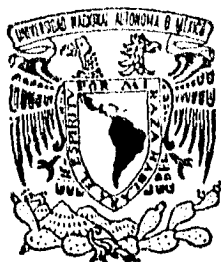


38
2y



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

GERARDO E. GUERRERO
FAR. DE QUIMICA

LEPRA EN MEXICO: SU TRATAMIENTO

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA:
JOSE GERARDO ESTRADA GUERRERO**



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Jurado asignado según el tema:

PRESIDENTE	PROF. ELDA PENICHE QUINTANA
VOCAL	PROF. MA. ELSA ESCUDERO GARCIA
SECRETARIO	PROF. RAUL GARZA VELASCO
1er SUPLENTE	PROF. MAITE ASTIGARRAGA ZAVALETA
2º SUPLENTE	PROF. LUCIANO HERNANDEZ GOMEZ

Sítio donde se desarrollo el tema :

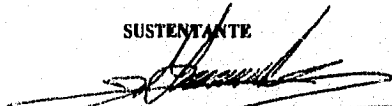
Diversas bibliotecas

ASESOR DEL TEMA



PROF. ELDA PENICHE QUINTANA

SUSTENTANTE



JOSÉ GERARDO ESTRADA GUERRERO

- A Dios, por brindarme la vida y la fuerza para alcanzar esta meta.
- A mis padres, Enrique y Mariana, por su apoyo, comprensión y amor.
- A Margarita, por su paciencia y amor que me han ayudado a salir adelante.
- A Elisa Lorena, que con su llegada ha hecho más feliz mi vida.
- A mis hermanos Enrique, Rocío y Alejandra, a mi sobrino Quique, para que les sirva de ejemplo y estímulo y sigan adelante.
- A toda mi familia por su apoyo, y a mis amigos de la Facultad, que me soportaron toda la carrera.
- A mis suegros y cuñados por todo el apoyo que me brindaron.
- A la memoria de mi amigo Fernando Estrada (q.e.p.d.) quien me brindó su apoyo cuando más lo necesitaba.

- Con mucho cariño, respeto y admiración a la maestra Elda, quien tuvo confianza en mi.
- A todos mis maestros, que de alguna forma me prepararon para salir adelante.
- A la Dra. Ofelia Espejo y al M. en C. Alfonso Lira, por su apoyo durante 3 años en la DEPg.
- A mis compañeros del servicio social Efrén, Angeles, Mara, Adriana, Pilar y Tony.
- A mis amigos del INP Ruth, Cuca, Lily, Rosita, Anita, Andrés, Ellut, Norma, Irma y al Dr. Rafael García.
- A quienes han pasado por mi vida dejando gran experiencia.
- A mis equipos de futbol Complejo'90 y a los Hoolligans.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	5
OBJETIVOS	7
CAPITULO 1	8
ASPECTOS GENERALES.	8
1.1 Antecedentes Históricos	8
1.1.1 La lepra a través de la historia	8
1.1.2 Descubrimiento del agente causal	16
1.1.3 Distribución de la lepra en la naturaleza	17
1.2 Cuadro Clínico.	19
1.2.1 Características del agente causal	19
1.2.2 Clasificación de la lepra	20
1.2.3 Panorama epidemiológico en el mundo	24
1.2.4 Transmisión de la lepra	26
1.3 Diagnóstico de la Lepra.	30
1.3.1 Diagnóstico clínico	30
1.3.2 Diagnóstico histopatológico	31
1.3.3 Diagnóstico inmunológico	34
1.3.4 Modelos de experimentación	36
1.4 Tratamiento de la Lepra.	39
1.4.1 Etapa presulfónica	39
1.4.2 Etapa sulfónica	40
1.4.3 Etapa postsulfónica	41
1.5 Medidas de prevención.	46
1.5.1 Salubridad y control de la enfermedad	46
1.5.2 Desarrollo de vacunas	48
CAPITULO 2	53
LA LEPRO EN MEXICO.	53
2.1 Inicio en Nuestro País	53
2.2 Cuadro Clínico.	55
2.2.1 Panorama epidemiológico	55
2.2.2 La lepra en los niños	61
2.3 Tratamiento de la lepra.	63
2.3.1 Primeros medicamentos utilizados	63
2.3.2 Medicamentos de uso actual	65

2.4 Manejo del Paciente.	70
2.4.1 Control y cuidados del paciente	70
2.4.2 Rehabilitación del paciente	71
CONCLUSIONES.	75
CAPITULO 3.	77
BIBLIOGRAFIA	77

INTRODUCCION

La lepra es una enfermedad infecciosa, crónica, que afecta especialmente la piel y los nervios periféricos, pero que puede ser sistémica en muchos de los casos (47).

La lepra es la enfermedad más antigua descrita en el mundo. Se menciona en muchas culturas como la hebrea, la hindú, la egipcia, la griega, por mencionar algunas. Siempre temida y repudiada, ha formado parte del hombre mismo, quien ha buscado la forma de eliminarla.

No se sabe dónde ni cuando se originó, pero sigue afectando a miles de personas en todo el mundo y nuestro país, México, no ha escapado a esta "maldición divina".

Ha sido tratada de muy diversas formas, desde ritos de magia, remedios naturales y un sin fin de sustancias sin efecto; ha pasado por el descubrimiento de las sulfonas hasta llegar a nuestros días donde, a pesar de que los científicos pueden sintetizar miles de compuestos, la enfermedad se resiste a dejarnos.

Muy cerca del siguiente milenio, la humanidad empieza a preocuparse por "nuevas" enfermedades como SIDA y EBOLA, así como por el resurgimiento de los padecimientos casi controlados como la HEPATITIS, COLERA, NEUMONIA, TUBERCULOSIS, DIFTERIA, SIFILIS, LEPRO, entre otras. Todo esto, debido a diversos factores como el uso indiscriminado de quimioterápicos, antimicrobianos, la falta de higiene y de una buena alimentación, el deterioro ecológico por contaminación de agua, aire y tierra, sólo por mencionar algunos; pero esto ha favorecido el desarrollo de nuevas cepas resistentes y la disminución de las defensas naturales del organismo, por lo que nuevamente empieza la lucha contra los más grandes y microscópicos enemigos, los virus y las bacterias.

La lepra ha interesado a dermatólogos, infectólogos, neurólogos, epidemiólogos, sociólogos, farmacólogos, farmacéuticos, antropólogos, etc, "*la lepra tiene para todos*" (47).

Y precisamente todo este grupo debe de trabajar en conjunto, no sólo en este padecimiento sino en muchísimos más que hasta la fecha siguen causando estragos en el resto del mundo.

OBJETIVOS

- 1.- Definir y describir la enfermedad de Hansen y el agente etiológico.
- 2.- Diferenciar los tipos de lepra de acuerdo a su diagnóstico clínico, histopatológico e inmunológico.
- 3.- Describir la epidemiología de la lepra a nivel mundial y nacional.
- 4.- Describir el tratamiento que se realiza en México y en el resto del mundo.
- 5.- Mencionar cómo se lleva a cabo el control y la rehabilitación de los pacientes, así como su reincorporación a la sociedad.
- 6.- Analizar las expectativas futuras para la prevención de la enfermedad y el desarrollo de nuevos fármacos.

CAPITULO 1

ASPECTOS GENERALES

1.1 Antecedentes históricos.

1.1.1 La lepra en la historia.

La lepra es la enfermedad más antiguamente conocida. Al parecer tuvo su origen en las riberas del Río Nilo y de ahí se diseminó al mundo. Se menciona en otras culturas como la hebrea, griega y romana. Pero se acepta mejor que la cuna del mal fué el Lejano Oriente, pues se hace mención de ella bajo el nombre de *Kushta* hace 3416 años (6).

La Biblia es una de las fuentes bibliográficas que cuenta con información importante sobre la lepra. Se describe tanto en el *Antiguo* como en el *Nuevo Testamento*. En el Antiguo Testamento aparece en el capítulo 13 del libro *Levítico* bajo el nombre de *Zara'at*, donde se mencionan los términos *se'et*, *sapachat* y *bahereta*, para describir hinchazón, erupción y manchas brillantes, respectivamente. Describe 7 condiciones por las que a la persona se le consideraba "impura". Esta persona era separada de la comunidad, para evitar la contaminación moral, más ue física, de la sociedad. En las primeras 5 condiciones se describe despigmentación de la piel y del cabello. La sexta habla de cabello amarillento rodeado por cabello sano. La séptima se refiere a áreas calvas que se hinchan, despigmentan e inflaman. De acuerdo a las condiciones, se establecía si la persona era declarada impura o pecadora (28).

En el Nuevo Testamento, Jesús habla y enseña a tratar a los leprosos, mencionando que son iguales a todos y que no han caído de la Gracia de Dios (49).

A continuación se mencionan algunos sucesos importantes sobre la lepra a través de la historia (49):

A. de Cristo

1500 El *Rgveda Samhita* (India) menciona como *Kushta* a una enfermedad de la piel similar a la lepra.

1400-1300 Al parecer se menciona a la lepra en Canaan (Palestina) al haber encontrado una vasija de barro moldeada con una cara de apariencia leonina.

1300-1000 En Egipto la lepra se menciona como *Uchedu*.

1782-1732 El rey de Azariah de Israel llega a ser víctima de lepra (*zara'at*), mencionada en la Biblia (4 Reyes 15, 1-7).

600 Sushruta Samhita (India) describe a la lepra con los términos *Val-Rakta* y *Valsonita* que son hiperestesia, anestesia, formación y deformación. Menciona que lisa las manos, impide caminar y afecta a otros miembros; voz cavernosa, caída de la nariz, enrojecimiento de los ojos. Con estos síntomas se decía que la persona padecía *Kushta*.

500 Nei Ching Su Wen (China), describe los síntomas: nódulos, pérdida de cejas, ulceración y disminución del *wei-chi* (fuerza defensiva) provocando entumecimiento hasta llegar al *li-feng* (parálisis severa).

480 La lepra llega a Grecia seguida de la conquista de Darío el Grande.

350 Aristóteles describe a la lepra (*Septaugint*).

D. de Cristo

24-29 Jesús practica y enseña que las personas con lepra no están excluidas de la Gracia de Dios.

62 La lepra llega a Europa probablemente por los soldados romanos de Pompeya.

150 Hua T'o (China) menciona: la lepra puede manifestarse primero en la piel, pero también estar en órganos internos. La piel se entumece y pierde la sensación y gradualmente aparecen manchas que se hinchan y ulceran. Al avanzar la enfermedad se pierden las cejas y puede quedar ciega la persona, los labios se deforman y la voz es cavernosa, los dedos pueden dislocarse y se hunde el tabique nasal.

100-900 En la India, Susruta y Baguat describen el aceite *tubarak* (al parecer aceite de hidrocarpo) en el tratamiento de la lepra.

610 En China se menciona la patología de Chao, donde da una descripción de la etiología y síntomas de la lepra en detalle: pérdida de la sensación, caída del cabello y de cejas, úlceras perforadas, deformación de orejas, dedos, cara y nariz, ojos nublados, voz cavernosa, etc.

625-628 Primer Hospital para leproso en Nottingham, Inglaterra.

640 Sun Szu-Mo (China), habla de un tratamiento a base de una dieta y el uso de turpentina en polvo seco, extraída de los pinos.

720-759 Se establece el más antiguo leprosario en Suiza en el convento de San Gallen.

1000-1400 La lepra causa una epidemia en Europa debido a la diseminación por las cruzadas.

1067 Primer leprosario en España.

1400-1410 Se funda el Hospital San Jórgen en Bergen, Noruega.

1595 Li Shi-Chan escribe en el Pen T'sao Kang Mu (El gran Herbolario) el uso de lubraco (tal vez *H. anthelmentica*) como un efectivo tratamiento antilepra.

S. XVI La lepra se extiende de Portugal a Brasil.

S. XVI-XVIII La lepra se extiende de España a Colombia, Ecuador, Cuba, México y sur de Estados Unidos.

La lepra se extiende de África a Santo Domingo, Cartagena, Jamaica y parte de Sudamérica y sur de E.U.

1716 En Japón se empieza a utilizar aceite de *chaulmoogra* para tratar la lepra.

1749 En China, en el libro "El Espejo Dorado de la Medicina", cita la naturaleza contagiosa de la lepra como causa de una infección por contacto excesivo con un leproso y la falta de aseo personal, de casas, de camas, etc.

S. XVIII La lepra se extiende de Noruega a Minnesota, E.U. y de Francia a Canadá.

1823 Primera referencia de lepra en Hawaii.

1844-1858 Danielssen realizó varios intentos de inocular, material leproso así mismo y a otros 9 voluntarios sin lograr resultado alguno.

1854 El aceite de chaulmoogra es llevado a la medicina occidental para el tratamiento de la lepra.

1859 Virchow visita Bergen y a Danielssen, demostrando que los "cuerpos pardos" que consideraban como característicos de la lepra, son conglomerados de bacilos o "globias".

1873 Gerhard Armauer Hansen descubre el *Bacillus leprae* (*M. leprae*), y de esta forma menciona al agente específico de la lepra, echando por tierra que hablan factores secundarios que daban cierta etiología, esto contradecía las afirmaciones de Boeck y Danielssen.

1879 Neisser, aplicando técnicas de Weigert y Koch a material leproso, encuentra bacilos bellamente teñidos con fuchina y violeta de genciana, encontrándolos en piel, hígado, nódulos linfáticos y córnea.

1881 Se demuestra la presencia de un gran número de bacilos de lepra en nervios afectados.

1884 Arning logra infectar al convicto Kenau con material leproso, manifestándose la enfermedad.

- 1897 Se celebra el Primer Congreso Internacional sobre la Lepra (CIL) en Berlín. Se menciona la presencia de bacilos en piel y mucosa nasal.
- 1898 Se introduce el término "*tuberculoide*" en un tipo de lesión.
- 1908 Aparece la lepra en Australia.
- 1909 Se celebra el 2o. CIL en Bergen. Se reafirma que se debe de tener control con los pacientes y que los niños deben de retirarse de los padres leprosos para evitar su contagio.
- 1912 Muere G.A. Hansen (febrero 12).
- 1923 Aschoff describe el origen de las células lepra de los histiocitos y de células "retículo-endoteliales". Se celebra el 3er. 1CIL en Strassburgo.
- 1925-1931 Se intenta realizar una vacuna contra la lepra con preparaciones de *M. leprae*; *M. leprae* y *B. pyocyaneus*; y con *M. tuberculosis*.
- 1931 Se propone la prueba de lepromina como prueba diferencial entre lesiones lepróticas y máculas no lepróticas.
- 1934 Se reconoce el polo tuberculoide con bases inmunológicas sobre las bases histopatológicas.

1938 Se celebra el 4o. CIL en EL Cairo, apareciendo la primera clasificación de la lepra.

1940 Se define la reacción lepromina temprana.

1947 Se introduce el uso de Diamino difenil sulfona (DDS) en el tratamiento de la lepra.

1948 Se celebra el 5o. CIL en La Habana, Cuba. Se clasifican 2 tipos polares: *Tuberculoide* y *Lepromatoso*, con algunos casos intermedios denominados indeterminados.

