):43-49.
99. Rao, Casanova J M, Rubio M. Papel actual de las sulfonas en dermatología. *Piel.* 1987;2:106-110.
100. Aceves R. Algunos hechos recientes en terapéutica dermatológica. *Reacción Leprosa y talidomina. Medicina Rev Mex* 1971; LII (1119):1-5.
101. Guzmán M, Saúl A. Las tetraciclina en dermatología. 1994;38(1):500-502.
102. Hendrik, Richardus J, Smith W. The risk of standardized regimens of corticosteroids for the treatment of leprosy reactions in the field. *Lepr Rev.* 1995;66:328-329.
103. Botasso O, Besuschio S, Merlin V. Lepromatous leprosy treated with recombinant interferon Gamma. *Cutaneous Histologic Changes. Int J Dermatol.* 1992;31:813-817.
104. Sagaró B, Díaz R A, Díaz M A y Cols. Interferon alfa recombinante en el tratamiento de lepra lepromatosa. *Dermatología Rev Mex.* 1990;34(5):355-358.
105. Haines E. Is Pentoxifilline the drug of the decade?. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1994;30(4):639-642.
106. Giménez R M F, Grassl M L, Molinari G M L. Episodios reaccionales en lepra. *Dermatología Rev Mex.* 1996;40(2):101-105.
107. Vázquez V M A. 70 años de lepra en México: 1927-1996 (Estudio histórico epidemiológico). Tesis de Postgrado CMN. 1998. México.
108. Arenas R, Avila R A. Reacción de Reversa. Estudio Ultraestructural y tratamiento con politerapia antihanseniana, prednisona y ofloxacina. *Dermatología Rev Mex.* 1994;38(2):95-98
109. Salazar J J, León Q G, Novales J y Cols. Lepra tuberculoide reaccional versus reacción de reversa. Comentarios a propósito de tres casos desencadenados por la politerapia. *Dermatología Rev Mex.* 1993;37(2):93-95.