1949 Se observa al microscópio la degeneración y muerte de *M. leprae* bajo tratamiento sulfónico.

1950 Se introduce el término Índice bacilar.

1953 Se celebra el 6o. CIL quedándose en La Habana, mencionando un 3er. polo cambiando intermedio por *Dimorfo* o *Borderline*. Empiezan a aparecer casos de resistencia a sulfonas.

1956 Se postula la predilección de *M. leprae* por zonas de baja temperatura en el cuerpo.

Se inicia el tratamiento con difeniltiourea, dando buenos resultados.

1958 Se celebra el 7o. CIL en Tokyo, Japón.

1960 Se logra la infección de *M. leprae* en el cojinete plantar del ratón, se abre una puerta para su estudio.

Se inicia un control profiláctico en Uganda para la lepra usando la BCG.

1961 Se observa la presencia de cápsula alrededor de *M. Leprae*.

1963 Se celebra el 8o CIL en Río de Janeiro, Brasil. Se introducen las rifamicinas en el tratamiento de lepra.

1965 Se inicia el uso de talidomida para tratar la reacción leprosa. Se reporta actividad antiinflamatoria de la clofazimina.

1968 Se celebra el 9o. CIL en Londres, Inglaterra. Se observa la disminución de infección en el cojinete plantar del ratón usando DDS.

1971 Se observa la efectividad de la Acedapsona (DADDS) con grandes resultados.

Se reporta la infección en el armadillo de 9 bandas.

1972-1995 Se siguen buscando nuevos fármacos debido a la generación de resistencia. Se busca lograr una vacuna para las zonas de alto índice de morbilidad. Se establecen programas para control y rehabilitación de pacientes leprosos.

1.1.2 Descubrimiento del agente causal.

La lepra es producida por *Mycobacterium leprae* descubierto por el médico noruego Gerhard Armauer Hansen, en 1873, es un bacilo ácido alcohol resistente de la misma familia que el bacilo de Koch, cuyo descubrimiento fué posterior. El mérito principal de Hansen fué el haber pensado que una enfermedad tan crónica como la lepra pudiera ser producida por microorganismos, los cuales se consideraban en las enfermedades agudas. El bacilo de Hansen fué el primer bacilo descubierto en una enfermedad crónica, 9 años antes que el bacilo de la tuberculosis (47).

El trabajo de Hansen consistió en examinar gran cantidad de nódulos después de su extirpación, lavados y limpiados con alcohol. Cuando había ulceración superficial de los nódulos de incrustación, siempre había encontrado una masa de bacterias en y sobre la corteza. Si las preparaciones se examinaban sin ninguna mezcla, se podían detectar ahí cuerpos en forma de bastones con un movimiento suave oscilatorio; los bastones se encuentran, en parte, juntos en paquetes atravesados sobre sí en ángulos agudos. El tamaño puede variar de 6 a 15 micras. Si, de otra forma, se adiciona líquido albuminoso o glicerina, todos los movimientos llegan a ser lentos o a detenerse completamente, pero recuperan su movilidad al adicionar agua. Si una muestra de nódulo fresco se trata con una gota de ácido ósmico y se examina al siguiente día o al segundo, los bastones que no se veían dentro de las células, ahora se tiñan más intensamente por el ácido ósmico que el resto del contenido de la célula, y se detectan mejor que en las preparaciones frescas. Si se encuentran "elementos pardos" y se rompen, se observa en la preparación una gran cantidad de bastones que bailan en el líquido como en las muestras frescas. Esos cuerpos en forma de bastones existen en los nódulos lepróticos, y la mayoría de ellos están en cualquier caso, fuera de las células. Hansen intentó cultivar los bastones en preparaciones de sangre, pero no obtuvo nada

pensando que era por contaminación. Finalmente, remarcó que los bastones en las preparaciones frescas o en gran parte de ellas, al igual que los "elementos pardos", no son atacados por las lejías de potasa, y que se tiñen por ácido ósmico con la misma intensidad que otras bacterias (19).

1.1.3 Distribución de la lepra en la naturaleza.

Siempre se ha pensado que el hombre es el único reservorio de *M. leprae*; sin embargo, las diferencias en cuanto al origen de la infección han hecho suponer otras fuentes naturales de infección. Se han encontrado armadillos silvestres con una infección natural indistinguible a la desarrollada en la infección experimental. Al principio se supuso que eran armadillos que habían escapado del laboratorio, pero en Louisiana, Texas y Mississippi, E.U. y en México, se han encontrado armadillos con una infección muy parecida a la lepra. Explorando aún más estas posibilidades y en vista de que los armadillos sólo son de América, se buscaron reservorios en animales del viejo mundo. Se han encontrado chimpancés del África con lesiones con bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), comprobándose que era *M. leprae* el agente infectante natural en monos mangabey (*Cercocebus atys*) (22)(50).

Leiniger y col encontraron un chimpancé con una infección indistinguible de la lepra. Compraron varios chimpancés en Sierra Leona para experimentar en su laboratorio, a los 2 meses, uno de ellos empezó a manifestar lesiones leprosas (salpullido macular), los demás chimpancés no desarrollaron esta infección. El chimpancé enfermo murió a los 33 meses de haber aparecido las primeras lesiones, no recibió tratamiento específico para la lepra. Al realizar la autopsia encontraron una marcada atrofia músculo-esquelética, alopecia y espesamiento difuso de la piel de manos, pies y dedos, presencia de nódulos en orejas y labios, los nódulos linfáticos inguinales y axilares crecieron y cambiaron a color amarillento, los conductos nasales

estaban obstruidos. Había infiltraciones difusas o multifocales de histiocitos en la dermis, grandes globias en orejas y labios y BAAR en los histiocitos y nervios dérmicos, solos o en masas. La mucosa nasal estaba muy infiltrada por una mezcla de histiocitos, neutrófilos y linfocitos. El hígado tenía lesiones dispersas compuestas de histiocitos y células hipertróficas de Kupffer. Los riñones contenían intratubularmente gran cantidad de BAAR e histiocitos en la capa profunda de la corteza y médula. Presentaba lesiones en ambos ojos por infiltración de histiocitos en la esclera. Se observaron BAAR dentro de los histiocitos en todos los casos. Las lesiones revisadas en el chimpancé, consisten en lesiones reportadas para la lepra lepromatosa en el hombre. Las lesiones en armadillos de nueve bandas son similares a las del chimpancé. Supusieron que el chimpancé se infectó en Sierra Leona al estar en contacto con algún paciente leproso, probablemente en el proceso de su captura, por lo que indicaron que el agente causal fué *M. leprae* o un microorganismo indistinguible de él (33).

También en México se encontró un armadillo con una infección muy parecida a la lepra. Amezcua y Escobar realizaron una necropsia del armadillo de nueve bandas examinando las manchas y encontrando BAAR en orejas, lengua y nódulos linfáticos. Realizaron una suspensión de los nódulos y la inyectaron en el cojinete plantar de ratones, encontrando que se trataba del BAAR *M. leprae*, que constituye la primera evidencia de lepra encontrada en un armadillo salvaje en México (4).

1.2 Cuadro clínico.

1.2.1 Características del agente causal.

La lepra es producida por *Mycobacterium leprae*, el cual es un bacilo recto o ligeramente curvo que puede terminar en punta o en forma de palillo de tambor, de 1 a 8 micras de longitud; es ácido alcohol resistente (BAAR). Se tiñe con colorantes básicos, es Gram positivo. Pertenece a la familia *Mycobacteriaceae*, orden *Actinomycetales*, y género *Mycobacterium*. Es inmóvil, no esporulado, aerobio, no capsulado, se le conoce como bacilo de Hansen. A diferencia del bacilo de Koch, este bacilo es muy abundante en las lesiones que produce, vive intracelularmente y se agrupa en masas llamadas globias que simulan paquetes de cigarros de 100 a 200 micras de tamaño, parece ser que esta aglutinación se debe a la presencia entre los bacilos de una sustancia llamada *glea* que los une. El período de incubación puede ser de semanas, meses o años (4)(6).

Se ha analizado su estructura química, encontrando la presencia de lípidos (fosfolípidos, lípidos, ceras), proteínas, carbohidratos y pigmentos (ftiocol, carotenoide), además de tener una cera neutral conocida como "leprosin". En su ultraestructura encontraron componentes que no están en otras micobacterias como son mucopéptido, arabino-galactana y ésteres de lípidos (58).

Es un bacilo de muy baja virulencia y mínima patogenicidad, no existe otra enfermedad en la que el paciente muestre tal cantidad de microorganismos en los tejidos como en la lepra y pierde rápidamente su patogenicidad cuando sale al exterior de las células. A diferencia del bacilo de Koch, no se ha conseguido que el bacilo de Hansen se cultive en medios artificiales, a pesar de innumerables esfuerzos al respecto y por lo que concierne a inoculaciones

en animales y seres humanos no se ha conseguido éxito. Sólo se ha logrado en armadillo, chimpancé y cojinele de ratón (47).

1.2.2 Clasificación de la lepra.

Desde que se conoce la enfermedad de una manera más científica, se sabe que presenta múltiples facetas, que se comporta de manera diferente según los individuos y que también su evolución es muy variada. No se ha descrito la existencia de diferentes clases de bacilos de Hansen aunque se suponga, por lo cual debe de aceptarse la variabilidad clínica, inmunológica, bacteriológica e histopatológica de los casos de lepra y debe de atribuirse a la respuesta del hospedero la invasión del bacilo (47).

El concepto actual de la lepra es muy diferente del que se tenía hace algunas décadas, y esto ha influido en la clasificación de los casos en dos tipos "polares", diametralmente opuestos y totalmente antagónicos, progresivo y espontáneamente incurable uno, el lepromatoso; regresivo y naturalmente curable el otro, el tuberculoide. Ya los griegos dividían a la lepra en dos grupos: *elephantiasis* y *leuce* y los árabes en *baras* y *juzam*. En 1847, Danielssen y Böeck distinguían dos formas típicas: la tuberculosa (por su semejanza con el folículo tuberculoso) y la anestésica, a las que posteriormente Hansen y Looft denominaron *nodular* y *máculo anestésica* (44)(45).

En el 4o. CIL en el Cairo (1938), la lepra se clasificó en lepromatosa y neural, maligna la primera y benigna la segunda, con la clasificación de 1,2 y 3 según el grado de avance, se empezó a tomar el criterio histopatológico. En 1939 se realizó otra clasificación, la Sudamericana, que tomó en cuenta la morfología y la localización, dividiendo a la lepra en dos tipos claramente definidos y antagónicos, tuberculoide y lepromatoso como tipos "polares", y un grupo denominado no característico. En 1946, se establece la clasificación

Panamericana, que toma tal cual la clasificación Sudamericana. En el 5o. CIL en Madrid (1948) la clasificación tenía a los tipos polares y a un grupo indeterminado. En el 6o. CIL en Madrid (1953) se habla de un grupo más, el dimorfo "borderline". En 1966, Ridley y Jopling proponen la clasificación sobre bases inmunológicas, en la que se distinguen 5 grupos de los cuales solo 2 tienen características definidas: el lepromatoso y el tuberculoide, los otros 3 las tienen ambiguas, son inestables y admiten mutaciones entre ellos, no reúnen, por lo tanto, los requisitos necesarios para que se les considere tipos. Actualmente se consideran únicamente 4 grupos (43)(44).

Las características de los 4 grupos tomando en cuenta los 4 parámetros: clínico, bacteriológico, inmunológico e histopatológico son las siguientes:

1.- Lepra lepromatosa (LL). Es el tipo progresivo y maligno de la enfermedad.

Es sistémico, transmisible, no cura espontáneamente y si no se trata, evoluciona irremediamente hacia el empeoramiento. Es infectante porque presenta bacilos en todas partes. Presenta 2 formas clínicas:

i) LL nodular, ya que presenta nódulos con manchas eritematosas o hipocrómicas y anestésicas. Es más frecuente ver las lesiones en la cara, pabellones auriculares, miembros superiores, glúteos y miembros inferiores, respeta el cuero cabelludo y pliegues cutáneos. La piel vecina a las lesiones se ve atrófica e infiltrada dando un aspecto brillante.

ii) LL difusa o de Lucio. Es una infiltración cutánea difusa, generalizada, que equivale a los nódulos aislados de la forma nodular, que se traduce por cara de buena salud y atractiva, que después se pierde por aumento de

infiltración que deforma las facciones, extremidades con piel como si sobrara o como "desinfladas", empieza a perder las cejas y pestañas, y posteriormente la pérdida del vello corporal sin la aparición de nódulos. Dos o tres años más tarde empiezan los brotes de manchas rojas y dolorosas. Los enfermos tienen repentinamente dolor o ardor quemante en algún punto de la piel y aparece la mancha roja dolorosa. La reacción leprosa es el conjunto de síntomas como la fiebre que sobreviene episódicamente y que se acompaña de brotes de manchas también episódicas. Al año o los 3 años, se puede presentar el Fenómeno de Lucio, que es una vascularitis aguda que ocurre en una arteriola terminal de la piel previamente afectada, necrosándola (6)(31)(32)(47).

2.- Lepra tuberculoide (LT). No es sistémica, afecta sólo a la piel y nervios periféricos, no es infectante pues los bacilos son destruidos por el mismo organismo. Puede curar espontáneamente. Tiene dos formas clínicas:

i) LT fija. En los niños y adultos mayores de 50 años, se caracteriza por tener placas eritematosas levantadas y anestésicas bien delimitadas, de forma ovalada e irregular.

ii) LT reaccional. Se caracteriza porque las lesiones son más eritematosas y pueden formar grandes placas infiltradas (6)(47).

3.-Indeterminada. Es un caso inmaduro, por tanto no tiene características ni del caso lepromatoso ni tuberculoide. No es sistémico, afecta piel y nervios periféricos, no presenta bacilos o son escasos. Llegan a manifestarse como lepromatosos o tuberculoides. Son los más difíciles de diagnosticar por la escasez de sintomatología y signología que presenta y que sólo permite el diagnóstico de lepra, pero no del tipo al que pertenece. Si se deja evolucionar sin tratamiento el caso tendrá que manifestarse como L o T con el

tiempo, pero el tratamiento bloquea su evolución. Se caracteriza solamente por la presencia de manchas hipocrómicas, anhidróticas, anestésicas y alopécicas (HAAA) mal definidas, en escaso número, situadas en el tronco, las mejillas, la región anterior del cuello y los glúteos, que casi siempre pasan inadvertidas o confundidas. No hay alteraciones fisiológicas en sus mucosas, anexos de estas, órganos, no hay reacción leprosa. Cualquier alteración en el color o aspecto de la mancha indicaría actividad y evolución de la enfermedad hacia alguno de los tipos polares (6)(47).

4.- Dimorfo o Borderline. Puede tener lesiones sistémicas y presentará las características del polo más cercano. Son casos de difícil y confusa clasificación y que, desde un punto de vista estrictamente práctico, deben de ser considerados, tratados y manejados como si fueran lepromatosos, aún a riesgo de exagerar. Se caracteriza por lesiones que se asemejan a las lepromatosas o tuberculoides según el sitio del espectro en el que se encuentre. A menudo hay mucho edema en la cara y en las manos, puede haber conjuntivitis y congestión nasal transitoria, las lesiones involucionan lentamente aún sin tratamiento, dejando zonas atróficas. Cuando el caso esta más cerca del polo T se constituyen los casos llamados BT (dimorfo tuberculoides), que se presenta en la mujer durante el puerperio, que aparece bruscamente sin causa aparente, con brote de lesiones nodulares y edematosas. También está el caso BL (dimorfo lepromatoso), que por causas no conocidas, el tratamiento le ayuda a recuperar parcialmente la inmunidad celular perdida y adquiere cierto grado de resistencia que servirá para curar la lepra (47).

Reacción leprosa. Sólo los casos lepromatosos presentan este curioso fenómeno único en etiología y casi desconocido por los médicos, por lo cual los pacientes recorren hospitales y consultorios sin que se les haga diagnóstico. Es una serie de síntomas y signos que confunden al paciente y al

médico: síntomas generales, neurales, viscerales y cutáneos. Aparece la fiebre primero ligera y vespertina, más tarde continua y hasta 40° C con cefaleas, anorexia, artralgias, astenia y adinamia, en ocasiones náuseas y vómitos (47).

En sus síntomas cutáneos, se presentan en forma aislada o mezclada, los siguientes síndromes: a) eritema nudoso, constituido por nudosidades, lesiones transitorias, profundas y dolorosas que desaparecen sin dejar huella clínica. Estas lesiones tienen una disposición y evolución especial, diferente a las nudosidades de otro tipo de eritema nudoso, aparece en cara y extremidades superiores. b) eritema polimorfo, producido por muchas causas y las lesiones son indistinguibles: manchas eritematosas con pápulas o ampollas que producen ardor y que aparecen en el tronco y en extremidades. c) Eritema necrosante o Fenómeno de Lucio. Sus síntomas generales son manchas en las extremidades, de color rojo y dolorosas, que podían terminar en ampollas o en úlceras y cicatrizar (47).

Los síntomas neurales son neuritis preexistentes que se exacerbaban y aumentan el dolor, distesie y los trastornos tróficos consecuentes (47).

La reacción leprosa se presenta entre el 60 y 75% de los casos lepromatosos y se desconoce la causa, el parecer se debe a un fenómeno inmunológico (47).

1.2.3 Panorama epidemiológico.

La lepra continúa siendo un problema importante de salud pública en Asia, África y América. La magnitud del problema a veces se expresa por el número de casos registrados, pero en realidad se toman en cuenta los casos estimados de lepra (39).

La lepra es una enfermedad cosmopolita, actualmente predomina en regiones tropicales y subtropicales, pero anteriormente existió en zonas con clima frío siendo endémica en algunos países europeos. El problema es más frecuente en África Central y el Sudeste Asiático, e inclusive es en esta última zona donde se considera tuvo su origen el padecimiento (22).

a) Distribución mundial de casos estimados de lepra y su comparación en 2 distintos años.

Región	Estimados (1982)	Estimados (1991)
África	3,500,000	916,000
América	400,000	391,000
Mediterráneo Oriental	250,000	207,000
Europa	25,000	9,000
Asia Sudoriental	5,350,000	3,750,000
Pacífico Occidental	2,000,000	238,000
Total	11,525,000	5,511,000

FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

Se observa que la frecuencia de la enfermedad a nivel mundial ha disminuido considerablemente, pero si se observa por regiones, se ve que no se ha logrado un gran avance en su control y prevención en América, Mediterráneo Oriental y Asia Sudoriental. En Europa y en el resto del mundo sí se ha logrado controlar. Aparentemente en África se ha disminuido la morbilidad, pero son cifras engañosas, ya que los datos son poco confiables al no tener contacto con muchas poblaciones del interior del continente, pero se cree haya el doble de lo estimado (22)(39).

b) Distribución de los casos en América.

Pais	Registrados (1986)	Registrados (1993)
Brasil	232,318	260,000
Colombia	20,602	19,000
Argentina	17,560	16,000
México	16,437	13,061 (1990)
Venezuela	12,082	Sin datos
E.U.	5,542	" "
Cuba	5,388	" "
Paraguay	4,956	" "
Rep. Dominicana	4,088	" "
Ecuador	2,950	" "

FUENTE: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

Se puede observar que el continente Americano no hay medidas de control y prevención, ya que no hay una disminución considerable de los casos en el transcurso de 7 años, y podría suponerse que la enfermedad está tomando nuevas fuerzas, por lo que se debe de ampliar la información sobre ella, principalmente en nuestro país y en los países con un alto índice de pobreza (22)(39).

1.2.4 Transmisión de la lepra.

Se acepta que el reservorio de la infección es el hombre manteniéndose la transmisión entre los propios seres humanos. Las fuentes de infección más importantes son los enfermos multibacilares. En relación con la puerta de salida, los datos bacteriológicos se inclinan por la respiratoria, por

cuanto las secreciones nasales de los enfermos lepromatosos constituyen la fuente bacilar más concentrada conocida. En cuanto a la transmisión dérmica, se ha encontrado que en piel intacta existen pocos bacilos, pero si hay nódulos ulcerados, se puede descargar una gran cantidad de bacilo (22).

Por estudios orientados hacia la transmisión de la lepra se ha colocado en 3 categorías, que se basan en observaciones clínicas, sistemas experimentales y estudios epidemiológicos.

1.- Liberación de microorganismos viables del hospedero al medio ambiente.

a) Piel. Se ha asumido que la lepra puede transmitirse por un prolongado contacto piel-piel. Esto, derivado de los signos cutáneos clínicos. Sin embargo, hay evidencia de que *M. leprae* no puede atravesar la epidermis intacta, pero, cuando la epidermis está herida, no sería irracional suponer que podría haber una infección si el bacilo es liberado de la superficie al medio ambiente.

b) Glándulas mamarias. La leche en la lactancia contiene una gran cantidad de *M. leprae*. Esto nos lleva a ver que si el lactante toma durante mucho tiempo este alimento, podría llegar a ingerir un número significativo de bacilos, pero esta ruta es poco conocida.

c) Tracto respiratorio superior. Las principales ulceraciones se encuentran en la nariz, por lo que es una fuente de donde se descargan un número importante de bacilos. Además, durante el estornudo, se lanzan al aire una gran cantidad de bacilos a una distancia de 30 a 50 cm.

2.- Presencia de microorganismos viables en el medio ambiente. El bacilo puede dispersarse lo suficiente para hacer daño, por lo que hay varias formas de hacerlo.

a) Polvo y gotitas. Se ha encontrado que *M. leprae* puede permanecer viable por 24 horas en lugares secos, permanece viable el 10% después de así 2 días y puede transportarse en las partículas de polvo.

b) Artrópodos chupa sangre. Pacientes con lepra lepromatosa o con dimorfa sin tratar, contienen en su sangre de 5,000 a 500,000 bacilos viables/mL. Lo que da por resultado la posible transferencia del bacilo por esta vía, pero es menor a la transmisión aérea.

c) Moscas. Cuando las moscas tienen contacto con secreciones nasales, o piel con lesiones ulceradas, pueden llevar entre sus patas una cantidad importante de bacilos y pasarlos de un lugar a otro. Esto, debido a que en varias partes del mundo no se cuenta con la higiene necesaria y estos vectores son transmisores de varias enfermedades importantes.

d) Otras posibles fuentes. Se ha mencionado en algunos reportes la presencia del bacilo, como ya se dijo antes, en animales como armadillos o chimpancés, por lo que posiblemente pueden ser una fuente de bacilos leproso.

3.- Entrada del agente patógeno dentro del nuevo hospedero humano y su distribución por todo el cuerpo. Los posibles sitios de entrada principales pueden ser:

a) Tracto respiratorio. Se considera que es el principal sitio de entrada, pero para ello se debe de tener un contacto prolongado con la fuente de infección.

b) Tracto gastrointestinal. Ya se mencionó que al alimentar a un lactante con leche infectada, éste recibe importante número de bacilos, pero también los alimentos pueden ser contaminados por vectores biológicos que se posan sobre ellos.

c) Piel. Ya se mencionó que sólomente si la piel sufrió un traumatismo y no se tienen buenas condiciones de higiene, puede suceder una infección.

d) Transporte de *M. leprae* del sitio de entrada a todo el organismo. La sangre es el principal medio de acarreamiento del bacilo, llevándolo a varios órganos donde se puede instalar y causar daño, como se ha demostrado en autopsias (10)(38).

En el último año se ha estado estudiando otra posible fuente de transmisión de la lepra, diferente a las ya mencionadas, es el caso de la transmisión por medio de leche bovina. La leche bovina es el alimento esencial en la mayoría de los países de África, Asia, el sur de E.U. y Noruega. Pero el consumo de ella varía de acuerdo a las costumbres, así, en la India, se piensa que al hervir la leche se pierden todas sus propiedades nutritivas, por lo que se prefiere el consumo de leche bronca. En este tipo de alimento se ha encontrado una gran cantidad de *M. leprae*, pero no se han realizado los estudios suficientes para asegurar que ésta sea la causa del aumento de lepra en esas regiones del mundo. Probablemente con las nuevas tecnologías, como la PCR (Polymerase Chain Reaction, Reacción en Cadena de la Polimerasa), se puedan detectar cantidades pequeñas de BAAR en este tipo de alimentos (13)(25).

1.3 Diagnóstico de la lepra.

1.3.1 Diagnóstico clínico.

En el diagnóstico de la lepra, el estudio clínico del paciente constituye el primero y el más importante de todos. La lepra es una enfermedad sistémica, pero afecta principalmente la piel y los nervios periféricos y son precisamente las manifestaciones dermatológicas y nerviosas las que van a permitir hacer un diagnóstico temprano. El diagnóstico diferencial debe realizarse deslindándola de algunos padecimientos infiltrantes de la piel como linfomas, lupus eritematoso, neurofibromatosis, esclerodermia, psoriasis; también de la leishmaniasis cutánea difusa, algunas micosis, el mixedema y la paquidermoperiostosis. Pueden encontrarse una o varias manchas hipocrómicas de forma y tamaño muy diferente (22)(50).

Los nódulos son manifestaciones importantes. Comienzan pequeños y en número escaso y paulatinamente van aumentando en número y tamaño. Son frecuentes en la cara, especialmente en las regiones ciliares, malares y en los pabellones auriculares que van afectando las facciones hasta deformarlas y darle al paciente un aspecto característico conocido como *facies leonina*. Otros pacientes presentan infiltración difusa generalizada que da a la piel un aspecto brillante, como si fuera edema. Hay alopecia completa de cejas, pestañas y vello corporal. Como dato común a todas estas manifestaciones cutáneas, hay un claro trastorno de la sensibilidad, que es la manifestación clínica de la neuritis; se trata de disestesia, que puede ser hipoestesia o anestesia. Para el diagnóstico es indispensable hacer la exploración de la sensibilidad, que comprende la búsqueda de reacciones al dolor, a la temperatura y al tacto. La sensibilidad al dolor se investiga mediante la prueba de "pica y toca", que se realiza con una aguja hipodérmica con la cual se toca al paciente con la punta o con el bisel y se le interroga acerca de si siente haber sido picado o tocado.

Para evitar respuestas subjetivas, el paciente debe de tener los ojos vendados. La sensibilidad a la temperatura se explora con ayuda de 2 tubos de ensayo, uno con agua caliente y el otro con fría. Indistintamente con uno u otro se ve tocando el paciente, comenzando en la piel sana y pasando a la zona sospechosa e interrogándolo acerca de la sensación que percibe. La sensibilidad al tacto se estudia utilizando una torunda de algodón que se hace pasar suavemente por la piel. El paciente debe de ir enumerando las veces que se le toca. En los niños es difícil realizar estas pruebas, por lo que se lleva a cabo la prueba de la histamina, que consiste en colocar una gota de solución acuosa 1:1,000 de histamina, en una zona sana y en otra sospechosa y posteriormente se escarifica y se seca con un algodón. En la piel sana aparece la triple respuesta de Lewis que consiste en la aparición de un eritema que eleva la piel donde estuvo la solución, después sobre este eritema se forma una roncha y finalmente aparece un área eritematosa periférica. En la piel con trastorno de sensibilidad aparece el eritema inicial y la roncha, pero no el eritema periférico, ya que este es provocado por un reflejo exónico. La falta de eritema muestra objetivamente que hay trastorno de la sensibilidad. Otra manifestación de la neuritis es el engrosamiento de los nervios, por lo cual la exploración de estos es muy importante. El signo de la cuerda de guitarra del nervio cutáneo del cuello es visible en la cara lateral del cuello, haciendo que el paciente voltee la cabeza hacia el lado opuesto (22).

Para hacer el diagnóstico diferencial se deben de realizar, además, estudios histopatológicos, bacteriológicos e inmunológicos (22)(50).

1.3.2 Diagnóstico histopatológico.

El estudio histopatológico en los enfermos de lepra, constituye una parte muy importante para el diagnóstico y debida clasificación de los pacientes, teniendo medidas y normas de calidad aplicadas desde la sección del sitio de

donde deberá tomarse la biopsia, la técnica correcta para su obtención, su tamaño, el tipo de fijación empleado, la orientación de los cortes y las tinciones realizadas.

La selección del sitio de donde se tomará la biopsia, se decidirá conjuntamente entre el clínico y el histopatólogo. Se deben de tomar varias biopsias cuando hay distintas lesiones con características diferentes. Para la fijación adecuada de la biopsia se deberá colocar en una solución de formaldehído al 10% donde permanecerá para su fijación por lo menos 24 horas (22).

Las características histopatológicas dependerán del tipo de lepra de que se trate, por lo que se tiene:

1.- Lepra lepromatosa (LL). Se encuentran BAAR abundantes en los raspados de la mucosa nasal y en las lesiones cutáneas, por lo que es infectante.

El granuloma está compuesto de histiocitos que desarrollan una intensa actividad fagocitaria englobando a los bacilos que invaden el sistema retículo endotelial. Como consecuencia, aumentan de tamaño y se degeneran, formándose así células espumosas conocidas como células de Virchow ó células lepromatosas. La LL tiene dos formas clínicas: a) Nodular, que se caracteriza por lesiones cutáneas, se observa la presencia de células gigantes de Virchow como consecuencia de la confluencia de varias células espumosas que, al dilatarse considerablemente por la presencia intracelular de numerosos bacilos y de sus productos de degeneración, estallan sus membranas y al no perder sus núcleos adquieren un aspecto sincicial. b) Difusa, se observa el fenómeno de "luna llena" en la cara, la piel con infiltraciones no se observa alterada, se observan células de Virchow alrededor

de vasos pilosos pero sin formar nódulos, hay movilización de histiocitos, dilatación y necrosis de capilares (22)(43)(47)(50).

2.- Lepra tuberculoide (LT). Se observa el granuloma de defensa: los macrófagos se han transformado en células epiteliales que rodeadas por linfocitos forman el granuloma tuberculoide con células gigantes tipo Langhans.

No se encuentra la presencia de BAAR, ya que son destruidos (22)(43)(47)(50).

3.- Lepra fronteriza (B). La característica esencial es la presencia de células epiteliales difusas extendidas a través del granuloma. Se encuentran en diferentes cortes, infiltrados tanto de tipo LL como LT. Las células gigantes de Langhan están ausentes, y los linfocitos pueden estar o no presentes. Se pueden observar bacilos aislados o en forma de pequeñas globias en el interior de los nervios ó de los músculos erectores del pelo. También se le conoce como Borderline o limítrofe (5)(22)(43).

4.- Lepra indeterminada (LI). Muestra un infiltrad inespecífico que se encuentra en piel, ganglios y nervios. Está constituido fundamentalmente por cúmulos más o menos extensos de linfocitos e histiocitos y en ocasiones de fibroblastos. Puede presentar la imagen tuberculoide o lepromatosa según el sitio del espectro en que se encuentre. Tenemos así: a) Indeterminada tuberculoide, el granuloma es similar al tipo tuberculoide, aparecen células gigantes de Langhans que son numerosas, hay un número regular de BAAR.

b) Indeterminada lepromatosa, hay escasos linfocitos, hay abundancia de BAAR, hay presencia de histiocitos y no se forman globias (22)(32)(43)(47).

Debe de haber una correlación entre los diagnóstico clínicos e histopatológicos en relación a la clasificación de la lepra, para dar un diagnóstico confiable y evitar fallas y un mal tratamiento al paciente (7).

1.3.3 Diagnóstico inmunológico.

El descubrimiento de la lepromina y su uso en pruebas cutáneas tardías aportaron un complemento invaluable en la clasificación y pronóstico de la lepra. La determinación de la respuesta inmunológica celular a través de pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía con antígenos de *M. leprae*, la desarrolló Mitsuda en 1919. Esta prueba consiste en inocular por vía intradérmica en la cara interna del brazo, una suspensión de *M. leprae* esterilizada por calentamiento (40 a 160 millones de bacilos/mL). Se considera positivo cuando en el sitio de aplicación aparece una induración mayor de 5mm de diámetro. Hay una primera reacción de llamada de Fernández, que se presenta a las 24-48 horas y es una reacción tardía. A los 21 días se presenta la reacción de Mitsuda, donde aparece un granuloma localizado. Cuando se utilizan bacilos de casos lepromatosos se conoce como lepromina-H, pero tiene gran contaminación de tejido. Actualmente se usa la lepromina-A, que se obtiene de armadillo, y que es más pura (22).

La reacción de Mitsuda varía de acuerdo al tipo de lepra, así tenemos:

- ✓ LL da Mitsuda negativa.
- ✓ LT da Mitsuda positiva.,
- ✓ LB puede dar positiva o negativa según el futuro del caso si ya está definido.
- ✓ LI la respuesta al Mitsuda dependerá del lugar en que se encuentre dentro del espectro inmunológico (22)(47).

Una de las perspectivas de identificación es mediante técnicas de biología molecular que han logrado la disponibilidad de sondas de ADN y la amplificación del genoma de *M. leprae* por acción de ADN polimerasa mediante el método conocido como PCR (polymerase chain reaction, reacción en cadena de la polimerasa), que teóricamente permite identificar desde un bacilo que esté presente en la muestra. Para ello se hacen pruebas en tejidos y sangre periférica obteniendo resultados alentadores, pero aún se necesita un mayor estudio para detectar anticipadamente el desarrollo de la enfermedad (22)(51).

Se han detectado varios antígenos de *M. leprae*, que se podrían utilizar como marcadores de riesgo, tal es el caso de dos antígenos encontrados en LL, de 65 kDa y 68 kDa; en los pacientes de riesgo, un antígeno de 16 kDa y en individuos sanos, uno de 18 kDa. Esto podría servir para predecir el desplazamiento del contacto hacia el extremo lepromatoso por medio de la técnica de Elisa, antes de la aparición de síntomas y signos clínicos (23).

También se ha desarrollado una técnica de aglutinación con látex para un serodiagnóstico rápido, utilizando un glicolípidofenólico específico (PGL-I) de *M. leprae*. Se utiliza por lo general la técnica de ELISA para detectar los anticuerpos contra PGL-I. Pero con la prueba de aglutinación en látex (LPAA), se obtiene una sensibilidad del 90% en casos multibacilares y 34.8% en casos paucibacilares. Por estas razones se muestra que LPAA, tiene sensibilidad y especificidad muy similar a ELISA, además de que es más fácil de utilizar, es rápida y su costo es menor. Esta es una alternativa para el futuro (40).

También se han desarrollado pruebas de fluorescencia como la de Absorción del Anticuerpo para Lepra (FLA-ABS). Esta prueba da positiva en casi el 100% de los casos bacteriológicamente positivos y sirve para detectar infecciones subclínicas con *M. leprae* en cualquier tipo de lepra (1).

1.2.4 MODELOS DE EXPERIMENTACION.

Como ya se ha mencionado, la lepra es una enfermedad exclusiva del ser humano, pero durante muchos años se buscó un modelo que permitiera estudiarla. Se han empleado peces, reptiles, aves y mamíferos, que suman más de 45 especies. El número de protocolos de inoculación, así como el de investigadores participantes, sobrepasa considerablemente al de especies ensayadas (22).

A continuación se hace una breve reseña de los experimentos para transmitir la lepra en animales (4)(9)(15)(22)(27)(29)(33):

1881 Neisser fracasa al transmitir al microorganismo a conejos y perros.

1882 Kobner falla al inocular monos de Java, cobayos, ratas blancas, ranas y anguilas.

1893 Tedeschi inocula la piamadre de un primate, que murió días después.

1897 Sticker inocula la mucosa nasal de primates, pero no concluyó el experimento.

1906 Nicolle inoculó monos macacos, ya que habían dado buenos resultados en la reproducción de enfermedades que se creían únicas del ser humano, pero no tuvo éxito.

1911 Couret fracasó en su intento al inocular renacuajos, ranas, tortugas, serpientes, carpas doradas y peces marinos.

1916 Mouritz informa de su fracaso al querer inocular material leproso en asistentes de un leprosario.

1925 Mariani fracasa al querer inocular seres humanos.

1939 Mitsuda reporta una reacción local en lechones.

1949 Sato obtiene resultados negativos al inocular 14 especies diferentes de animales (carpas doradas, ranas, sapos, pájaros irlandeses, canarios, loros, pericos, gallinas, ratones, cobayos, conejos, perros y conejos japoneses).

1956 Binford propone "ya que en el humano la lepra afecta principalmente las zonas frías, debemos seleccionar las partes frías de los animales para hacer la inoculación".

1960 Shepard reporta el éxito de su inoculación en cojinetes plantares de ratones (zonas frías). De esta forma se iniciaba una nueva era para el estudio de esta enfermedad.

1964 Frite, Wrinkley y Sánchez intentaron inocular peces y reptiles, pero fracasaron. Pero esto sirvió para eliminar a los reptiles y peces como posibles hospederos.

1971 Kirchheimer y Storrs logran infectar experimentalmente a un armadillo de 9 bandas (*Dasypus novemcinctus*). A la fecha éste ha sido el mejor modelo para experimentar vacunas, medicamentos y al propio microorganismo. El armadillo es un mamífero poiquiloterma cuya temperatura rectal oscila entre 30 y 36°C y la temperatura de sus tejidos varía de

acuerdo a la temperatura ambiental. Su ciclo de vida es de 12 a 15 años y sus crías son cuádruples monocigotos, lo que permite repetir el experimento con animales genéticamente idénticos. La infección leprosa se disemina a la piel, ganglios linfáticos, hígado, bazo, médula ósea y ojos; además, a diferencia de lo que ocurre en el humano, invade pulmones, corazón, estómago, vejiga, médula espinal y ocasionalmente el cerebro. Todo esto ha servido para estudiar metabólicamente al bacilo, su estructura antigénica, genética, desarrollo de vacunas, experimentos con fármacos, etc. Solo 3 países en el mundo han podido mantener bioterios con los armadillos, México, Venezuela y Estados Unidos.

1979 Amezcuca y col encontraron un armadillo silvestre con una infección similar a la lepra, por lo que se pensó que podían encontrarse en animales en forma natural también.

1980 Meyers reporta el hallazgo de un mono mangabey con lepra en forma natural, lo que despierta el interés en esta clase de mamíferos, pero hasta la fecha, sólo estos monos han presentado susceptibilidad a la enfermedad.

Como se puede observar, se ha buscado durante más de 115 años un modelo que permita estudiar esta enfermedad y sólo hasta recientemente se han encontrado pocas especies para ello. Cojinetes plantares de ratones, armadillos de 9 bandas y monos mangabey, la elección de alguno de ellos dependerá de los recursos con los que cuenta la institución y los fines que deseen alcanzar.

2.4 Tratamiento de la lepra.

2.4.1 Etapa presulfónica.

Esta enfermedad milenaria se ha caracterizado principalmente por su rechazo más que por la enfermedad misma. Es el más clásico ejemplo de enfermedad médico social, que estigmatiza y avergüenza a los que la padecen. Se pensaba que era incurable y pasaron muchos siglos antes de que empezara a buscarse una posible cura (22).

Inicialmente se utilizaron muchas sustancias, algunas tuvieron fama de ser efectivas, pero fue debido a que se consideraba un solo tipo de lepra, la tuberculoides (regresiva y que curaba espontáneamente) y no se tomaba en cuenta a la lepromatosa (espontáneamente incurable). El medicamento más famoso fue el aceite de chaulmoogra de las semillas de los árboles *Hydnocarpus kurzii* o *Taraktogenos kurzii* y usado inicialmente en la India y Birmania, se administraba por vía oral y causaba irritación gástrica, pero no tenía efecto sobre los casos lepromatosos, ya que los tuberculoides involucionaban espontáneamente (22)(47).

También se usaron yoduros, pero se sabe actualmente que son desencadenantes de la reacción leprosa. Otros medicamentos fueron el azul de metileno, vitamina D, diversos arsenicales, mercurio, azul de Bonney, toxoide y antitoxina diftérica, oro, suero, hemoterapia, etc (18)(22)(47).

En las islas del Caribe, principalmente en Cuba, se comía carne de tortuga para el tratamiento, pero no se lograba curar. De forma similar comían hojas de guanábana, zarzaparrilla e higuera, al igual que la corteza de la caoba, no se curaban, pero sí se alimentaban (6).

2.4.2 Etapa sulfónica.

1941 marca el inicio de la era sulfónica y de la curación de la lepra. En ese año un médico neumólogo usó por primera vez un medicamento preparado para combatir la tuberculosis y que había resultado ineficaz: el promin (4,4-diamino difenil sulfona, DDS o dapsona) y por primera vez en la historia de la humanidad, los casos lepromatosos mejoraron clínica y bacteriológicamente después de unos meses del uso del medicamento. A partir de este compuesto, se empezó a investigar sobre otros derivados, obteniéndose así la diazona, sulfetrone, promacetina, promizol, timosulfón, entre otros; pero fueron sustituidos nuevamente por DDS debido a su poca eficacia (6)(22)(47)(50).

La DDS es un medicamento de fácil manejo, bajo costo y buena tolerancia, la dosis es principalmente de 1 a 2 mg por kg de peso (50-100 mg/día) por vía oral. Es el tratamiento de base para todos los casos de lepra. Su mecanismo de acción parece ser similar al de los sulfamídicos, impidiendo la utilización del ácido p-amino benzoico por la bacteria para ser incorporado a la molécula del ácido fólico, con lo que se inhibe el desarrollo bacteriano (22)(47)(52)(20).

Se señalan como desventajas, su acción lenta, el hecho de que en algunos casos desencadena reacción leprosa y su resistencia. La sulfonorresistencia puede deberse a dos causas: la primaria, porque desde el principio los bacilos son ya sulfonorresistentes y la secundaria, porque la resistencia se desarrolla en el transcurso del tratamiento. Este último problema se ha estudiado en los modelos experimentales para encontrar la dosis efectiva en la cual no se genere la resistencia. El mejor avance de este estudio es el descubrimiento de que este medicamento no debe administrarse en monoterapia (22)(41)(47)(52).

Los efectos colaterales de la DDS, cuando no se administra en dosis óptimas son: metahemoglobinemia, manifestaciones cutáneas y gastrointestinales, eritema pigmentado, urticaria, dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica, sicosis y anemia transitoria (22)(47).

La acedapsona (diamino difenil sulfóxido, DDSO) es un derivado sulfónico inyectable de acción prolongada que se administra a dosis de 225 mg cada 60 ó 175 días. Tiene resultados favorables aunque provoca reacciones tóxicas como dermatitis y sicosis (22).

2.4.3 Etapa postsulfónica.

Las sulfonas siguen empleándose actualmente, pero se han seguido experimentando diversos medicamentos con el fin de encontrar mayores ventajas y una mejor y pronta curación. Algunos no tuvieron el éxito esperado y otros presentan alta toxicidad.

Se manejó, por ejemplo, a la vitamina E que se asoció a isoniacida y ácido ascórbico para potenciar su efecto, obteniéndose una ligera mejoría. Se emplearon la estreptomina y la dihidroestreptomina, que son medicamentos antifímicos, ésta última se puede usar en la reacción leprosa, pero ambas causan daño al 8o par craneal. El TB₁, derivado de las tiosemicarbazonas, eficaz contra la tuberculosis pulmonar, no tuvo el efecto deseado. El ETIP (isofalato de dietilditol) se utilizó tópicamente degenerando a los bacilos en 3 semanas, pero tiene un olor muy desagradable que no facilita su uso, además de provocar resistencia muy rápido. El isoxyl (4,4'-diisoamiloxiticarbanilida) tiene actividad tuberculostática, ayudando a desaparecer y disminuir los infiltrados. El D.P.T. (derivado de las tiocarbanilidas) favorece la desaparición de nódulos, sustituyéndolos por zonas atróficas de placas infiltradas y manchas; la

rinitis desaparece y no se observan efectos tóxicos, pero su acción es muy lenta. El tapazol, un antitiroideo, se probó en lepra lepromatosa, pero no tuvo efecto. La cicloserina, un antibiótico, no tuvo gran efecto, al contrario, era tóxico para el SNC y provocaba reacción leprosa. La sulfametoxipiridazina logró buenos resultados clínicos en los casos lepromatosos, como disminución de la infiltración y edema, regresión de la anestesia y disminución del volumen de los nervios, pero su inconveniente es que es muy tóxico y muy caro. El fanasil (sulfotomidina ó RO 4 4393), derivado de la sulfametoxipiridazina, es activo contra el bacilo de Hansen, ya que se observa mejoría baciloscóptica, el inconveniente es que desencadena la reacción leprosa exageradamente. Se probó con antibióticos como kanamicina y penicilina, entre otros, pero no dieron resultado (6)(35).

Después de tanta insistencia, se logró el descubrimiento de nuevos medicamentos que superaban a todos los anteriores, a excepción de la DDS, y que han ayudado a controlar y curar los casos de lepra, estos son:

i. 1Clofazimina (lamprén), es una iminofenazina, derivado de las fenazinas, un colorante, que ha demostrado acción antileprosa muy importante, semejante al DDS. Tiene acción antiinflamatoria que ayuda a controlar la reacción leprosa, es principalmente bacteriostático y débilmente bactericida. Es una droga bien tolerada a dosis menores de 100 mg por día. La dosis recomendada es de 50 mg diarios o 100 mg cada tercer día. Sus efectos colaterales más frecuentes consisten en una pigmentación rojiza, como un bronceado, que posteriormente se torna rojizo o gris oscuro. La coloración desaparece cuando se suspende el medicamento. Otros efectos son, sequedad de la piel, disminución de las lágrimas y de la sudoración, prurito, fototoxicidad, así como trastornos gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso), todo esto a dosis mayores de 100 mg diarios. No se han observado efectos sobre la visión, sólo un pequeño cambio

en la conjuntiva bulbar. No tiene efectos embriotóxicos, teratogénicos o mutagénicos. El hígado no es afectado. Se puede decir que es una droga de uso seguro. Su mecanismo de acción se debe a su efecto sobre el anión superóxido e induce la síntesis de enzimas lisosomales en macrófagos, ayudando a la fagocitosis de los bacilos por los neutrófilos. De igual forma se ha observado su efecto sobre el tratamiento de la úlcera de Buruli, psoriasis pustular y pioderma gangrenoso. Genera muy poca resistencia, aunque se ha reportado que el tratamiento por más de 7 años puede generarla (22)(30)(47)(50)(57).

ii. Rifampicina. Es un derivado semisintético de la fermentación de *Streptomyces mediterranei* y actúa inhibiendo la síntesis del ADN. Ayuda a que el enfermo lepromatoso deje de ser infeccioso. Se le considera el fármaco antileproso más potente. Su dosis de inicio es de 600 mg al día y 300 mg de sostén. Sus principales efectos colaterales son hepatotoxicidad, disminución de la vida media de la DDS, disminuye los niveles plasmáticos de hipoglucemiantes, warfarina, adrenocorticoides, digitálicos y anticonceptivos. Es un medicamento bien tolerado, pero su inconveniente es que es muy caro. Genera resistencia si se administra intermitentemente o a dosis menor a la terapéutica. La resistencia se debe a mutaciones sin sentido en el ADN del bacilo, y debe detectarse rápidamente para dar un mejor tratamiento con otro medicamento (21)(22)(47)(50).

iii. Claritromicina. Es un antibiótico macrólido que inhibe el metabolismo del bacilo en concentraciones bajas comparadas a otros fármacos antileproso. Es de reciente estudio, su mecanismo de acción es el de interferir sobre la síntesis de proteínas bloqueando la función ribosomal. En estudios realizados en animales, con cepas resistentes a dapsona y rifampicina, se ha demostrado que al combinarse con ellos, se logra inhibir el crecimiento del bacilo (16)(56).

iv. Análogos de fenazina. Debido al buen resultado de la clofazimina, se empezaron a buscar análogos con mayor efecto, por lo que se sintetizaron varios compuestos sin nombre genérico, identificados por claves. Se probaron 25 análogos, de los cuales 3 fueron activos a una concentración de 0.01 % (conocidos como B746, B4087 y B4101), y 2 a 0.001 % (B4087 y B4101) que fueron ligeramente más activos que la clofazimina. Aún siguen en experimentación en animales y, en un futuro, al seguir siendo estudiados, podrán ser una alternativa más en el tratamiento contra la lepra (53).

v. Combinación de medicamentos. Durante muchos años se usó la monoterapia para tratar la lepra, lo que ocasionaba que se generara una resistencia relativamente rápida, principalmente con DDS, debido a la irregularidad del tratamiento y a dosis bajas o intermitentes. Por lo que actualmente se piensa en la combinación de dos o más medicamentos para combatir la lepra. Las principales combinaciones son DDS clofazimina ó DDS rifampicina. Se siguen buscando mejores combinaciones al ir descubriendo nuevos fármacos, evaluándose al comparar con las actuales terapias multidrogas (7)(8)(17)(24)(47).

vi. Tratamiento de la reacción leprosa. Debido a que los mismos medicamentos pueden despertar esta reacción, se ha buscado inhibirla o por lo menos disminuirla. Se han utilizado analgésicos, antiinflamatorios (aspirina, indometacina, fenilbutazona), pero sólo actúan sobre algunos de los síntomas. Los corticosteroides están contraindicados, ya que si bien producen una rápida mejoría, los rebotes y la farmacodependencia producen más daño, incluso la muerte. El medicamento de elección para el control de la reacción leprosa es la talidomida, medicamento rechazado por la humanidad debido a sus efectos teratogénicos, pero que controla rápidamente los brotes reaccionales aún cuando no tiene acción sobre la lepra en sí. Se usa principalmente en la terapia multidroga. Sus dosis son menores a 200 mg/día.

La fiebre desaparece de 2 a 3 días, el fenómeno de Lucio de 3 a 4 semanas y es un medicamento bien tolerado. Sus principales efectos colaterales son: edema maleolar, constipación de tipo transitorio y ligera somnolencia. Debe ser prohibido durante el embarazo debido a sus graves efectos teratogénicos ya que puede provocar focomielia (falta de brazos). No se sabe exactamente como actúa, parece ser que bloquea la producción de IgG e impide la llegada de los polimorfonucleares. En caso de que no sea posible usarla, se da clofazimina en dosis de 100 a 200 mg/día (22)(47).

vii. Tratamientos complementarios. Antes de iniciar el tratamiento antileproso, es conveniente tratar otras enfermedades incurrentes como la parasitosis, diabetes, tuberculosis, entre otras y mejorar el estado general del paciente para tener una mejor respuesta al tratamiento (47).

1.5 Medidas de prevención.

1.5.1 Salubridad y control de la enfermedad.

La mayoría de los lugares donde la lepra se encuentra en forma endémica se caracterizan por ser pobres y con medidas de salubridad muy deficientes. La mayoría de la población de los países en vías de desarrollo sufren grandes problemas económicos, pero en la gente más pobre, además de ello, se presentan problemas de salud debido a la falta de los servicios básicos como agua potable, drenaje, buena alimentación, etc. Y es aquí donde las enfermedades bacterianas tienen su apogeo, como lo es el cólera, la tuberculosis, la lepra, entre otras. Esto es un problema que dificulta la posible erradicación de estas enfermedades, sin tomar en cuenta la ignorancia de la gente. En África y en la India es donde la lepra se encuentra muy distribuida, en Latinoamérica y otras regiones en menor proporción.

Como ya se ha mencionado, existen varias posibles formas de transmisión de la lepra, como lo es la entrada del bacilo por las heridas en la piel, por la vía respiratoria, glándulas mamarias, por medio de vectores como artrópodos y moscas, y por alimentos como la leche (10)(13).

Conociendo las posibles fuentes de transmisión de la lepra, los gobiernos pueden establecer medidas de salubridad y prevención para evitar que se propague y siga afectando a la población.

Llevando a cabo medidas básicas de higiene y proporcionando una orientación adecuada a la población, se puede disminuir sensiblemente el riesgo de transmisión, por lo que se podría proponer:

i. Si se tiene un enfermo de lepra, es necesario reforzar las medidas de higiene personal y del lugar, sobre todo si se mantiene un contacto prolongado piel-piel, y prevenir y curar las posibles heridas en elle.

ii. Debido a que hay una gran cantidad de bacilos en la mucosa nasal, enseñar al enfermo a taparse la nariz y la boca cuando estornude, para evitar que el bacilo se esparza y pueda penetrar por vías respiratorias altas de alguna persona susceptible.

iii. En caso de que una madre sospeche que padece lepra, debe de recurrir a los servicios médicos para orientarse sobre la alimentación que le puede dar a su hijo en caso de estar amamantándolo.

iv. Mantener el control sobre artrópodos y moscas en los lugares con enfermos, si es posible sin el uso de insecticidas, manteniendo medidas adecuadas de higiene.

v. La leche debe ser hervida para evitar esta posible fuente de contaminación.

Si se pueden llevar a cabo estas sencillas medidas, se puede disminuir no sólo esta enfermedad, sino muchas más que actualmente están azotando a toda la población del planeta.

Recientemente se encontró a un enfermo de SIDA con lepra en la ciudad de Riberáo Preto, en Brasil. Brasil es el segundo país después de la India, con mayor número de casos de lepra y el 5o. en casos de SIDA. En el estudio realizado a este paciente, se encontró que tenía lesiones tipo eritema nodoso, lesiones con centro púrpura, fiebre, neuritis, otitis y se le diagnosticó lepra lepromatosa. Se le dió el tratamiento normal, pero después

de varios meses se presentaron reacciones de eritema nodoso lepromatoso. El paciente se drogaba utilizando jeringas sin esterilizar, por lo que al realizársele el estudio de ELISA, se descubrió al virus del SIDA. EL paciente murió (3)(34).

1.5.2 Desarrollo de vacunas.

Aunque la incidencia mundial de la lepra es muy baja en comparación con otras enfermedades, aún sigue siendo estigmatizante. Durante siglos se ha controlado de muy diversas formas, desde la marginación de los enfermos, hasta el tratamiento multidroga actual. Los esfuerzos se han dirigido principalmente al quimioterapéutico, pero el uso prolongado ha provocado la resistencia en los tratamientos monoterapéuticos y el costo de los tratamientos multidroga es elevado, por lo que se ha hecho cambiar el rumbo sobre el control, buscando otras alternativas, las vacunas (12)(22)(50).

El desarrollo de vacunas no ha sido fácil debido a lo peculiar de la enfermedad y a que las grandes desventajas son la falta de acceso a gran cantidad de antígenos, al largo periodo de incubación y a la falta de pruebas inmunológicas que permitan identificar a individuos enfermos. El descubrimiento de armadillos y monos mangabey como modelos de experimentación ha abierto un nuevo camino para el estudio y desarrollo de nuevas vacunas (22)(26)(36).

En 1939 se probó la efectividad de la protección inmunológica contra la lepra utilizando la vacuna BCG, observando que 90% de los pacientes se convirtieron de lepromino negativo a lepromino positivo. Esto se probó en varios lugares como Brasil, Venezuela, Uganda, Nueva Guinea, Birmania, India y

Malawi, pero los resultados no fueron muy buenos, por lo que ya no se utilizó la BCG como medida de prevención contra la lepra (50).

De acuerdo con la evolución clínica, debe de existir una correlación entre la reactividad de la respuesta inmunológica celular y la protección contra el bacilo de Hansen; en los pacientes con las formas tuberculoideas y limitrofe tuberculoide existe una buena reactividad a los antígenos de *M. leprae* y su proliferación es limitada; al contrario de las formas lepromatosa y limitrofe lepromatosa en que los bacilos proliferan exhaustivamente y los pacientes carecen de reactividad celular específica a los antígenos de *M. leprae* (12)(22)(50).

Actualmente se le han dado dos usos racionales a las vacunas experimentales contra la lepra, uno es la inmunoterapia, con el propósito de que los pacientes lepromatosos y limitrofe lepromatosos inmunológicamente anérgicos a *M. leprae*, logren despertar una respuesta celular y así curen su infección; el otro uso es la inmunoprofilaxis, a fin de proteger a una población en riesgo de adquirir la infección. Es importante hacer notar que no existe una vacuna contra la lepra, son más bien "candidatos a vacunas" (22)(50).

Existen 3 candidatos a vacunas y éstos son 2:

i. Vacunas de primera generación. éstas caen en dos tipos: las que usan a *M. leprae* en una u otra forma y las que emplean micobacterias cultivables *in vitro*. Hay 5 candidatos que son (11) (12)(22)(42):

a) Vacuna con *M. leprae* muerto. Se utiliza en la inmunoprofilaxis, en las poblaciones con riesgo de contraer la enfermedad.

b) Vacuna con *M. leprae* muerto y BCG vivo. Es un agente inmunoproláctico e inmunoterapéutico. Su estudio se realizó en seres humanos. Se encontraron excelentes resultados en todos los estudios realizados, los cuales se compararon con el tratamiento quimioterapéutico, dando al final valores similares de recuperación.

c) Vacuna con *M. vaccae* (muerto) y BCG (vivo). Esta vacuna está en fase de experimentación en varios animales, ésto con el fin de probar la eficacia de la BCG en la profilaxis con una micobacteria del medio ambiente que comparte ciertos antígenos con *M. leprae*. Hasta el momento los resultados son mejores utilizando únicamente BCG.

d) Vacuna con bacilos ICRC. Los bacilos ICRC (Indian Cancer Research Centre) se aislaron y se cultivaron *in vitro* a partir de lepromas de pacientes lepromatosos. Es un BAAR, es de crecimiento lento y pertenece al complejo MAIS (*Mycobacterium avium-intracellulare-scrofulaceum*). En algunos estudios se encontró que cruza con antígenos de *M. leprae*. Provoca la conversión de lepromino negativo a lepromino positivo, pero debe de aplicarse a niños mayores de 5 años, ya que los menores no se convierten en la mayoría de los casos a lepromino positivo; en pacientes se administra una dosis de 50 mcg (1,000 millones de bacilos) y en individuos sanos 5 mcg (100 millones de bacilos).

e) Vacuna con *M. habana*. Se aisló de casos de tuberculosis pulmonar y en los ensayos en modelos experimentales presentó mejor eficacia que la BCG, además de cruzar con *M. leprae*, aún no se prueba en seres humanos.

ii. Vacunas de segunda generación. Están compuestas por fracciones del microorganismo que induzcan una eficiente inmunidad celular

protectora y, a la vez, carezcan de las fracciones que puedan tener efecto inmunosupresor. Existen 2 candidatos (22)(50):

a) Subunidad PP-I de bacilos ICRC. Se obtuvo por ruptura del bacilo por ultrasonido, tiene un peso de 1,000 kDa. Al inocularse en pacientes sanos lepromino negativos, el 80% se convirtió en lepromino positivo. Aún sigue en fase de estudio.

b) Fracciones de la pared celular de *M. leprae*. Se encuentra en estudio en animales. Se han hecho varias extracciones de la pared celular del bacilo, obteniendo 3 fracciones:

1.- La fracción insoluble de la pared (CWIF), obtenida después de una extracción exhaustiva de lípidos, carbohidratos y proteínas solubles.

2.- El núcleo de la pared celular (CWC), se obtuvo después de tratar a la CWIF con detergente (dodecil sulfato de sodio) para eliminar proteínas insolubles unidas no covalentemente.

3.- Y el complejo péptido glicano-proteína (PPC) que se obtiene después de eliminar los ácidos micólicos y la arabinogalactana. Los estudios realizados hasta la fecha son alentadores, y tal vez en un futuro se inicie un estudio piloto en humanos.

iii. Vacunas de tercera generación. Con los avances en la construcción de genotecas y en la clonación de genes para *M. leprae*, se abre, en teoría, la posibilidad de crear una vacuna recombinante contra la lepra. Se han logrado aislar 12 de los genes que codifican para los principales antígenos proteícos de *M. leprae*. Gracias a éstos, se ha propuesto el desarrollo de vacunas experimentales en animales, hay 2 candidatos (12)(22)(50):

a) BCG recombinante. Aún se busca el bacteriófago que sirva como vehículo, pero las razones para elegir al BCG son: que se ha aplicado a más de 3,000 millones de seres humanos y la frecuencia de complicaciones serias es baja; es, junto con la antipoliomielítica, recomendada por la OMS para aplicarse al nacer; se requiere de una sola inoculación para inducir inmunidad de 5 a 50 años; es el mejor coadyuvante para la inmunidad celular y es muy barata en comparación a otras.

b) Virus de vaccina recombinante. Únicamente se utiliza como vehículo de expresión de genes de *M. leprae*, sigue en estudio.

Pero cada individuo reacciona en forma diferente, algunos no despiertan respuesta al estar en contacto con la bacteria y otros son muy susceptibles. Falta mucho por descubrir, pero la esperanza sigue existiendo a medida que avanza la tecnología y la ciencia (12).

CAPITULO 2

LA LEPRO EN MEXICO

3.1 Inicios en nuestro país.

Al parecer, la lepra llegó a nuestro país con el arribo de los españoles por Yucatán en el siglo XV, pero también se cree que entró por medio de los esclavos negros traídos desde África y de las antillas caribeñas. Los primeros casos de los que se tiene noticia en el país datan del siglo XVIII. Pero al igual que en el resto del mundo, se le consideró como una "marca" de los impuros, por lo que no se realizaron esfuerzos para su posible tratamiento (6)(50).

En 1930 se instala un servicio de profilaxis de la lepra fundado a instancias del Dr. Jesús González Ureña. Esta constituye la primera acción oficial contra la lepra (50).

En 1937 se inaugura el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua por el Dr. Latapí en la Ciudad de México, iniciando nuevas ideas sobre el control de la lepra. Se instrumentó la Campaña Contra la Lepra, sustentada en las actividades de dos centros dermatológicos en la Ciudad de México a los que acudían enfermos voluntariamente (47)(50).

En 1938 se inaugura el sanatorio Dr. Pedro López de Zoquiapan, Estado de México, único leprosario oficial del país. Para 1946, el Dr. Latapí inicia el tratamiento sulfónico contra la lepra en México. En 1948 se establece la Fundación de la Asociación Mexicana de Acción Contra la Lepra, A.C. para colaborar con las autoridades en el tratamiento y atención de los pacientes con lepra y para el estudio de la enfermedad (47).

En 1960 se lleva a cabo una evaluación de los casos y de la campaña contra la lepra, observándose un incremento en la incidencia, a pesar de la campaña. Se cambió el nombre de Campaña Contra la Lepra por el de Programa Nacional para el Control de Enfermedades Crónicas de la Piel (nombre con el que seguramente tendría mayor aceptación entre la población). Se inició bajo la dirección y supervisión de dermatoleprólogos en base a unidades móviles y centros dermatológicos con el fin de detectar el mayor número de casos de lepra y ponerlos en tratamiento, así como proporcionar rehabilitación física y moral a los enfermos. Se adoptó la estrategia de formar cuatro zonas que dependieran de los estados y territorios. Como resultado se lograron detectar en menos de 5 años 7,160 casos (el 50 % de los casos identificados en los 30 años anteriores), la gran mayoría con formas incipientes de la enfermedad, por lo que se dió mucha importancia a la educación para la salud (22)(47)(50).

A partir de la década de los 60's se realizaron varias investigaciones con diferentes fármacos, nuevos y provenientes de otros países. Aquí destaca el uso de la talidomida por el Dr. Saúl en 1967, para el tratamiento de la reacción leprosa (22)(47)(50).

2.2 Cuadro clínico.

2.2.1 Panorama epidemiológico.

Aunque la endemia en el país se considera poco intensa en relación con el panorama mundial, se continúa considerando como un problema de salud pública. La distribución geográfica es irregular, aunque hay enfermos en todas las entidades. Existe una zona que se identifica claramente como leprógena, ubicada fundamentalmente en la zona de la costa del Océano Pacífico donde, en 10 estados hasta 1990, habitaba el 78 % de los enfermos (cuadro 1). Esta área corresponde al 27 % del territorio nacional y en ella radica el 28 % de la población, sobresaliendo los estados de Jalisco, Sinaloa, Guanajuato y Michoacán (22)(50).

CUADRO 1

ESTADOS DE LA REPUBLICA CON MAYOR PROBLEMA DE LEPRO EN 1990

Estado	No. de casos (% nacional)	Población estatal (% nacional)
Sinaloa	2,838 (17.00%)	2,210,766 (2.72%)
Colima	522 (3.13%)	426,656 (0.52%)
Nayarit	567 (3.40%)	816,112 (1.01%)
Guanajuato	2,481 (14.84%)	3,980,204 (4.91%)
Jalisco	3,177 (19.03%)	5,278,987 (6.51%)
Michoacán	1,847 (11.06%)	3,534,042 (4.36%)
Sonora	590 (3.53%)	1,822,247 (2.25%)
Morelos	270 (1.62%)	1,195,381 (1.47%)
Guerrero	511 (3.06%)	2,622,067 (3.23%)
Zacatecas	258 (1.54%)	1,278,279 (1.58%)
Resto del país	3,639 (21.79%)	57,939,293 (71.4%)
TOTAL	3,639 (21.79%)	57,939,293 (71.4%)

FUENTE: Programa Nacional de Control de Lepros, DGMP, SSA.

Los últimos casos reportados a nivel nacional fueron proporcionados por la Dirección General de Epidemiología. Estos datos son de 1993, ya que no se cuenta con los datos acumulados de 1994, y no aparecen los datos en lo que va de 1995. Los datos recabados se resumen en los cuadros 2,3 y 4 del año 1993.

En el cuadro 2 se aprecia el número de casos reportados por cada institución, resaltando los reportados por la SSA, después los del IMSS, luego los del ISSTE y, al final, los reportados por otras instituciones. La SSA está al alcance de más habitantes, ya que muchos trabajadores no están asegurados en el IMSS o el ISSTE y además no pueden pagar instituciones privadas, por lo que atiende a más personas de bajos recursos económicos. En este año se reportaron únicamente 388 casos de lepra en todo el país, esto aparentemente indicaría que, al comparar con 1990, la lepra se está erradicando de México en forma eficaz, pero más adelante se verá que no es así.

En el cuadro 3 se puede apreciar que los meses en que se presentó un mayor número de casos son los de invierno con 136 (diciembre a febrero), sigue verano con 110 (junio a agosto), otoño con 83 (septiembre a noviembre) y, al final, primavera con 59 (marzo a mayo). Esto parece indicar que cuando hace mucho frío o mucho calor se presenta una mayor probabilidad de que se manifieste la enfermedad y en las estaciones intermedias el riesgo es relativamente menor.

En el cuadro 4 se observan grupos estarios en los que, a mayor edad, hay mayor número de casos de lepra, presentándose en los adultos mayores de 65 años, posteriormente de 45 a 64 años, luego de 25 a 44 años, de 15 a 24 años, de 5 a 14 años, de 1 a 4 años y al final menores de 1 año. Esto confirma que la enfermedad puede tener grandes períodos de incubación, ya que la primoinfección puede presentarse a una edad joven y manifestarse años después.

**CUADRO 2
CASOS DE LEPRA POR FUENTE DE NOTIFICACION**

FUENTE DE NOTIFICACION					
ENTIDAD	SSA	IMSS	ISSSTE	OTRAS	TOTAL
Agascalientes	1	0	0	0	1
Baja California	0	0	0	1	1
Baja California Sur	0	0	0	0	0
Campeche	1	0	0	0	1
Coahuila	0	2	0	1	3
Colima	8	0	0	0	8
Chiapas	0	0	0	0	0
Chihuahua	8	0	0	0	8
Distrito Federal	40	0	0	0	40
Durango	6	0	0	0	6
Guanajuato	15	7	0	0	22
Guerrero	36	12	0	0	48
Hidalgo	0	1	0	0	1
Jalisco	8	0	0	0	8
México	0	0	0	0	0
Michoacán	28	1	0	0	29
Morelos	6	1	0	0	7
Nayarit	92	0	0	0	92
Nuevo León	1	0	0	0	1
Oaxaca	2	11	0	1	14
Puebla	3	0	0	0	3
Querétaro	4	0	0	0	4
Quintana Roo	0	0	0	0	0
San Luis Potosí	2	1	0	0	3
Sinaloa	39	2	0	0	41
Sonora	37	0	0	0	37
Tabasco	0	0	0	0	0
Tamaulipas	2	1	0	0	3
Tlaxcala	0	0	1	1	2
Veracruz	4	0	0	0	4
Yucatán	0	0	0	0	0
Zacatecas	1	0	0	0	1
Total	334	79	1	4	388

FUENTE: SS-EPI-1-88. DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA, SSA.

CUADRO 3
DISTRIBUCION DE CASOS POR MES
M E S

ENTIDAD	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	TOT
Agascalientes	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Baja California	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Baja California Sur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Campeche	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Coahuila	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3
Colima	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	8
Chiapas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chihuahua	2	0	2	0	0	0	0	0	3	2	0	0	8
Distrito Federal	0	3	8	3	1	6	15	0	1	0	3	0	40
Durango	3	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	6
Guajuato	0	2	1	2	1	2	1	1	4	1	6	1	22
Guerrero	0	5	5	0	5	1	1	7	4	6	2	12	48
Hidalgo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Jalisco	0	2	0	1	2	1	0	0	0	0	1	1	8
México	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Michoacán	1	3	2	0	0	1	5	4	5	2	1	5	29
Morelos	0	2	0	1	1	2	0	0	1	0	0	0	7
Nayarit	0	0	0	1	1	41	0	1	1	0	1	46	92
Nuevo León	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
Oaxaca	0	0	11	0	0	0	1	1	1	1	1	0	3
Puebla	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Querétaro	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	4
Quintana Roo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
San Luis Potosí	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	3
Sinaloa	3	2	2	2	2	5	8	0	6	0	9	2	41
Sonora	1	0	0	0	1	0	0	1	1	3	3	27	37
Tabasco	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6
Tamaulipas	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	5
Tlaxcala	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Veracruz	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	4
Yucatán	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Zacatecas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	4	11
Total	12	23	31	11	17	60	34	16	32	21	30	101	388

FUENTE: 59-EPI-1-86. DIRECCION GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA, SSA.

En el cuadro 5 aparecen los datos proporcionados por el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua de enero a octubre de 1995.

Este lugar es el principal centro especializado en el tratamiento de la lepra a nivel nacional. Aquí llegan pacientes de diversos estados del país para ser tratados no sólo contra la lepra, sino también contra otras infecciones

dermatológicas. Se han diagnosticado 1,480 casos, resaltando que en niños casi no se presenta la lepra y si en personas adultas. También se aprecia que

CUADRO 4
CASOS DE LEPROA DE ACUERDO A LA EDAD
M E S

ENTIDAD	< 1	1-4	5-14	15-24	25-44	45-64	65<	TOT
Aguscalientes	0	0	0	0	0	1	0	1
Baja California	0	0	0	0	0	1	0	1
Baja California Sur	0	0	0	0	0	0	0	0
Campeche	0	0	0	0	0	2	0	1
Coahuila	0	0	0	1	1	1	0	3
Colima	0	0	0	2	2	0	4	8
Chiapas	0	0	0	0	0	0	0	0
Chihuahua	0	0	0	0	1	5	2	8
Distrito Federal	0	2	2	3	7	18	8	40
Durango	0	0	0	0	0	2	4	6
Guanaajuato	4	0	1	1	2	9	5	22
Guerrero	0	4	2	3	5	19	15	48
Hidalgo	0	0	0	0	0	1	0	1
Jalisco	0	0	0	0	2	2	4	8
México	0	0	0	0	0	0	0	0
Michoacán	0	0	1	6	7	11	4	29
Morolos	0	0	0	0	1	2	4	7
Nayarit	0	0	1	9	8	23	50	92
Nuevo León	0	0	0	0	2	0	0	2
Oaxaca	0	5	4	1	1	2	0	13
Puebla	0	1	0	0	1	1	0	3
Querétaro	0	0	1	1	0	1	1	4
Quintana Roo	0	0	0	0	0	0	0	0
San Luis Potosi	0	0	0	0	1	0	2	3
Sinaloa	0	0	1	2	4	16	18	41
Sonora	0	0	1	11	3	10	12	37
Tabasco	0	0	0	0	0	0	0	0
Tamaulipas	0	0	1	0	1	3	0	5
Tlaxcala	0	0	0	0	0	0	0	0
Veracruz	0	0	0	0	0	4	0	4
Yucatán	0	0	0	0	0	0	0	0
Zacatecas	0	0	0	1	0	0	0	1
Total	4	12	15	41	49	134	133	388

el número de casos es mayor que en 1993, lo que posiblemente indica que en ese año no se llevó un buen control estadístico, ya que de 1990 a 1993 no se pudo disminuir rápidamente el número de pacientes y en los 2 años siguientes, sube de nueva cuenta en forma alarmante. Tal parece que no hay una buena comunicación entre las instituciones, ya que al revisar el nuevo Boletín de

Epidemiología, editado por la Dirección General de Epidemiología, de 1995 no se mencionan los casos de lepra en el país, mientras que en el Centro Pascua se siguen reportando más de 1,400 casos en 10 meses.

CUADRO 5
CASOS DE LEPRA EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA
(ENE-OCT 1995)

TIPO DE LEPRA	< 1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-64	65<	?	TOT
Lepromatosa	0	1	3	33	41	199	497	291	27	1092
Dimorfa	0	0	3	5	14	47	96	69	5	239
Indeterminada	0	0	0	1	3	20	27	22	2	75
Tuberculoide	0	0	0	2	9	20	32	14	0	74
TOTAL	0	1	6	41	67	286	652	396	34	1460

FUENTE: BIBLIOTECA Y DEPTO. DE TRABAJO SOCIAL DEL CENTRO
DERMATOLOGICO LAOISLAO DE LA PASCUA.

Al observar las estadísticas, se puede apreciar que únicamente se ha controlado pero no eliminado la lepra de nuestro país, esto debido a que no existen campañas que abarquen todos los rincones, además de la falta de información sobre la misma, ya que al ser una enfermedad estigmatizante, muchos no la mencionan o no acuden al médico ante sus posibles inicios. También cabe mencionar que en casi todas las clínicas de pequeños poblados (ranchos, pueblos) no se cuenta con el equipo, instrumental, reactivos y medicinas para detectar y curar la lepra, por lo que al ser notoria deben de viajar a centros dermatológicos especializados para que se pueda llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento adecuados.

La lepra lepromatosa se presenta con mayor incidencia que todas las demás, resaltando que se presenta más en pacientes mayores de 45 años. De igual forma, la indeterminada, la dimorfa y la tuberculoide se presentan con mayor frecuencia a esta edad. En cambio, en niños y jóvenes casi no se presenta la indeterminada y la tuberculoide, y en menores de 14 años se presenta poco la lepromatosa y la dimorfa.

2.2.2 La lepra en los niños.

Hace más de 30 años, los niños eran muy afectados por la lepra, esto debido a la absoluta dependencia del adulto, ya que al estar en contacto íntimo con personas con lepra, especialmente cuando el enfermo es la madre o el padre, se facilita la condición que se ha considerado básica para la transmisión de la enfermedad: el íntimo y prolongado contacto con un enfermo infectante. La mayoría de la incidencia era en la segunda infancia y disminuía en los menores de 20 años. Existen muchos datos que aseguran que la transmisión es por contacto directo y no hereditaria. Esto se ha podido constatar al separar a los niños del o los padres con la enfermedad, pues de esta manera no la presentan. No obstante, como se sabe son necesarias varias condiciones para que se lleve a cabo el contagio y no únicamente el contacto directo, como las condiciones de vida (servicios públicos), enfermedades que provoquen la salida del bacilo por secreciones (gripa, tos, catarro), heridas constantes que estén en contacto íntimo con el enfermo, etc (48).

La lepra en los niños tiene los mismos aspectos clínicos que en los adultos y también puede haber casos lepromatosos, tuberculoides, indeterminados y dimorfos. Las manifestaciones iniciales adquieren a menudo un aspecto banal que puede pasar inadvertido. A veces la manifestación puede ser una mancha blanquecina sobre todo situada en las mejillas, en las regiones glúteas y los muslos, mancha que puede progresar o regresar espontáneamente y que se puede confundir con otra enfermedad (por ejemplo, vitiligo) si no se tiene una buena instrucción dermatológica. Las manifestaciones iniciales también pueden ser erupciones, nódulos pequeños similares a los de la lepromino reacción y algunas alteraciones neurológicas como alteraciones de nervios (en especial el facial y el cubital), trastornos de la sensibilidad, entre otros. Todas estas manifestaciones clínicas pueden ser

fugaces y desaparecer sin dejar rastro o bien transformarse en lesiones más evidentes (22)(48).

El tratamiento en el caso tuberculoide, es únicamente de apoyo en algunas ocasiones y, en el caso lepromatoso, es con DDS o con terapia multidroga. Actualmente la incidencia en los niños ha disminuido considerablemente, tal parece que la aplicación de la BCG a nivel nacional (que puede dar reacción cruzada para *M. leprae*), la concientización de los padres enfermos y el mejoramiento de los servicios públicos, han contribuido a este resultado. Ya se mencionó que en muchos países con un alto índice de casos de lepra, al utilizar la BCG se ha logrado cierta inmunización ante la enfermedad. Pero no se puede decir que la vacuna sea una protección contra la lepra hasta que no se haya estudiado antigénicamente al bacilo de Hansen (22)(48)(50).

En el Instituto Nacional de Pediatría no se han reportado casos de niños con lepra, en el Hospital General y en el Centro Pascua los casos son muy escasos para los niños.

2.3 Tratamiento de la lepra.

2.3.1. Primeros medicamentos utilizados.

En México se utilizaron inicialmente dos sustancias, una de ellas sin acción farmacológica, la margarita de Jalisco (*Karwinskia latifolia*) que al administrarse a los pacientes aparentemente los mejoraba, pero la realidad era porque al usar este producto dejaban de tomar el aceite de chaulmoogra y se sentían mejor. La otra sustancia era muy tóxica por contener acetato de talio llegando a provocar la ceguera en algunos pacientes o daño renal, sicosis o alopecia general, se llamaba plualvarina, nombre dado en honor de dos importantes políticos mexicanos de la década de los veinte:

Plutarco Elías Calles y Alvaro Obregón (22).

El Dr. Latapí inició en 1946 el uso del promín en el Centro Dermatológico Pascua y, en ese mismo lugar, el Dr. Saúl utilizó la talidomida para el control de la reacción leprosa en 1967. Y es en este mismo centro donde se han llevado varios ensayos con diversos fármacos para el tratamiento de la lepra y de los cuales se mencionarán algunos de los más importantes (22)(47).

- CLOROQUINAS. Fueron introducidas inicialmente para el tratamiento del paludismo y algunas parasitosis intestinales, pero también tienen acciones en la terapéutica dermatológica. Los derivados que presentaron acción contra la reacción leprosa son: nivaquine, aralén, plaquinol y camoquina (54).

i. Nivaquine, sulfato de (dietil-amino-4'-metil)-1'-butil-amino-cloro-7 quinoleína, es un compuesto sintético utilizado en el tratamiento del paludismo y del lupus eritematoso. No pigmenta la piel.

ii. Aralén, 7-cloro-4-(dietil-amino-1-metil-butil-amino) fosfato de quinolina. Es menos tóxica y más efectiva que el nivaquine.,

iii. Camoquina, es químicamente muy parecida al aralén. Es el 4-(3'-dietil-amino-metil-4-hidroxianilino-7-cloroquina. Presenta buena absorción.

iv. Plaquinol, es el sulfato de hidroxí-cloroquina. Es el 7-cloro-4-(4'-(N-etil-N-B-hidroxí-etilamino)-1'-metil-butilamino) sulfato de quinoleína. Es muy tóxico.

El uso de estas cloroquinas, combinadas con las sulfonas, ayudó a una buena respuesta contra reacción leprosa, principalmente contra las reacciones febriles, la inflamación de las lesiones y la artritis. Pero sus inconvenientes eran el causar náuseas, anorexia, diarrea, insomnio, prurito, erupciones, fatiga visual y, en dosis elevadas, pueden provocar anemias (54).

- DIFENIL TIOUREA. Las semicarbazonas se utilizaban principalmente como antifúngicos, en especial contra los actinomicetos. Al encontrar esta acción se pensó que podría actuar contra las micobacterias. Es así como se descubrió un derivado que *in vitro* actuaba sobre *M. tuberculosis*, el DPT o difenil tiourea, una tiocarbanilida. Tiene también una acción antioxidante semejante a la de la vitamina E. Tiene acción terapéutica similar a la DDS, pero con menos efectos tóxicos, su inconveniente es que su acción es muy lenta y es bacteriostático (55).

- SULFAMETOXIPIRIDAZINA. Es una sulfonamida de amplia acción bactericida, de larga duración, se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y es de baja toxicidad. Actúa inhibiendo el uso del ácido p-aminobenzoico. Presenta marcada acción sobre *Streptococcus hemolíticos*, *S. pneumoniae*,

N. meningitidis y *C. hoffmani*. Se utilizó 1en el tratamiento del carbunco, infecciones broncopulmonares, meningitis y dermatitis. En el caso de la lepra su uso ayudó 1a la mejoría de los pacientes, principalmente de los enfermos tuberculoides siendo de efecto más retardado en los casos lepromatosos. Desarrolla resistencia (46).

- ISOXYL. Es el 4,4'-diisoamiloxiticarbenilida, tiene actividad tuberculostática. Presenta poca toxicidad. Se utilizó principalmente contra la lepra lepromatosa, observándose una neta mejoría clínica. El inconveniente es que aumenta la reacción leprosa (37).

- ETAMBUTOL. Es un derivado de las etilendiaminas. Desarrolla escasa resistencia. Sus principales acciones son: ayuda a eliminar las infiltraciones, a la cicatrización de los nódulos y a la curación de las úlceras nasales. Se logra una mejoría clínica y bacteriológica, no provoca reacción leprosa pero tampoco la evita.

El principal inconveniente es que tiene predilección por el nervio óptico (6).

- SULFONAS. El Dr. Latapi inició el uso del promín (DDS) el 16 de diciembre de 1946 en el Centro Dermatológico Pascua. El mecanismo de acción de las sulfonas es inhibir el uso del ácido p-amino benzoico por las bacterias. Su acción es lenta y puede provocar resistencia. En México son unos de los principales medicamentos que se utilizan para curar la lepra. A partir del promín se ha buscado sintetizar sulfonas con mayor efecto, pero hasta la fecha no se ha logrado (22)(47).

2.3.2 Medicamentos de uso actual.

Actualmente, el tratamiento que se aplica a los enfermos de lepra es el recomendado por la OMS, este esquema se sigue en el Hospital General y en

el Centro Dermatológico Pascua. El medicamento a utilizar dependerá del tipo de lepra a tratar, así como del uso de uno o dos medicamentos.

1.- El principal medicamento es la DDS, ya que es de fácil manejo, bajo costo y buena tolerancia. La dosis recomendada es de 1 a 2 mg por kg de peso (50 a 100 mg/día), con esta dosis no se presentan prácticamente efectos colaterales indeseables. Dosis mayores pueden producir metahemoglobinemia. Su mecanismo de acción es impedir la utilización del ácido p-amino benzoico por la bacteria para ser incorporado a la molécula del ácido fólico, con lo que inhibe el desarrollo bacteriano. Se ha mencionado su lenta acción, el provocar la reacción leprosa y desarrollar más rápida resistencia, esto último puede deberse a varias causas como la suspensión del medicamento, dosis muy bajas o intermitentes, lo que la facilita. Debido a esto, es necesario evitar o minimizar estas causas para poder asegurar una efectiva recuperación del paciente.

La DDS se utiliza principalmente en monoterapia contra la lepra indeterminada y en la lepromatosa, aunque ésta última puede desarrollar resistencia más rápida (22)(47)(50)(52).

2.- La rifampicina es un antibiótico macrocíclico semisintético obtenido de la fermentación de *Streptomyces mediterranei* y actúa inhibiendo la síntesis de ARN y ADN. Se le considera el fármaco antileproso más potente. Es un medicamento bien tolerado, pero el inconveniente es su alto costo. Al inicio se deben de administrar 600 mg/día y posteriormente 300 mg/día de sostén. Puede producir reacción leprosa. Se utiliza principalmente contra la lepra lepromatosa y la lepra tuberculoide (22)(47)(50)(52).

3.- La clofazimina es un derivado de las fenazinas, además de acción antileprosa, tiene también acción antiinflamatoria pudiendo actuar sobre la reacción leprosa. Es bacteriostático y ligeramente bactericida. La dosis es de 100 mg/día. No está disponible en todos los países y en México sólo se encuentra en algunos centros dermatológicos como el Hospital General y el Pascua, además de que su precio es elevado. Su principal efecto colateral es que provoca una gran pigmentación que molesta estéticamente al paciente. Se utiliza contra la lepra lepromatosa y la lepra dimorfa (22)(47).

4.- Cuando la monoterapia no es efectiva, es necesario combinar estos medicamentos. Las mejores combinaciones son DDS clofazimina ó DDS rifampicina. Por ejemplo, un caso lepromatoso puede tratarse con los siguientes planes:

i. DDS 50 mg/día.

ii. DDS 50 mg 100 mg de clofazimina al día.

iii. DDS 50 mg 600 mg de rifampicina al día durante 6 meses y continuar con 50 mg de DDS 1,200 mg de rifampicina cada 3 semanas ó sólo con 50 mg/día de DDS. Los casos tuberculoides, indeterminados o dimorfos, no requieren combinación de medicamentos y las dosis son más bajas en caso de requerirlo (47).

5.- En el tratamiento de la reacción leprosa el medicamento de elección es talidomida, por lo que no debe administrarse a mujeres embarazadas. La dosis inicial es de 200 a 300 mg/día durante 5 a 10 días y se va disminuyendo hasta llegar a suspenderla y en algunos casos conviene dejar una dosis de sostén de 25 mg/día. En los casos lepromatosos difusos con eritema necrosante, la dosis inicial de talidomida tiene que ser de 100 a 300 mg/día. Con esto, la fiebre y las artralgias desaparecen a las 48 horas y las alteraciones cutáneas, ganglionares,

oculares y testiculares involucionan en una semana. En caso de no poder utilizarse la talidomida, está la clofazimina, que se administra a una dosis de 100 a 200 mg/día y en casos graves hasta 300 mg/día (22)(47).

Se debe de recordar siempre que antes de iniciar el tratamiento de la lepra es necesario tratar primero cualquier enfermedad que requiera combinación de medicamentos y - dosis son más bajas en caso de requerirlo (47).

5.- En el tratamiento de la reacción leprosa el medicamento de elección es la talidomida, por lo que no debe de administrarse a mujeres embarazadas. La dosis inicial es de 200 a 300 mg/día durante 5 a 10 días y se va disminuyendo hasta llegar a suspenderla y en algunos casos conviene dejar una dosis de sostén de 25 mg/día. En los casos lepromatosos difusos con eritema necrosante, la dosis inicial de talidomida tiene que ser de 100 a 300 mg/día. Con esto, la fiebre y las artralgias desaparecen a las 48 horas y las alteraciones cutáneas, ganglionares, oculares y testiculares involucionan en una semana. En caso de no poder utilizarse la talidomida, está la clofazimina, que se administra a una dosis de 100 a 200 mg/día y en casos graves hasta 300 mg/día (22)(47).

Se debe de recordar siempre que antes de iniciar el tratamiento de la lepra es necesario tratar primero cualquier enfermedad intercurrente como lo son la parasitosis, diabetes, tuberculosis, etc, es decir, mejorar el estado general del paciente para que su tratamiento sea menos complicado.

En el cuadro 1 se puede observar que la DDS sigue siendo el medicamento de elección en la mayoría de los casos, pero es necesario darle un uso adecuado para evitar el desarrollo de resistencia. En un futuro entrarán al mercado medicamentos que se encuentran en fase experimental y que ofrecerán una esperanza para los enfermos de lepra. Es necesario también realizar un

buen diagnóstico para así proporcionar el mejor tratamiento para cada tipo de lepra.

CUADRO 1

TRATAMIENTO RECOMENDADO POR LA OMS Y LA SSA PARA LA LEPROSA.

Tipo de Lepra	Medicamento	Dosis (mg/dha)
Lepromatosa	DDS	100
	Rifampicina	600
	Clofazimina	100
Dimorfa	Clofazimina	100
Indeterminada	DDS	100
	Rifampicina	600
Tuberculoide	DDS	100
	Rifampicina	600
Reacción Leprosa	Talidomida	200-300

2.4 Manage del paciente.

2.4.1 Control y cuidados del paciente.

Todo tratamiento para el enfermo de lepra, sería incompleto si no se acompaña de un adecuado manejo y de medidas complementarias que favorezcan la curación del enfermo dentro del medio ambiente en el que vive. La lepra está cargada de ancestrales prejuicios casi imposibles de desterrar, la idea errónea de gran contagiosidad, de incurabilidad, de destrucción y de pecado, son comunes no sólo entre la población en general, sino entre el personal médico y de enfermería que a menudo hace más dano que la misma enfermedad. Es necesario hacer entender que es un ser humano que requiere nuestra ayuda, conocer cómo era su vida antes de adquirir la enfermedad y qué factores pudieron contribuir a su desarrollo (22)(47).

Es necesario averiguar qué concepto tienen el paciente y su familia de la enfermedad y de su curabilidad, para que el cuidado y el tratamiento sean efectivos.

El revelar el diagnóstico a un paciente varía de acuerdo al caso. No se debe de decir a un niño o a un joven que padece lepra, ya que sería un choque psicológico y emocional que complicaría el tratamiento, por lo que se debe de tener tacto para dar la noticia aún a personas adultas, ya que se debe de explicar que sí es curable, que su contagiosidad es baja y que podrá continuar con su vida habitual (47).

Para tener un buen control de la lepra en un país, es necesario seguir medidas convenientes. Se han propuesto algunas como son (47):

1.- Manejo en forma natural del paciente, tratándolo como a un ser humano, como si fuera cualquier otro paciente.

2.- Desaparecer los leprosarios o transformarlos en centros de investigación y estudio.

3.- Establecer consultas dermatológicas en las principales zonas endémicas para detectar a tiempo los casos y tratarlos en forma adecuada para evitar su posible diseminación.

4.- Tratamiento ambulatorio en general y, sólo en casos necesarios, hospitalización.

5.- Unidades móviles con personal médico y paramédico para penetrar en lo más profundo de las zonas endémicas donde no existan recursos ni servicios médicos.

6.- Integración gradual y cuidadosa de la lepra en todos los servicios de salud de un país, con objeto de que pueda atenderse correctamente en cualquier hospital.

7.- Educación sobre la enfermedad.

Estas medidas requieren de tiempo, paciencia y personal para que se lleven a cabo, además del apoyo por parte de la Secretaría de Salud y del Gobierno.

2.4.2 REHABILITACION DEL PACIENTE.

El principal problema de los enfermos de lepra son las complicaciones incapacitantes y deformantes que impiden su reincorporación a la vida social. La rehabilitación del paciente está encaminada a prevenir su empeoramiento físico, social y económico y a restaurar su independencia económica y su condición social, cuando sea necesario. Es

necesarie la ayuda de ortopedistas para corregir las alteraciones de manos y pies, poner férulas, puentes, aparatos de yeso o zapatos que hagan cerrar un perforante plantar. Un cirujano plástico puede aplicar injertos de cejas, levantar una nariz hundida, mejorar el alargamiento de pabellones auriculares o desaparecer el exceso de arrugas, injertar tendones en las manos para mejorar la oponencia del pulgar, etc (22)(47) (50).

Rehabilitar es volver a un individuo nuevamente capaz , situándole en condiciones físicas, psicológicas, sociales y profesionales para reconquistar una situación útil para sí, su familia o la sociedad en que vive. La rehabilitación físico- quirúrgica, tanto funcional como estética de las lesiones susceptibles, debe de realizarse adecuadamente. La rehabilitación debe de iniciarse el mismo día en que se hace el diagnóstico y, si bien los principios fundamentales de la rehabilitación son aplicables como en cualquier otra enfermedad, la mala preparación de la familia impide lograr un buen éxito (2).

La OMS ha propuesto varios puntos para que la rehabilitación de los enfermos de lepra sea un éxito (2)(47)(50):

1.- Informar adecuada y suficientemente sobre la enfermedad, a los médicos y público en general.

2.- Educar al enfermo para que se prevengan deformaciones, ya que las secuelas son difíciles de reparar.

3.- Corregir, si se presentaran, las deformidades por medio de fisioterapia y cirugía.

4.- Prestar servicios de readaptación profesional para reintegrar a los enfermos de nuevo a su vida cotidiana.

Actualmente el Centro Dermatológico Pascua cuenta con un servicio de rehabilitación que tiene los siguientes objetivos (14):

1.- Prevenir y controlar las incapacidades que podrían presentarse en un paciente Hansen.

2.- Luchar contra las retracciones músculo-tendinosa, hipoestesia o parestesia.

3.- Conservar la integridad funcional y la movilidad de todo el cuerpo.

4.- Dar lo más pronto posible una educación sanitaria propia para el paciente.

5.- Reubicar al paciente en su vida activa, tanto social como profesional.

Se realizan valoraciones cutáneas para verificar que el paciente no presente heridas que puedan complicarse. También se valora la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa, así como la valoración muscular para detectar músculos paralizados o débiles. Durante la rehabilitación se deben de fortalecer las fibras musculares parcialmente paralizadas o débiles para evitar la invalidez total. Se debe de dar confianza al paciente que a menudo es rechazado por el mundo social y de trabajo. El personal de enfermería debe de enseñar al paciente a revisarse y a curar sus heridas. Es conveniente que los trabajadores sociales instruyan a los familiares para que apoyen y ayuden al paciente a una rehabilitación más rápida y que se pueda realizar en su casa. Para lograr éxito, es necesario iniciar la rehabilitación inmediatamente después de haberse diagnosticado la enfermedad (14).

Pero no solamente esta enfermedad necesita de apoyo para la rehabilitación, existen muchas enfermedades que por falta de educación

provocan el rechazo hacia los enfermos, derivando en una lenta o nula rehabilitación que pone en peligro la vida del paciente, por lo que es necesario mayor información para el público en general y especialmente para los médicos, personal de enfermería y todo aquél que labore en las instituciones de salud.

CONCLUSIONES.

1.- La lepra continúa siendo una enfermedad estigmatizante entre la sociedad y el personal médico y de enfermería.

2.- Aún cuando el número total de casos es bajo, la lepra se encuentra ampliamente distribuida en el mundo, es una enfermedad que existe desde hace miles de años y ataca a la población sin importar sexo, edad o medio ambiente.

3.- El diagnóstico efectivo y oportuno permite un adecuado tratamiento para la pronta recuperación del paciente.

4.- Se han encontrado las posibles fuentes de transmisión, pero es necesario seguir las estudiando para poder controlarlas y prevenirlas.

5.- Los hallazgos de lepra en mamíferos distintos al hombre, han contribuido a su estudio y se espera que en un futuro, contribuyan también para una cura efectiva contra esta enfermedad.

6.- El bacilo de Hansen tiene gran complejidad antigénica que ha impedido el desarrollo de vacunas efectivas para su prevención, principalmente en zonas endémicas.

7.- La lepra en México aún se encuentra presente en una proporción que oscila entre 0.018 a 0.21 % de la población y es necesario realizar un diagnóstico temprano para manejar y tratar adecuadamente al paciente.

8.- Las estadísticas nacionales no son muy confiables, ya que al parecer no hay comunicación entre las instituciones de salud y urgen dudas al consultarlas.

9.- Es necesario realizar investigaciones a nivel nacional con nuevos medicamentos que permitan una recuperación rápida y efectiva.

10.- La rehabilitación de los enfermos de lepra requiere de un apoyo médico, psicológico y social para la efectiva reincorporación a su vida habitual.

11.- Para lograr el control adecuado de la lepra, es necesaria la cooperación entre las instituciones de salud y el gobierno para obtener resultados satisfactorios.

CAPITULO 3

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abe M, Minagawa F, et al. Fluorescent leprosy antibody absorption (FLA-ABS) test for detecting subclinical infection with M. leprae. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1980; 48(2): 109-119.
- 2.- Aguas JT. Lecciones de leprologia. Fontilles 5a Ed. 1973.
- 3.- Almeida AM, Ferreira RAM, et al. Leprosy and HIV infection. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1994; 62(1): 133-134.
- 4.- Amezcua ME, Escobar A, et al. Wild mexican armadillo with leprosy-like infection. Int J Lepr 1984; 52: 254-255.
- 5.- Azulay RD. Histopathology of skin lesions in leprosy. Int J Lepr 1971; 39(2):244-250.
- 6.- Barcelata LR. Tratamiento de la lepra con etambutol. Tesis, Centro Dermatológico Pascua. Mxico, D.F., 1967.
- 7.- Bhatia AS, Katch K, et al. Clinical and histopathological correlation in the classification of leprosy. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1993; 61(3): 433-438.
- 8.- Bathia VN. Skin smear examination in relation to multidrug therapy campaigns. Indian J Lepr 1987; 59(1): 75-79.
- 9.- Binford CH. Comprehensive program for the inoculation of human leprosy into laboratory animals. Public Health Rep 1956; 71: 995-996.
- 10.- Christopher L, Huang H. The transmission of leprosy in man. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1980; 48(3): 309-318.
- 11.- Convit J, Urlich M, et al. Vaccination in leprosy. Observations and interpretations. Int J Lepr Other Mycobact Dis 1980; 48(1): 62-65.
- 12.- Desikan KV. Vaccines in leprosy. Indian J Lepr 1987; 59(2): 127-133.
- 13.- Devasundaram JK. Leprosy: another possible source of

transmission. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(2): 296-297.

14.- Faucher de Caire C, Caire Loyer JM. Servicio de rehabilitación del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". *Rev. Mwd. Centro Dermatológico Pascua* 1992; 1(3): 109-114.

15.- Fite GL, Wrinkle CK, et al. Inoculation of *M. leprae* in reptiles. *Int J Lepr* 1964; 32: 272-278.

16.- Gelber RH. Minimal bactericidal concentration of clarithromycin against *M. leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62(1): 140-143.

17.- Girdhar BK. Multi-drug therapy in Leprosy. *Indian J Lepr* 1987; 59(2): 145-151.

18.- Gonzales R. Tratamiento de la lepra. Revisión bibliográfica. Tesis de postgrado, Centro Dermatológico Pascua. México, D.F., 1982.

19.- Hansen GA. Spedalskhedens Arsager. *Norcks Magazine for Laegevidenskaben* 1874, 4: 76-79. Reimpreso en *Int J Lepr* 1955; 23: 307-309.

20.- Hastings RC. Mechanism of action of DDS. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1980; 48(1): 65.

21.- Honore N, Perrani E, et al. A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in *M. leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(4): 600-603.

22.- INDRE. Lepra: pasado, presente y perspectivas para el futuro. Publicación técnica del INDRE. México, D.F., 1992.

23.- Islas-R AE, Guille-V CM, et al. Recognition of *M. leprae* antigens with antibodies present in sera from patients with lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(2): 245-248.

24.- Jadhav VH, Patki AH, et al. Comparison of two multidrug regimens in multibacillary leprosy. *Indian J Lepr* 1992; 64(4): 501-504.

25.- Jayanth KD. Leprosy: another possible source of

transmission. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(2): 296-297. 26.- Job CK, Sanchez RM, et al. Armadillos (*Dasypus novemcinctus*)

as a model to test antileprosy vaccines; a preliminary report. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(3): 394-397.

27.- Johnstone PAS. The search for animal models of leprosy. *Int J Lepr* 1987; 55: 535-547.

28.- Kaplan DL. Biblical leprosy: an anachronism whose time has come. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(3): 507-510.

29.- Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novencinctus* Linn) as a model for the study of leprosy. 1. Report of lepromatoid leprosy in a experimentally infected armadillo. *Int J Lepr* 1971; 39(693-702).

30.- Kumar, et al. More about clofazimine -3 years experience and review of literature. *Indian J Lepr* 1987; 59(1): 63-73.

31.- Lataph F. Lepromatosis difusa. Aspectos clinicos e histopatolpgicos. *Minerva Derm.* 1959; 34: 272-278.

32.- Lataph F, Zamora AC. The spotted leprosy of Lucio (La lepra manchada de Lucio). An introduction to its clinical and histological study. *Int J Lepr* 1948; 16: 421-430.

33.- Leininger JR, Doham JD, et al. Leprosy in a chimpanzee. Postmortem lesions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1980; 48(4): 414-421.

34.- Marcia de Almeida, et al. Leprosy and HIV infection. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62(1): 133-135.

35.- McDermott-Lancaster RD, et al. Activity os sparflloxacin against *M. leprae* measured by the proportional bactericidal test. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(4): 605-607.

36.- Modlin RL, Brennan PJ, et al. Immunological significance of *M. leprae* cell walls. *J Invest Derm* 1988; 90(4): 589.

37 Mora ME. Tratamiento de lepra con Isoxil. Tesis, Centro dermatolpgico Pascua, Mxico, D.F., 1965.

38.- Neville P. The tick: a possible vector of leprosy. *Science* 1981; 8(2): 17-20.

39.- Noorden SK, Lopez BL, et al. Estimated number of leprosy

cases in the world. *Indian J Lepr* 1992; 64(4): 521-527.

40.- Oatlinger T, Andersen AB, et al. A latex agglutination test for rapid serodiagnosis of leprosy in the field. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62(1): 135-139.

41.- Pearson JMH. The problem of dapsone-resistant leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1981; 49(4): 417-420.

42.- Price JE. BCG vaccination in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 50(2): 205-212.

43.- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity five groups system. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-273.

44.- Rodriguez O. Clasificaci3n de la lepra. *Dermatologha Rev Mxico* 1972; 16: 73-81.

45.- Rodriguez O. Lepra, clasificaci3n y terminologha. *Rev. Centro Dermatol3gico Pascua* 1992; 1(1): 27-34.

46.- Romero GE. Tratamiento de la lepra con sulfametoxipiridazina. Tesis, Centro Dermatol3gico Pascua. Mxico, D.F., 1964.

47.- Sayl A. Lecciones de Dermatologha. 12a ed. Mxico, D.F., Mwndez editores, 1992. pp 257-332.

48.- Sayl A. Lepra infantil. *Reimpresin de Dermat Rev Mex* 1958; 1(1-4).

49.- Skinsnes OK. Notes from the history of leprosy 1. Interpretative chronology of leprosy concept and practice. *Int J Lepr* 1973; 41: 220-237.

50.- SSA. Manual para la vigilancia epidemiol3gica de la lepra. Direcci3n General de Epidemiologha. Mxico, 1993.

51.- Suk-Lee K, Kwang-Youl O, et al. Detection of *M. leprae* in tissue and blood by polymerase chain reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62(1): 139-140.

52.- Valenzuela L. Tratamiento de lepra con rifampicina. Tesis, Centro Dermatol3gico Pascua. Mxico, D.F., 1978.

- 53.- Van Landingham RM, Walker LL, et al. Activity of phenazine analogs against *M. leprae* infections in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(3): 406-413.
- 54.- Vargas S. Tratamiento de la reacción leprosa con cloroquinas. Teis, Centro Dermatológico Pascua. México, D.F., 1960.
- 55.- Villavicencio J. Tratamiento de la lepra con derivados de difenil tiourea. Teis, Centro Dermatológico Pascua. México, D.F., 1961.
- 56.- Walker LL, et al. Clarithromycin is bactericidal against strains of *M. leprae* resistant and susceptible to dapsone and rifampin. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61(1): 59-65.
- 57.- Warndorf-van DT. Clofazimine-resistant leprosy, a case report. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1982; 50(2): 139-142.
- 58.- Yoshie Y. Advances in the microbiology of *M. leprae* in the past century. *Int J Lepr* 1973; 41: 361-371.